

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М.І.ПИРОГОВА

ВІСНИК ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ
№2 (Т. 27) 2023

ВІСНИК ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ REPORTS OF VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

Заснований: 17 жовтня 1994 року

Засновник: Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Державна реєстрація: 18 вересня 2003

Видавець: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Періодичність виходу журналу - 4 рази на рік

№2 (Т. 27) 2023

Фахове наукове видання України в галузі медичних наук за спеціальностями 221, 222, 228, 229

Згідно з переліком наукових фахових видань України, затвердженим наказом МОН України № 1188 від 24.09.2020

Фахове наукове видання України у галузі біологічних наук за спеціальністю 091

Згідно з переліком наукових фахових видань України, затвердженим наказом МОН України №1471 від 26.11.2020

Журнал включений до міжнародної інформаційної наукометричної бази CrossRef, Index Copernicus, Google Scholar Metrics, National Library of Ukraine Vernadsky

Головний редактор

Петрушенко В.В.

Заступник головного редактора

Андрушко І.І.

Власенко О.В.

Погорілий В.В.

Відповідальний редактор

Гунас І.В.

Секретар

Клімас Л.А.

Редакційна колегія

Василенко Д.А., Гумінський Ю.Й., Гунас В.І., Жебель В.М., Заїчко Н.В., Камінський В.В., Лазоришинець В.В., Мороз Л.В., Московко С.П., Puchalska L., Пшук Н.Г., Сарафинюк Л.А., Сергета І.В., Сидюк А.В., Того М.Д., Шевчук В.І., Шінкарук-Диковицька М.М., Wojcik W.

Редакційна рада

Беляєв Е.В., Березовський А.М., Бондар С.А., Булавенко О.В., Волощук Н.І., Гржимальська К.Ю., Дмитренко С.В., Дмитрієв М.О., Дудікова Л.В., Дуднік В.М., Іванов В.П., Йоптухівський М.В., Каніковський О.Є., Кіщук В.В., Ковальчук В.П., Коноплицький В.С., Король А.П., Костюк О.Г., Кулешов О.В., Кулик Л.Г., Матвійчук М.В., Московко Г.С., Незгода І.І., Очеретько О.М., Палій І.Г., Пентюк Н.О., Півторак В.І., Піліпонова В.В., Покидько М.І., Прокопенко С.В., Римша С.В., Семененко С.І., Серебреннікова О.А., Станіславчук М.А., Тихолаз В.О., Фіщенко В.О., Фоміна Л.В., Хіміч С.Д., Чайка Г.В., Шапринський В.О., Шевчук С.В., Шевчук Ю.Г., Шкарупа В.М., Школьніков В.С., Шувалов С.М., Яблонь О.С.

Адреса редакції:

21018, Україна, м.Вінниця,
вул. Пирогова, 56
Тел.: (0432) 43-94-11
Факс.: (0432) 46-55-30
E-mail: lora@vnmdu.edu.ua

Address editors:

Pyrogov Str. 56,
Ukraine - 21018, Vinnytsia,
Tel.: (0432) 43-94-11
Fax: (0432) 46-55-30
E-mail: lora@vnmdu.edu.ua

Технічні редактори: Л.О. Клопотовська, С.С. Левенчук

Художній редактор: Л.М. Слободянюк

Перекладачі: О.С. Войцехівська, Л.М. Матусевич, С.Г. Пойда

Сайт журналу <https://reports-vnmedical.com.ua>

Підписано до друку 29.05.2023 р.

Затверджено Вченою Радою ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол №8 від 25.05.2023 р.

Формат 60x84/8. Друк офсетний. Замовлення № 1108. Наклад 100.
Вінниця. Видавництво "Твори", Немирівське шосе, 62а, Вінниця, 21034
Телефон: 0 (800) 33-00-90, +38 (096) 97-30-934, +38 (093) 89-13-852, +38 (098) 46-98-043
e-mail: tvory2009@gmail.com; <http://www.tvoru.com.ua>

© Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, (м.Вінниця), 2023

Вісник Вінницького національного медичного університету

Рецензований журнал

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №7901 від 18.09.2003

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Kostiuchenko-Faifor O. S.** Correlations of cephalometric parameters of the upper respiratory tract in Ukrainian young men and young women with a wide face type
- Babina Yuliana** Experimental investigation of the effectiveness of local application of a combination of antiseptic and anesthetic on the model of contaminated wound
- Логвіненко В. А., Тихолаз В. О., Башинська О. І., Франчук С. В., Булько І. В.** Морфологія серця в період прогресивного росту в умовах тривалого впливу низької температури
- Власенко О. В., Гунас І. В., Семененко А. І., Довгань О. В., Бобрук В. П.** Морфогенез кінцевого мозку та мозочка людини в ранньому пренатальному періоді
- Nesterenko Ye. A., Shinkaruk-Dykovytska M. M., Shevchuk Yu. G., Lysenko S. A., & Cherkasova L. A.** Modeling of individual teleroentgenometric indicators using the COGS method in Ukrainian young men with a wide face type
- Височанська В. В., Коваль Г. М.** Ліполітична активність *Malassezia* spp. на запалених ділянках шкіри пацієнтів із себорейним дерматитом посилюється після впливу бета-ендорфіну
- Кушта А. О., Перминов Д. О., Мельник А. В., Волощук Н. І., Таран І. В.** Дослідження впливу аргініну глутамату на когнітивні процеси у щурів із харчовою депривацією
- Костюченко-Файфор О. С.** Особливості кореляцій цефалометричних параметрів верхніх дихальних шляхів в українських юнаків і дівчат із широким типом обличчя
- Бабіна Ю. М.** Експериментальне дослідження ефективності місцевого застосування комбінації антисептика з анестетиком на моделі контамінованої рани
- Logvinenko V., Tykholaz V., Bashynska E., Franchuk S., Bulko I.** Morphology of the heart during the period of progressive growth in conditions of prolonged exposure to low temperatures
- Vlasenko O. V., Gunas I. V., Semenenko A. I., Dovgan A. V., Bobruk V. P.** Morphogenesis of the human brain and cerebellum in the early prenatal period
- Нестеренко Є. А., Шінкарук-Диковицька М. М., Шевчук Ю. Г., Лисенко С. А., Черкасова Л. А.** Моделювання індивідуальних телерентгенометричних показників за COGS-методом в українських юнаків із широким типом обличчя
- Vysochanska V. V., Koval G. M.** Lipolytic activity of *Malassezia* spp. on inflamed seborrheic areas increases after exposure to beta-endorphin
- Kushta A. A., Perminov D. O., Melnyk A. V., Voloshchuk N. I., Taran I. V.** Study of the effect of arginine glutamate on cognitive processes in food-deprived rats

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Неволя М. В.** Психоемоційні розлади у дітей з пульмонологічною патологією та роль нейротрансмітерів і вітаміну D у їх виникненні
- Слободянюк В. А., Соснін М. Д.** Тактика лікування хворих при поєднанні пухлини нирки та сечокам'яної хвороби (клінічні спостереження)
- Поліщук О. О., Скиба В. Я.** Біофізичні показники слизової оболонки порожнини рота, мікроциркуляторного русла та ротової рідини у хворих на червоний плоский лишай
- Мунтян О. В., Гаджула Н. Г., Мунтян В. Л., Курдиш Л. Ф., Горай М. А.** Психоемоційний стан пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота та ефективність його корекції
- Nevoia M. V.** Psychoemotional disorders associated with pulmonary pathology in children, the role of serotonin, GABA and vitamin D in the pathogenesis of these disorders
- Slobodyanyuk V. A., Sosnin M. D.** Treatment tactics for patients with combined kidney tumor and urolithiasis (clinical cases)
- Polishchuk O. O., Skyba V. Ya.** Biophysical indicators of the mucous membrane of the oral cavity, the microcirculatory channel and the oral fluid in patients with lichen ruber planus
- Muntian O. V., Gadzhula N. G., Muntian V. L., Kurdysh L. F., Gorai M. A.** The psychoemotional state of patients with oral mucosal diseases and the effectiveness of its correction

- Сироїшко М. В., Костюк Т. М.** Дисфункція скронево-нижньощелепних суглобів на фоні посттравматичних стресових розладів у пацієнтів
253
- Поліщук Т. В., Жебель В. М.** Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу та ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3
258
- Золотарьова Н. А., Гуненко І. І.** Вплив статинотерапії на пружньо-еластичні властивості судин у хворих на артеріальну гіпертензію
264
- Кедик О. О.** Прогнозування клінічного перебігу портальної гіпертензії, ускладненої гострою кровотечею з варикозно розширених вен
269
- Syroishko M. V., Kostiuk T. M.** Dysfunction of the temporomandibular joints associated with post-traumatic stress disorders in patients
253
- Polishchuk T. V., Zhebel V. M.** Parameters of intra-cardiac hemodynamics in women with essential hypertension and heart failure, carriers of different polymorphic variants of the galectin-3 gene (LGALS-3, rs 2274273)
258
- Zolotaryova N. A., Gunenko I. I.** The effect of statin therapy on the elastic properties of blood vessels in patients with arterial hypertension
264
- Kedyk O. O.** Prognosis of the clinical course of portal hypertension complicated by the acute variceal bleeding
269

МЕТОДИКИ

- Смірнова О. В., Сулім О. Г.** Проведення практичних занять з медичної хімії під час дистанційного навчання
274
- Ющенко Т. І., Морозова Л. П.** Кількісне визначення іонів калію методом полум'яної фотометрії в лікарському препараті "Панангін"
279
- Borysenko A. A., Antonenko A. M., Omelchuk S. T., Bardov V. G., Aleksichuk V. D.** Substantiation of recommendations for safe aerial application of pesticides used by unmanned aerial vehicles (UAVs)
284
- Smirnova O. V., Sulim O. G.** Conducting practical classes in medical chemistry during distance learning
274
- Yushchenko T. I., Morozova L. P.** Quantitative determination of potassium ions by flame photometry in the drug "Panangin"
279
- Борисенко А. А., Антоненко А. М., Омельчук С. Т., Бардов В. Г., Алексійчук В. Д.** Обґрунтування рекомендацій щодо безпечного застосування пестицидів з повітря за допомогою безпілотних літальних апаратів (БПЛА)
284

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

- Гусак Н. Б., Зуб В. О., Котуза А. С.** Порівняльний аналіз пакетів напрямку "Онкологія" програми медичних гарантій
288
- Клименюк О. В., Очередько О. М., Клименюк В. П., Руденко А. А.** Аналіз залежності балансових значень витрат, якості і комфорту медичних послуг від індивідуалізованої еластичності попиту пацієнтів
293
- Пашковський С. М., Кальниш В. В., Коваль Н. В.** Порівняльна характеристика професійно важливих психофізіологічних параметрів операторів безпілотних авіаційних комплексів практично здорових та хворих на асоційовані зі стресом захворювання
301
- Черешнюк Г. С., Руденко А. А., Паламар І. В.** Стан національної системи охорони здоров'я, пріоритетні напрямки подальшого удосконалення її діяльності зі спрямуванням першочергових заходів на збереження і зміцнення здоров'я населення України
309
- Чорна В. В., Крупка Н. О., Лотоцька-Дудик У. Б.** Сучасні вимоги до нутрієнтного складу харчування та стану продовольчого забезпечення військовослужбовців збройних сил України
313
- Husak N. B., Zub V. O., Kotuza A. S.** Comparative analysis of the medical guarantees program packages in the field of "Oncology"
288
- Klymenyuk O. V., Ocheredko O. M., Klymenyuk V. P., Rudenko A. A.** Analysis of the dependence of the balance sheet values of costs, quality and comfort of medical services on the individualized elasticity of patient demand
293
- Pashkovskiy S. M., Kalnysh V. V., Koval N. V.** Comparative characteristics of professionally important psychophysiological parameters of operators of unmanned aircraft complexes, practically healthy and patients with stress-associated diseases
301
- Chereshnyuk G. S., Rudenko A. A., Palamar I. V.** The state of the national healthcare system, priority areas for further improvement of its activities with the focus on implementing urgent measures to preserving and strengthening the health of the population of Ukraine
309
- Chorna V. V., Krupka N. O., Lototska-Dudyk U. B.** Current requirements for the nutrient composition of food and the state of food supply for servicemen of the Armed Forces of Ukraine
313

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

- Кульбачук О. С., Сідь Є. В., Соловійов О. В., Піскун А. В., Марченко-Антидзе О. О.** Механізми ремоделювання екстрацелюлярного матриксу міокарда хворих на артеріальну гіпертензію
319 **Kulbachuk O. S, Sid' E. V., Soloviov O. V., Piskun A. V., Marchenko-Antudze O. O.** The mechanisms of the extracellular matrix remodeling of myocardium among patients with hypertension
- Побережна Г. М., Кулигіна В. М., Гаджула Н. Г., Повшенюк А. В., Горай М. А., Курдиш Л. Ф.** Стоматологічні захворювання у хворих з патологією шлунково-кишкового тракту: огляд літератури
323 **Poberezhna H. M., Kulygina V. M., Gadzhula N. G., Povsheniuk A. V., Gorai M. A., Kurdys L. F.** Dental diseases in patients with pathology of the gastrointestinal tract: a literature review
- Льовкіна О. Л., Масіброда Н. Г., Мунтян О. А., Кливак В. В., Вознюк А. В.** Вплив хронічного стресу сьогодення на менструальну функцію жінки
331 **Lovkina O. L., Masibroda N. G., Muntyan O. A., Klivak V. V, Vozniuk A. V.** The impact of today's chronic stress on a woman's menstrual function
- Шакатіра М. А. М.** Чи існує зв'язок між алопецією та антропометричними показниками? Сучасний науковий погляд
336 **Shakatira M. A. M.** Is there a relationship between alopecia and anthropometric indicators? Modern scientific view
- Пликанчук О. В., Музичук О. М., Тхоровський М. А., Незгода О. П., Клименко Т. І.** Значення генів TLR, зокрема TLR-2 і TLR-4, а також їхніх поліморфізмів у сприйнятливості й резистентності до розвитку туберкульозу та його перебігу
341 **Plykanchuk O. V., Muzychuk O. M., Tkhorovskiy M. A., Nezgoda O. P., Klymenko T. I.** The significance of TLR genes, in particular TLR-2 and TLR-4, and their polymorphisms in susceptibility and resistance to the development and clinical course of tuberculosis
- Дамзін О. С., Тихолаз В. О., Галунко Г. М.** Субвентрикулярна ділянка бічних шлуночків у процесі постнатального нейрогенезу
346 **Damzin O. S., Tykholaz V. O., Galunko G. M.** The subventricular zone of the lateral ventricles in the postnatal neurogenesis

ХРОНІКА

- Юрчишина О. А.** Василь Данилович Білик - ректор, почесний громадянин міста Вінниця. До 100-річчя від дня народження
352 **Yurchyshyna O. A.** Vasyl Danylovych Bilyk - rector, honorary citizen of the city of Vinnytsia. To the 100th anniversary of the birth

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-01

UDC: 616.21:616.314.26-053.81-073.75

CORRELATIONS OF CEPHALOMETRIC PARAMETERS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT IN UKRAINIAN YOUNG MEN AND YOUNG WOMEN WITH A WIDE FACE TYPE

Kostiuchenko-Faifor O. S.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia (Pirogov st., 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018)

Responsible for correspondence:
e-mail: kostyuchenko.olha.91@gmail.com

Received: April, 27, 2023; Accepted: May, 29, 2023

Annotation. Changes in the size of the upper respiratory tract can lead to the emergence or aggravation, complications of already existing pathologies. In this regard, there is a need to study their sizes both in normal and pathological conditions. Cephalometric analysis is one of the important tools that allows you to assess the location of the structures of the upper respiratory tract and their parameters. The purpose of the study is to establish the peculiarities of correlations between cephalometric parameters of the upper respiratory tract in Ukrainian young men and young women with an orthognathic bite with a wide face type. On primary lateral radiographs of Ukrainian young men (aged 17 to 21 years) and young women (aged 16 to 20 years) with a wide facial type, orthognathic bite and absence of upper respiratory tract pathology, using the licensed medical software OnyxCeph^{3TM}, version 3DPro (company Image Instruments GmbH, Germany) and the diagnostic program "UniqCeph" carried out a cephalometric analysis of the upper respiratory tract, soft palate, hyoid bone and tongue. Correlations were evaluated using the Statistica 6.0 license package using Spearman's non-parametric statistics. In young men and young women with a wide face type, multiple, mostly straight, medium-strength reliable (r = from 0.42 to 0.56) and strong (r = from 0.62 to 0.82) correlations were established between most of the cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself, and only in young women - multiple straight correlations of average strength reliable (r =0.44 and r =0.53) relationships between most of the cephalometric characteristics of the hyoid bone. In addition, in young men with a wide face type, multiple straight correlations of mostly medium strength, reliable (r = from 0.47 to 0.52) and unreliable (r = from 0.30 to 0.41) relationships of the AH-CV, AH-MP or VT distances and most of the cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself, mainly the inverse of the average strength of reliable (r =-0.44 in both cases) and unreliable (r =-0.32 and r =-0.38) correlations of the value of most of the cephalometric characteristics of the soft palate (with the exception of the PM-U distance) and the tongue, as well as mostly straight correlations of medium strength unreliable (r = from 0.34 to 0.38) relationships between the values of most of the cephalometric characteristics of the hyoid bone (with the exception of the AH-CV distance) and the tongue; and in young women, there are direct, reliable, medium-strength (r =0.45 and r =0.53) and strong (r =0.63 in both cases) relationships between the value of the AH-CV distance and almost all cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself, as well as mainly direct unreliable average strength (r = from 0.37 to 0.38) correlations between the size of the PM-U or AH-FH distance and most of the characteristics of the tongue. Thus, the most pronounced manifestations of sexual dimorphism correlations are established between the cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself and the hyoid bone or tongue, as well as between the cephalometric characteristics of the soft palate and the tongue.

Keywords: cephalometry, correlations, upper respiratory tract, soft palate, hyoid bone, tongue, Ukrainian young men and young women, face type, orthognathic bite, sexual dimorphism.

Introduction

The upper respiratory tract is a dynamic, complex and complex anatomical structure consisting of components, each of which has both common and distinct mechanical, structural and physiological elements and functions. For the most part, the upper respiratory tract includes the nasal cavities, larynx, pharynx and their surrounding structures, such as the paranasal sinuses [4]. All of them perform a number of functions, from speech production to a protective function [15].

Studies of these morphological structures still do not lose their relevance and, as practice has shown, require revisions of the norm within certain time frames [10]. Thus, on the example of the study of the anatomical features of the nasal cavity of more than 18,000 patients, the authors concluded that there is not only the described classic morphological structure of this structure, but also its variations that do not go beyond the concept of "norm" [18].

In addition, the fact of their high anatomical variability in dimensional parameters in representatives of different sexes, ages and anthropometric indicators, such as age, is proven [11]. Also, the size of the respiratory tract can be changed by surgical interventions. And this applies not only to operations directly on them, but also to surrounding structures, such as, for example, the upper jaw [5].

All these indicators are important from the point of view of clinical medicine, because the parameters of the upper respiratory tract and their surrounding structures affect the biomechanics of the respiratory process, and this, in turn, can affect the occurrence or course of various pathological conditions [4].

One of these threatening and widespread conditions is obstructive sleep apnea, which according to some data affects up to 4 % of the male and 2 % of the female population of the planet aged 30-60 years [3, 12] and also causes

exorbitant costs for the state. For example, Great Britain spends about 55 million pounds every year on treatment and other costs related to this disease [20].

One of the effective ways of researching the parameters of the upper respiratory tract, which is widely used, is cephalometric analysis, which is not inferior in its accuracy to three-dimensional research methods and allows for a more accurate assessment of some structures [9]. However, for its successful application, it is necessary to conduct a study using the healthiest population in order to obtain normative indicators from which clinicians should be guided.

The purpose of our study is to establish correlations between cephalometric parameters of the upper respiratory tract in Ukrainian young men and young women with an orthognathic bite and a wide face type.

Materials and methods

Primary lateral radiographs of 49 Ukrainian young men (YM) (aged 17 to 21 years) and 76 Ukrainian young women (YW) (aged 16 to 20 years) with an orthognathic bite and the absence of upper respiratory tract pathology were taken from the database of the National Pirogov Research Center and Department of Pediatric Dentistry Memorial Medical University, Vinnytsia. A teleradiographic examination (effective radiation dose up to 0.001 mSv) was carried out using a dental cone-beam tomograph Veraviewepocs 3D Morita (Japan) in the private dental clinic "Vinintermed".

Committee on Bioethics of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (protocol № 8 From 30.09.2021) found that the studies do not contradict the basic bioethical standards of the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), the relevant WHO regulations and laws of Ukraine.

Cephalometric analysis of the upper respiratory tract was performed using the licensed medical software OnyxCeph^{3™}, version 3DPro (Image Instruments GmbH, Germany) and the diagnostic program "UniqCeph" (created at the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia).

The distribution by face types, determined using Garson's morphological index [19], was: YM - with a very wide face 5, with a wide face 22, with an average face 11, with a narrow face 8; YW - with a very wide face 25, with a wide face 25, with an average face 10, with a narrow face 12.

The following indicators were analyzed [14]:

- *characteristics of the upper respiratory tract itself:* distance **PASmin** (retrolingual oropharyngeal space) - distance between points TB and TV` (mm); **PM-UPW** distance (nasopharyngeal space) - distance between PM and UPW points (mm); **U-MPW** distance (postpalatal oropharyngeal space) - distance between the U and MPW points (mm); **V-LPW** distance (lower oropharyngeal space) - distance between V and LPW points (mm); area **UAA** (area of the upper respiratory area) - outlined by a contour

through the points: PM - UPW - MPW - TB` - LPW - V - PM (mm²);

- *characteristics of the soft palate:* angle **NL/PM-U** (angle of inclination of the soft palate) - the angle formed by the lines PM-U and NL (°); **PM-U** distance (length of soft palate) - distance between PM and U points (mm); distance **SPT** (thickness of the soft palate) - the distance between the most distant points perpendicular to the PM-U line (mm); **SPA** area (soft palate area) - outlined by a contour through points PM and U (mm²);

- *characteristics of the hyoid bone:* the **AH-CV** distance (the position of the hyoid bone relative to the spine horizontally) is the distance between the AH and CV points (mm); distance **AH-FH** (position of the hyoid bone relative to the vertical Frankfurt plane) - distance between points AH and FH (mm); distance **AH-MP** (position of the hyoid bone relative to the mandibular plane vertically) - distance between points AH and MR (mm);

- *tongue characteristics:* **H-VT** distance (tongue height) - distance between H and VT points (mm); distance **VT** (tongue length) - distance between points V and T (mm); area **TA** (tongue area) - outlined by a contour through the points T - H - TB - V - Ge - T (mm²).

The assessment of correlations between cephalometric indicators of the upper respiratory tract in YM and YW with a wide face type was carried out in the license package "Statistica 6.0" with the help of non-parametric statistics of Spearman.

Results. Discussion

The results of correlations between cephalometric parameters of the upper respiratory tract in young men with a wide face type, orthognathic bite and the absence of pathology of the upper respiratory tract are presented in Table 1.

Table 2 presents the results of correlations between cephalometric indicators of the upper respiratory tract in YW with a wide face type, orthognathic bite and the absence of pathology of the upper respiratory tract are presented in Table 2.

As a result of the analysis of reliable correlations between the *cephalometric characteristics of the upper respiratory tract of Ukrainian young men* with a wide face type, *multiple direct relationships of medium strength* ($r=0.31$ and $r=0.42$) and strong ($r=$ from 0.62 to 0.87) correlations of the size of the UAA area with all by other cephalometric indicators of the upper respiratory tract, as well as PASmin, U-MPW and V-LPW distances with most cephalometric indicators of the upper respiratory tract. *Quantitative analysis* of reliable correlations between cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself revealed 7 reliable correlations out of 10 possible (70.00 %), of which 20.00 % were direct of medium strength, 50.00 % were direct strong.

As a result of the analysis of reliable and average strength of unreliable correlations between the

Table 1. Correlations between cephalometric parameters of the upper respiratory tract in young men with a wide face type (n=22).

	PASmin	PM-UPW	U-MPW	V-LPW	UAA	NL/PM-U	PM-U	SPT	SPA	AH-CV	AH-FH	AH-MP	H-VT	VT
PM-UPW	0.22													
U-MPW	0.66	0.15												
V-LPW	0.87	0.29	0.51											
UAA	0.82	0.42	0.62	0.76										
NL/PM-U	-0.07	-0.50	-0.13	-0.30	-0.18									
PM-U	0.09	0.04	-0.23	0.18	0.01	-0.07								
SPT	-0.20	0.47	0.05	0.02	-0.21	-0.35	0.07							
SPA	-0.13	0.25	-0.12	0.11	-0.24	-0.27	0.54	0.79						
AH-CV	0.53	0.16	0.41	0.52	0.25	-0.18	0.04	0.20	0.23					
AH-FH	0.14	-0.12	0.13	0.20	0.47	-0.07	0.03	-0.42	-0.28	0.01				
AH-MP	0.34	0.09	0.30	0.29	0.63	-0.04	0.04	-0.31	-0.27	0.02	0.78			
H-VT	-0.29	-0.32	-0.54	-0.14	-0.10	0.28	0.20	-0.44	-0.32	-0.36	0.34	0.03		
VT	0.34	0.40	0.44	0.29	0.49	-0.44	0.13	0.24	0.23	0.26	0.37	0.64	-0.56	
TA	0.05	0.22	-0.13	0.26	0.36	-0.38	0.43	-0.06	0.10	-0.13	0.53	0.38	0.35	0.30

Notes: here and in the following table, yellow background - unreliable direct correlations of medium strength; brown background - reliable direct correlations of medium strength; red background - strong reliable direct correlations; green background - unreliable correlations of medium strength; blue background - medium-strength reliable correlations.

Table 2. Correlations between cephalometric parameters of the upper respiratory tract in YW with a wide face type (n=25).

	PASmin	PM-UPW	U-MPW	V-LPW	UAA	NL/PM-U	PM-U	SPT	SPA	AH-CV	AH-FH	AH-MP	H-VT	VT
PM-UPW	0.26													
U-MPW	0.65	0.56												
V-LPW	0.76	0.19	0.52											
UAA	0.82	0.44	0.79	0.80										
NL/PM-U	-0.08	-0.22	-0.20	-0.03	-0.05									
PM-U	-0.18	-0.09	-0.26	-0.06	-0.09	0.00								
SPT	0.10	0.42	0.12	-0.06	0.05	-0.09	0.13							
SPA	0.16	0.14	-0.05	-0.04	-0.05	-0.26	0.49	0.75						
AH-CV	0.53	0.16	0.45	0.63	0.63	0.10	0.22	0.09	0.10					
AH-FH	0.05	-0.40	-0.04	0.42	0.16	0.16	0.25	-0.39	-0.17	0.53				
AH-MP	-0.12	-0.10	0.12	-0.03	0.07	-0.08	0.32	0.01	0.07	0.28	0.44			
H-VT	-0.26	-0.07	-0.30	-0.02	-0.13	0.25	0.03	-0.21	-0.21	0.06	0.38	-0.19		
VT	0.13	-0.05	0.25	-0.04	0.15	-0.38	0.37	0.18	0.41	0.22	0.15	0.61	-0.31	
TA	-0.08	-0.32	-0.21	0.09	-0.05	-0.04	0.37	-0.06	0.18	0.22	0.47	-0.06	0.55	0.20

cephalometric characteristics of the soft palate of Ukrainian young men with a wide face type, the multiple character of direct average strength and strong correlations was established only between the size of the SPA area and the PM-U and SPT distances ($r=0.54$ and $r=0.79$). Quantitative analysis of reliable and average strength of unreliable correlations between cephalometric characteristics of the soft palate revealed 3 correlations out of 6 possible (50.00 %), of which 16.67 % were reliable direct of average strength, 16.67 % were reliable direct strong, 16.67 % were unreliable inverse of average strength.

As a result of the analysis of reliable correlations between the cephalometric characteristics of the hyoid bone of Ukrainian young men with a wide face type, only a direct strong ($r=0.78$) correlations between the AH-MP and AH-FH distances was established, which out of 3 possible correlations is 33.33 %.

As a result of the analysis of reliable and medium-strength unreliable correlations between the cephalometric characteristics of the tongue of Ukrainian YM with a wide face type, multiple medium-strength unreliable direct ($r=0.30$ and 0.35) correlations of the size of the TA area with all

tongue distances were established. *Quantitative analysis* of reliable and average strength of unreliable correlations between cephalometric characteristics of the tongue revealed 3 connections out of 3 possible (100 %), of which, 66.67 % of the average strength of unreliable direct correlations, 33.33 % of the average strength of reliable inverse correlations.

As a result of the analysis of reliable and average strength of unreliable correlations between the *cephalometric characteristics of the upper respiratory tract proper and the soft palate of Ukrainian YM* with a wide face type, no *multiple* correlations were established. *Quantitative analysis* of reliable and average strength of unreliable correlations between cephalometric characteristics of the upper respiratory tract proper and soft palate revealed only 3 correlations out of 20 possible (15.00 %), of which 5.00 % reliable direct average strength, 5.00 % reliable inverse average strength, 5.00 % of unreliable inverses of average strength.

As a result of the analysis of reliable and average strength of unreliable correlations between the *cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself and the hyoid bone of Ukrainian young men* with a wide face type, *multiple straight correlations of average strength reliable* ($r=$ from 0.47 to 0.52) and *unreliable* ($r=$ from 0.30 to 0.41) correlations are established between the AH-CV and AH-MP distances and most of the cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself. *Quantitative analysis* of reliable and average strength of unreliable correlations between the cephalometric characteristics of the upper respiratory tract proper and the hyoid bone revealed 7 correlations out of 15 possible (46.67 %), of which 20.00 % were reliable direct medium strength, 6.67 % were reliable direct strong, 20.00 % unreliable straight lines of average strength.

As a result of the analysis of reliable and average strength of unreliable correlations between the *cephalometric characteristics of the upper respiratory tract and the tongue of Ukrainian young men* with a wide face type, *multiple straight correlations of average strength reliable* ($r=0.44$ and $r=0.49$) and *unreliable* ($r=$ from 0.34 to 0.40) correlations are established only between the value of the VT distance and most of the cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself. *Quantitative analysis* of reliable and average strength of unreliable correlations between cephalometric characteristics of the proper upper respiratory tract and tongue revealed 7 correlations out of 15 possible (46.67 %), of which 13.33 % were reliable direct of average strength, 20.00 % were unreliable direct of average strength, 6.67 % were reliable inverse of average strength, 6.67 % of unreliable inverses of average strength.

As a result of the analysis of the average strength of unreliable correlations between the *cephalometric characteristics of the soft palate and hyoid bone of Ukrainian young men* with a wide face type, *multiple inverse average*

strength unreliable ($r=-0.31$ and $r=-0.42$) correlations were established between the value of the SPT distance and distances AH-FH and AH-MP. *Quantitative analysis* of the average strength of unreliable correlations between cephalometric characteristics of the soft palate and hyoid bone revealed only 2 inverse average strength of unreliable correlations out of 12 possible (16.67 %).

As a result of the analysis of reliable and average strength of unreliable correlations between the *cephalometric characteristics of the soft palate and tongue of Ukrainian young men* with a wide face type, *multiple inverse average strength reliable* ($r=-0.44$ in both cases) and *unreliable* ($r=-0.32$ and $r=-0.38$) correlations between the NL/PM-U angle and most of the tongue characteristics, as well as the H-VT distance and half of the soft palate characteristics. *Quantitative analysis* of reliable and average strength of unreliable correlations between cephalometric characteristics of the soft palate and tongue revealed 5 correlations out of 12 possible (41.67 %), of which 8.33 % were reliable direct of average strength, 16.67 % were reliable inverse of average strength, 16.67 % were unreliable inverses of average strength.

As a result of the analysis of reliable and medium-strength unreliable correlations between the *cephalometric characteristics of the hyoid bone and tongue of Ukrainian young men* with a wide face type, there are multiple, *mostly straight correlations of medium strength unreliable* ($r=$ from 0.34 to 0.38) correlations are established between the value of the AH-FH distance and all characteristics of the tongue, as well as between the value of the AH-MP distance and most of the characteristics of the tongue. *Quantitative analysis* of reliable and average strength of unreliable correlations between the characteristics of the hyoid bone and tongue revealed 6 connections out of 12 possible (50.00 %), of which 8.33 % were reliable direct strong, 8.33 % were reliable direct of medium strength, 25.00 % were unreliable direct of medium forces, 8.33 % of unreliable inverse average forces.

As a result of the analysis of reliable correlations between the *cephalometric characteristics of the upper respiratory tract of Ukrainian YW* with a wide face type, multiple direct correlations of medium strength ($r=$ from 0.44 to 0.56) and strong ($r=$ from 0.65 to 0.82) were established between almost all cephalometric indicators. *Quantitative analysis* of reliable correlations between cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself revealed 8 correlations out of 10 possible (80.00 %), of which 30.00 % were direct of medium strength, 50.00 % were direct strong.

As a result of the analysis of reliable correlations between the *cephalometric characteristics of the soft palate of Ukrainian YW* with a wide face type, *direct correlations of medium strength* ($r=0.49$) and *strong* ($r=0.75$) were established between the size of the SPA area and the size of the PM-U and SPT distances. *Quantitative analysis* of reliable correlations between cephalometric characteristics of the

soft palate revealed 2 correlations out of 6 possible (33.33 %), of which 16.67 % were direct of medium strength, 16.67 % of direct strong.

As a result of the analysis of reliable correlations between the *cephalometric characteristics of the hyoid bone of Ukrainian YW* with a wide face type, *reliable straight correlations of medium strength* ($r=0.53$ and $r=0.44$) were established between the AH-FH distance and the AH-CV and AH-MP distances, which is 66.67 % of the 3 possible correlations.

As a result of the analysis of reliable and average strength unreliable correlations between the *cephalometric characteristics of the tongue of Ukrainian YW* with a wide face type, *medium-strength reliable direct* ($r=0.55$) and *unreliable inverse* ($r=-0.31$) correlations of the H-VT distance with the size of the TA area and VT distances were established. *Quantitative analysis* of reliable and average strength of unreliable correlations between cephalometric characteristics of the tongue revealed 2 correlations out of 3 possible (66.67 %), of which 33.33 % were reliable direct average strength and 33.33 % were unreliable inverse average strength.

As a result of the analysis of reliable correlations between the *cephalometric characteristics of the upper respiratory tract and the soft palate of Ukrainian YW* with a wide face type, only a *direct relationship of medium strength* ($r=0.42$) was established between the value of the PM-UPW and SPT distances, which out of 20 possible relationships is 5.00 %.

As a result of the analysis of reliable correlations between the *cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself and the hyoid bone of Ukrainian YW* with a wide face type, *multiple direct correlations of medium strength* (r from 0.42 to 0.53) and *strong* ($r=0.63$ in both cases) correlations were established only between the value of the AH-CV distance and almost all cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself. *Quantitative analysis* of reliable correlations between cephalometric characteristics of the upper respiratory tract and hyoid bone revealed 6 correlations out of 15 possible (40.00 %), of which 20.00 % were direct of medium strength, 13.33 % were direct strong, and 6.67 % were inverse of medium strength.

As a result of the analysis of the average strength of unreliable correlations between the *cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself and the tongue of Ukrainian YW* with a wide face type, no multiple relationships were established. *Quantitative analysis* of the average strength of unreliable correlations between the cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself and the tongue revealed only 2 inverse average strength of the connection out of 15 possible (13.33 %).

As a result of the analysis of the average strength of unreliable correlations between the *cephalometric characteristics of the soft palate and hyoid bone of Ukrainian YW* with a wide face type, no multiple relationships were established. *Quantitative analysis* of the average strength of

unreliable correlations between cephalometric characteristics of the soft palate and hyoid bone revealed only 2 connections out of 12 possible (16.67 %), of which 8.33% were direct of average strength, 8.33% were inverse of average strength.

As a result of the analysis of reliable and medium-strength unreliable correlations between the *cephalometric characteristics of the soft palate and tongue of Ukrainian YW* with a wide face type, *multiple medium-strength direct unreliable* ($r=0.37$ in both cases) correlations were established between the value of the PM-U distance and most of the characteristics tongue. *Quantitative analysis* of reliable and average strength of unreliable correlations between cephalometric characteristics of the soft palate and tongue revealed 4 connections out of 12 possible (33.33 %), of which 8.33 % were direct reliable of average strength, 16.67 % were direct unreliable of average strength, 8.33 % were inverse unreliable medium strength.

As a result of the analysis of reliable and average strength of unreliable correlations between the *cephalometric characteristics of the hyoid bone and tongue of Ukrainian YW* with a wide face type, *multiple straight lines of average strength of average strength reliable* ($r=0.38$) and *unreliable* ($r=0.47$) correlations between the distance value were established AH-FH and most characteristics of the language. *Quantitative analysis* of reliable and average strength of unreliable correlations between cephalometric characteristics of the hyoid bone and tongue revealed 3 correlations out of 9 possible (33.33 %), of which 11.11 % were direct reliable of medium strength, 11.11 % were direct reliable strong, 11.11 % were direct unreliable medium strength.

Thus, among Ukrainian YM and YW with a wide type of face, orthognathic bite and the absence of pathology of the upper respiratory tract, when analyzing the reliable and average strength of unreliable correlations, the most pronounced connections are established between the cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself, between the cephalometric characteristics of the tongue, between the cephalometric characteristics proper upper respiratory tract and hyoid bone, between cephalometric characteristics of proper upper respiratory tract and tongue (only in young men), between cephalometric characteristics of soft palate and tongue, as well as between cephalometric characteristics of hyoid bone and tongue.

Differences in the parameters of the hyoid bone were found in individuals with different craniofacial structures. In individuals with skeleton class III, the hyoid bone is located anteriorly and inferiorly. In addition, men have larger airways of the pharynx and the hyoid bone, which is located lower and in front than in women [1].

The conducted studies showed greater values of the volume of the maxillary sinuses in men than in women ($p<0.0001$). At the same time, the type of bite, the type of face, and the nature of breathing do not affect the volume of the maxillary sinuses ($p>0.05$) [16].

In dark-skinned adolescents, it was found that such parameters as S-PNS, AA-PNS and the average area of the nasopharynx are correlated with the length of the upper jaw ($p < 0.001$), while S-PNS, Ba-S-PNS, AD, and H-AA, H-RGN, H-Ax were correlated with the length of the lower jaw ($p < 0.05$) [2].

It was established that people with a long face type have a significantly smaller volume of the upper respiratory tract ($p = 0.037$) than representatives of other face types [6]. In individuals with a hypodivergent facial type, the upper pharyngeal space has a negative correlation with the width of the branch of the lower jaw ($r = -0.02$ and $p = 0.028$), and the gonial angle has a significant inverse correlation with the lower pharyngeal airway space ($r = -0.398$ and $p = 0.029$) [21].

Sprenger R. and co-authors [22] found a statistically significant difference between the brachyfacial and dolichofacial groups regarding the parameters of the posterior palatal space. Also, the type of face significantly affects the volume of the pharyngeal space in relation to linear and angular measurements of the lower jaw and hyoid bone [17].

The type of bite also affects the indicators of the respiratory tract. Adolescents with anterior crossbite had a shortened soft palate ($p = 0.003$ and $p = 0.007$) and tongue ($p = 0.018$). An increase in the size of the tongue and hyoid bone at the base of the lower jaw is also noted with age [7]. An interesting fact is that a similar type of study, but with the use of computer tomography, did not reveal statistically significant changes in the size of the airways in people with different types of bite [8].

In children with obstructive sleep apnea, an increase in differences in the ANB angle by 1.64° ($p < 0.0001$) and a decrease in the distance from the posterior nasal spine to the nearest adenoid tissue by 4.17 mm ($p < 0.00001$) were found [13].

Conclusion and prospects for further developments

1. In Ukrainian YM and YW with a wide face type, an orthognathic bite and the absence of upper respiratory tract pathology, multiple, mostly direct, medium-strength reliable

($r =$ from 0.42 to 0.56) and strong ($r =$ from 0.62 to 0.82) correlations were established between the majority cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself; only in YW - multiple straight correlations of average strength are reliable ($r = 0.44$ and $r = 0.53$) relationships between most of the cephalometric characteristics of the hyoid bone.

2. In Ukrainian young men with a wide face type, an orthognathic bite and the absence of pathology of the upper respiratory tract, multiple straight correlations of mainly medium strength, reliable ($r =$ from 0.47 to 0.52) and unreliable ($r =$ from 0.30 to 0.41) relationships of the distance AH-CV, AH-MP or VT and most of the cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself, mainly inverse average strength reliable ($r = -0.44$ in both cases) and unreliable ($r = -0.32$ and $r = -0.38$) relationships of the value of most of the cephalometric characteristics soft palate (with the exception of the PM-U distance) and tongue, as well as mostly straight lines of medium strength, unreliable ($r =$ from 0.34 to 0.38) relationships of the value of most of the cephalometric characteristics of the hyoid bone (with the exception of the AH-CV distance) and tongue; in YW, there are direct reliable correlations of medium strength ($r = 0.45$ and $r = 0.53$) and strong ($r = 0.63$ in both cases) between the value of the AH-CV distance and almost all cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself, as well as direct mostly unreliable of average strength ($r =$ from 0.37 to 0.38) correlations between the size of the PM-U or AH-FH distance and most of the tongue characteristics.

3. The most pronounced manifestations of sexual dimorphism correlations are established between the cephalometric characteristics of the upper respiratory tract itself and the hyoid bone or tongue, as well as between the cephalometric characteristics of the soft palate and the tongue.

The obtained results of the correlation analysis of the upper respiratory tract cephalometric parameters in Ukrainian young men and young women with a wide face type will allow in the future to correctly build individual normative regression models of these indicators.

References

- [1] Acharya, A., Mishra, P., & Shrestha, R. M. (2022). Pharyngeal airway space dimensions and hyoid bone position in various craniofacial morphologies. *Journal of Indian Orthodontic Society*, 56(2), 150-157. doi: 10.1177/03015742211007621
- [2] Al-Jewair, T., Marwah, S., Preston, C. B., Wu, Y., & Yu, G. (2021). Correlation between craniofacial structures, anthropometric measurements, and nasopharyngeal dimensions in black adolescents. *International Orthodontics*, 19(1), 96-106. doi: 10.1016/j.ortho.2021.01.002
- [3] Alsufyani, N. A., Al-Saleh, M. A., & Major, P. W. (2013). CBCT assessment of upper airway changes and treatment outcomes of obstructive sleep apnoea: a systematic review. *Sleep and Breathing*, 17, 911-923. doi: 10.1007/s11325-012-0799-7
- [4] Bilston, L. E., & Gandevia, S. C. (2014). Biomechanical properties of the human upper airway and their effect on its behavior during breathing and in obstructive sleep apnea. *Journal of Applied Physiology*, 116(3), 314-324. doi: 10.1152/jappphysiol.00539.2013
- [5] Chang, Y., Koenig, L. J., Pruszyński, J. E., Bradley, T. G., Bosio, J. A., & Liu, D. (2013). Dimensional changes of upper airway after rapid maxillary expansion: a prospective cone-beam computed tomography study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 143(4), 462-470. doi: 10.1016/j.ajodo.2012.11.019
- [6] Dastan, F., Ghaffari, H., Shishvan, H. H., Zareiyan, M., Akhlaghian, M., & Shahab, S. (2021). Correlation between the upper airway volume and the hyoid bone position, palatal depth, nasal septum deviation, and concha bullosa in different types of malocclusion: A retrospective cone-beam computed tomography study. *Dental and Medical Problems*, 58(4), 509-514. doi: 10.17219/dmp/130099
- [7] de Oliveira, I., Costa, S., Pinheiro, R., Freitas, B., Reher, P., & Rodrigues, V. (2021). Oropharyngeal complex differences related to sex and occlusal factors in adolescents aged 12-17

- years. *CRANIO*, 1-8. doi:10.1080/08869634.2021.1940439
- [8] Di Carlo, G., Polimeni, A., Melsen, B., & Cattaneo, P. M. (2015). The relationship between upper airways and craniofacial morphology studied in 3 D. A CBCT study. *Orthodontics & craniofacial research*, 18(1), 1-11. doi: 10.1111/ocr.12053
- [9] Feng, X., Li, G., Qu, Z., Liu, L., Nasstrom, K., & Shi, X. Q. (2015). Comparative analysis of upper airway volume with lateral cephalograms and cone-beam computed tomography. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 147(2), 197-204. doi: 10.1016/j.ajodo.2014.10.025
- [10] Holzki, J., Brown, K. A., Carroll, R. G., & Cote, C. J. (2018). The anatomy of the pediatric airway: Has our knowledge changed in 120 years? A review of historic and recent investigations of the anatomy of the pediatric larynx. *Pediatric Anesthesia*, 28(1), 13-22. doi: 10.1111/pan.13281
- [11] Inamoto, Y., Saitoh, E., Okada, S., Kagaya, H., Shibata, S., Baba, M., ... & Palmer, J. B. (2015). Anatomy of the larynx and pharynx: effects of age, gender and height revealed by multidetector computed tomography. *Journal of Oral Rehabilitation*, 42(9), 670-677. doi: 10.1111/joor.12298
- [12] Jordan, A. S., McSharry, D. G., & Malhotra, A. (2014). Adult obstructive sleep apnoea. *The Lancet*, 383(9918), 736-747. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60734-5
- [13] Katyal, V., Pamula, Y., Martin, A. J., Daynes, C. N., Kennedy, J. D., & Sampson, W. J. (2013). Craniofacial and upper airway morphology in pediatric sleep-disordered breathing: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 143(1), 20-30. doi: 10.1016/j.ajodo.2012.08.021
- [14] Kostuchenko-Faifor, O. S., Gunas, I. V., Glushak, A. A., Babych, L. V., & Skoruk, R. V. (2023). Peculiarities of correlations of cephalometric parameters of the upper respiratory tract in Ukrainian young men and young women regardless of face type. *Reports of Morphology*, 29(1), 15-23. doi: 10.31393/morphology-journal-2023-29(1)-03
- [15] Kumpitsch, C., Koskinen, K., Schopf, V., & Moissl-Eichinger, C. (2019). The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC biology*, 17, 87. doi: 10.1186/s12915-019-0703-z
- [16] Miranda-Viana, M., Freitas, D. Q., Machado, A. H., Gomes, A. F., & Nejaim, Y. (2021). Do different sexes, skeletal and breathing patterns influence the maxillary sinuses volume? A retrospective study. *Forensic Imaging*, 27, 200479. doi: 10.1016/j.fri.2021.200479
- [17] Nejaim, Y., Aps, J. K., Groppo, F. C., & Neto, F. H. (2018). Evaluation of pharyngeal space and its correlation with mandible and hyoid bone in patients with different skeletal classes and facial types. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 153(6), 825-833. doi: 10.1016/j.ajodo.2017.09.018
- [18] Papadopoulou, A. M., Chrysikos, D., Samolis, A., Tsakotos, G., & Troupis, T. (2021). Anatomical variations of the nasal cavities and paranasal sinuses: a systematic review. *Cureus*, 13(1), 12727. doi:10.7759/cureus.12727
- [19] Proffit, U. R., Fildz, G. U., & Saver, D. M. (2006). *Современная ортодонтия* (перевод с английского Д. С. Персина) [*Modern orthodontics* (translation from English by D. S. Persina)]. М.: МЕДпресс-информ - М.: MEDpress-inform.
- [20] Rejon-Parrilla, J. C., Garau, M., & Sussex, J. (2014). Obstructive sleep apnoea: health economics report. *Office Health Econ*, 1-39.
- [21] Sana, S., Kondody, R. T., Swamy, K., & Fatima, A. (2022). Evaluation and Correlation Between Pharyngeal Space, Mandible, and Tongue in Two Different Facial Patterns. *Journal of Indian Orthodontic Society*, 56(4), 351-358. doi: 10.1177/03015742221083065
- [22] Sprenger, R., Martins, L. A. C., Dos Santos, J. C. B., de Menezes, C. C., Venezian, G. C., & Degan, V. V. (2017). A retrospective cephalometric study on upper airway spaces in different facial types. *Progress in orthodontics*, 18(1), 25. doi:10.1186/s40510-017-0180-2

ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЙ ЦЕФАЛОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ В УКРАЇНСЬКИХ ЮНАКІВ І ДІВЧАТ ІЗ ШИРОКИМ ТИПОМ ОБЛИЧЧЯ

Костюченко-Файфор О. С.

Анотація. Зміни в розмірах верхніх дихальних шляхів можуть призводити до виникнення або загострення, ускладнення вже наявних патологій. У зв'язку з цим існує потреба дослідження їх розмірів як у нормі, так і при патологічних станах. Одним з важливих інструментів, що дозволяє оцінити взаєморозташування структур верхніх дихальних шляхів та їх параметри, є цефалометричний аналіз. Мета дослідження - встановлення особливостей кореляцій між цефалометричними параметрами верхніх дихальних шляхів в українських юнаків і дівчат із ортогнатичним прикусом із широким типом обличчя. На первинних бокових телерентгенограмах українських юнаків (віком від 17 до 21 років) і дівчат (віком від 16 до 20 років) із широким типом обличчя, ортогнатичним прикусом і відсутністю патологій верхніх дихальних шляхів за допомогою ліцензованого медичного програмного забезпечення OluхСерh³™ версії 3DPro (компанії Image Instruments GmbH, Німеччина) та діагностичної програми "UniqСерh" проведено цефалометричний аналіз верхніх дихальних шляхів, м'якого піднебіння, під'язикової кістки та язика. Оцінку кореляцій проведено в ліцензійному пакеті "Statistica 6.0" за допомогою непараметричної статистики Спірмена. У юнаків і дівчат із широким типом обличчя встановлені множинні, переважно прямі середньої сили достовірні ($r = \text{від } 0,42 \text{ до } 0,56$) та сильні ($r = \text{від } 0,62 \text{ до } 0,82$) зв'язки між більшістю цефалометричних характеристик власне верхніх дихальних шляхів, а лише у дівчат - множинні прямі середньої сили достовірні ($r = 0,44$ і $r = 0,53$) зв'язки між більшістю цефалометричних характеристик під'язикової кістки. Крім того, у юнаків із широким типом обличчя встановлені множинні прямі переважно середньої сили достовірні ($r = \text{від } 0,47 \text{ до } 0,52$) та недостовірні ($r = \text{від } 0,30 \text{ до } 0,41$) зв'язки величини відстаней АН-СV, АН-МР або VТ та більшістю цефалометричних характеристик власне верхніх дихальних шляхів, переважно зворотні середньої сили достовірні ($r = -0,44$ в обох випадках) та недостовірні ($r = -0,32$ і $r = -0,38$) зв'язки величини більшості цефалометричних характеристик м'якого піднебіння (за виключенням відстані РМ-U) та язика, а також переважно прямі середньої сили недостовірні ($r = \text{від } 0,34 \text{ до } 0,38$) зв'язки величини більшості цефалометричних характеристик під'язикової кістки (за виключенням відстані АН-СV) та язика; а у дівчат - прямі достовірні середньої сили ($r = 0,45$ і $r = 0,53$) та сильні ($r = 0,63$ в обох випадках) зв'язки між величиною відстані АН-СV та практично усіма цефалометричними характеристиками власне верхніх дихальних шляхів, а також прямі переважно недостовірні середньої сили ($r = \text{від } 0,37 \text{ до } 0,38$) зв'язки між величиною відстані РМ-U або АН-FH та більшістю характеристик язика. Отже, найбільш виражені прояви статевого диморфізму зв'язків встановлені між цефалометричними характеристиками власне верхніх дихальних шляхів та під'язикової кістки або язика, а також між цефалометричними характеристиками м'якого піднебіння та язика.

Ключові слова: цефалометрія, кореляції, верхні дихальні шляхи, м'яке піднебіння, під'язикова кістка, язик, українські юнаки та дівчата, тип обличчя, ортогнатичний прикус, статевий диморфізм.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-02

UDC: 616-001.4-02:615.2

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF LOCAL APPLICATION OF A COMBINATION OF ANTISEPTIC AND ANESTHETIC ON THE MODEL OF CONTAMINATED WOUND

Babina Yuliana

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Pyrogov street, 56, Vinnytsya, Ukraine, 21018)

Responsible for correspondence:
e-mail: ulianababina1989@gmail.com

Received: February, 22, 2023; Accepted: March, 28, 2023

Annotation. A high risk of infections in surgery is associated with microbial contamination with opportunistic microorganisms *Staphylococcus aureus*. Objective: to study the antimicrobial and analgesic effect of decamethoxine combined with lidocaine applied locally to the model of a postoperative infectious wound. Fifty-two male rats weighing 250-300 grams were randomly divided into four groups. We modeled surgical wounds in the interscapular area, and then injected a suspension culture of *S. aureus* 47 (dose 108 CFU/ml) into the wounds. On the 2nd, 3rd, 7th and 10th day of the experiment, the wounds contaminated with staphylococcal culture were treated with 3 ml doses of the tested drugs: 0,9% saline in the control group (group A, n=13), 0,02% decamethoxine antiseptic (DCM) (group B, n=13), 10% lidocaine (group C, n=13) and their combination in the 1:1 ratio (group D, n=13). On days 3, 7 and 10, the wound area in each group was determined using contour planimetry by the L.N. Popova method and the average area ($M \pm m$) and the percentage of reduction in wound area from the initial size were calculated. The antimicrobial efficacy of the antiseptic and anesthetic was evaluated on days 3, 5, 7 and 10 using a standard microbiological study of the number of microorganisms in the wounds, the numerical values of which were expressed as the decimal logarithm of colony-forming units per ml (\lg CFU/ml). To study the analgesic activity of DCM and 10% lidocaine in animals, the minimum threshold of pain sensitivity in the wound was determined using calibrated Von Frey monofilaments (VFM). Statistical processing was performed using standard biometric methods. Differences at $p < 0.05$ were considered significant. Results: As a result of microbiological examination of the wound surface, it was found that the number of *S. aureus* on the wound surface significantly decreased on the 5th day when using decamethoxine alone and in combination with lidocaine 10%. The use of antiseptic and its combination with lidocaine on the 10th day revealed almost complete eradication of *S. aureus* on the wound surface compared to the control group ($p < 0.01$). When applying the combined antiseptic with lidocaine, it was found that the threshold of pain sensitivity increased by 12.2 times, which was practically no different from that of lidocaine monotherapy (11.9%). It was found that the healing and wound epithelization rate was the highest in group D (71.12% of the baseline). So, the combination of antiseptic with lidocaine 10% in the treatment of wounds has a high antimicrobial efficacy with a pronounced anesthetic effect. Thus, it opens the prospect of combined local use of antiseptic and anesthetic in the treatment of wounds.

Keywords: surgical wounds, antiseptics, local anesthetics, *Staphylococcus aureus*.

Introduction

Despite significant progress in wound care, infectious complications and pain response to surgical stress and associated physiological changes can lead to postoperative complications and adversely affect wound healing and patient rehabilitation [4, 6]. Postoperative infectious complications remain the main cause of mortality, prolongation of treatment and worsening of the economic situation in millions of wounded patients worldwide [6, 7, 11]. According to international data, problems of treatment of infectious complications and pain syndrome remain even where antimicrobial and analgesic agents are available [3, 22].

Pain and infection are common links in the same pathological process. Until recently, it was believed that pain is secondary to inflammation caused by the penetration of pathogens. However, the discovery of the phenomenon of direct activation of nociceptor neurons by microbial pathogens has shown the important role of this interaction in the formation of pain in infection [4]. To prevent complications and improve the effectiveness of treatment of wound infections, antimicrobial agents of different groups

are usually used [3, 7, 8, 11]. Highly effective bactericidal activity and the ability to reduce the effect of hyperalgesia are considered to be important requirements for such agents [19]. It is also known that the analgesic effect of local anesthetics helps to reduce nociceptive impulses from the wound and improves the course of the wound process [15]. Therefore, the study of the combined use of local anesthetics with antiseptics is relevant and promising. According to international studies, local anesthetics have antimicrobial properties against a wide range of human pathogens [12, 19, 20].

A thorough understanding of the phases of the wound process that are triggered in the patient's body after infection is crucial to developing new treatments. Experimental models are a standard approach to studying a wide range of external traumatic wound infections [5, 6].

The aim is to investigate the antimicrobial and analgesic effect of decamethoxine in combination with lidocaine at their local application on the model of a contaminated skin wound in rats.

Materials and methods

The study was conducted at National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. The antimicrobial and analgesic efficacy (AE) under conditions of hyperalgesia development on the model of primary contaminated skin wound was evaluated by using preparations based on 0.02% decamethoxine (Decasan, registration certificate № UA/5364/01/01 of 22.12.2016, manufactured by "Yuria-Pharm" LLC, Ukraine), 10% lidocaine (lidocaine 10 mg/ml, registration certificate No. UA/15384/01/01 of 19.08.2016, manufacturer JSC "Lekhim-Kharkiv", Ukraine) and their combination.

Experimental studies were conducted on 52 white nonlinear male rats (average weight - 253.2±3.401 g). The animals were previously kept in quarantine for 10 days. When handling animals, the requirements of the "European Convention for the Protection of Vertebrates" (Strasbourg, 1986) were observed. The experimental animals were kept in vivarium conditions with free access to food and water. Ethical approval for this study (Ethical Committee Protocol № 2, 02.03.2020) was provided by the Ethical Committee of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

The animals were divided into 4 groups of 13 in each group (Table 1). Simulation of the experimental wound was performed under anesthesia (ketamine - 25 mg/kg, intraperitoneally). Wounds (1x1 cm in size) were applied in the interscapular area by dissection of the skin and subcutaneous fat layer after previous epilation, the operative field was treated with decamethoxine. On the first day of the experiment, 1 ml of *S. aureus* ATCC 25923 culture suspension (dose 108 CFU/ml) obtained from the museum of live cultures of the bacteriological laboratory of the Department of Microbiology of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya was injected to model a purulent wound. After that, 2 knot sutures were applied, an additional gauze napkin impregnated with staphylococcal culture was applied on top of the wound surface and the wound was closed for one day with a plastic film, which was fixed with adhesive tape [5].

On the 2nd, 3rd, 7th and 10th day of the experiment, the wounds contaminated with staphylococcal culture were

treated with 3 ml doses of the test drugs: saline in the control group (group A, n=13), the wound was locally treated with the antiseptic decamethoxine (group B, n=13), in group C (n=13) the wounds were treated with the local anesthetic lidocaine 10%; and in group D (n=13) the wound was treated with a combination of 0.02% decamethoxine and 10% lidocaine in a ratio of 1:1. In all experimental animals, wound healing occurred by secondary tension, on days 3, 7 and 10, the wound area in each group was determined using contour planimetry by the method of L.N. Popova, the average area ($M \pm m$) and the percentage of reduction of the wound area from the initial size were calculated by the formula:

$$V = ((S_0 - S_t) / S_0) \times 100,$$

where V - is the wound healing rate (%), S_0 - is the maximum wound area per group (mm^2), and S_t - the wound area on the day of measurement (mm^2) [25].

To avoid infection, swabs were taken from the wound surface before any procedure. The antimicrobial efficacy of the antiseptic and anesthetic was evaluated on days 3, 5, 7 and 10 using a standard microbiological study of the number of microorganisms in the wounds, the numerical values of which were expressed as the decimal logarithm of colony-forming units per ml (lg CFU/ml) [17, 18]. Animals were withdrawn from the experiment on day 10 by an overdose of ketamine anesthesia according to generally accepted principles.

To study the analgesic activity of DCM and 10% lidocaine in animals, the minimum threshold of pain sensitivity in the wound was determined using calibrated Von Frey monofilaments (VFM). The pressure was applied to the skin with a force of 2 g (4.31) to 100 g (6.1) (Touch-Test Sensory Evaluator, North Coast Medical Inc., CA, USA), pressing the monofilaments in ascending order to the skin surface at an angle of 90°, between the studies an adaptation interval of 10 s was maintained. The "vocalization of pain" in rats, when pressed, was recorded as the smallest pressure force that caused a painful reaction of the rat on day 1 of the experiment before the procedure on a healthy skin area (in the interscapular area of the back); immediately after wounding; 15 minutes after the start of local treatment; on days 2, 3, 7 and 10.

Statistical data processing was performed using computer programs Microsoft Excel 2013, Statistica 6.0, and the reliability of differences was assessed at the level of significance $p \leq 0.05$ [24].

This study is part of a scientific projects Department of Microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine "Experimental clinical study of the multi-vector properties of antimicrobial agents using their directed transport" (№ 0110U006916) and "Research of the biological properties of pathogens of healthcare-associated infections and the development of combating them" (№ 0123U101070).

Results

As a result of the microbiological investigation of the wound surface on the 3rd day after infection, no significant

Table 1. Distribution of experimental animals by groups, depending on local therapy.

Groups	The test drugs	Microbial strains	Number of experimental animals
A (control)	0.9% saline	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	13
B (test)	0.02 % decamethoxine	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	13
C (test)	10 % lidocaine	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	13
D (test)	0.02 % decamethoxine + 10 % lidocaine (1:1)	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	13

differences in the colonization of wounds with *Staphylococcus aureus* were observed in the experimental groups of animals, and on average were determined within 106 CFU/ml. For convenience, the data were expressed according to the well-known method through the decimal logarithm of the number of colony-forming units (lg CFU/ml) (Table 2).

On the fifth day, the decrease in the number of CFU/ml of *S. aureus* on the surface of wounds treated with DCM and a combination of DCM with 10% lidocaine (1:1 ratio) was determined. It was found that the microbial colonization of wounds in groups B and D was 2.815 ± 0.116 lgCFU/ml and 4.43 ± 0.21 lgCFU/ml, respectively, which was significantly less than in the control group (A) 6.52 ± 0.18 CFU/ml and in group C (10% lidocaine) 5.36 ± 0.23 lgCFU/ml ($p < 0.05$) (Table 2).

A significant advantage in reducing microbial colonization with *Staphylococcus aureus* was on the 7th day of observation in group B, where almost complete eradication of *S. aureus* was established. In group D, there was a 2 times decrease in the level of microbial contamination, and in experimental groups A and C there was a 1.3-1.4-times decrease in microbial contamination with *Staphylococcus aureus*, less than the critically acceptable level of 106 CFU / ml, an average of 3.55 ± 0.23 lgCFU / ml in these groups of the study ($p < 0.01$) (Table 2).

On the tenth day, with the local use of dressings impregnated with decamethoxine and its combination with lidocaine 10%, the growth of microorganisms was not determined, and in the control group and group C a decrease in microbial contamination of *S. aureus* to 3.280 ± 0.190 and 2.09 ± 0.08 lgCfu/ml, respectively ($p < 0,01$) (Table 2).

In the investigation of the threshold of pain sensitivity, before the experiment threshold of pain sensitivity was measured for control on a healthy area of the body in all

groups of animals and found almost the same, which was 90.74 ± 3.760 g/mm². After wounding, the threshold of pain sensitivity was also almost the same in all experimental animals and was 3.95 ± 5.48 g/mm². After the start of wound treatment, it was found that in control group A and in group B, where the treatment was carried out only with decamethoxine solution immediately after treatment and after 72 hours of the experiment, the threshold of pain sensitivity remained the lowest, compared to the first day of the experiment, the indicators increased only 1.7 and 2.1 times, respectively ($p < 0.05$) (Table 3).

The use of 10% lidocaine in the wound (group C) after the start of treatment led to a pronounced analgesic effect, which was confirmed by an increase in the threshold of pain sensitivity by 15.48 times compared to the data before treatment ($p < 0.05$). But after 72 hours, the analgesic effect persisted and was 8.19 times greater compared to groups A and B ($p < 0.05$). The use of 10% lidocaine in combination with 0.02% decamethoxine led to a similar effect and an increase in the mechanical threshold of pain sensitivity by 13.9 times on the first day of treatment compared to groups A and B ($p < 0.05$). In the first 72 days, the analgesic effect in groups C and D was almost the same, on the third day in group D the analgesic effect was 1.1 times higher compared to group C ($p > 0.05$) (Table 3).

On the seventh day in the control group the threshold of pain sensitivity remained low and increased compared to the third day by only 1.7 times ($p < 0.05$), in group B the threshold was higher compared to the control group by 3.28 times and compared to the third day by 4.23 times ($p < 0.001$). The best analgesic effect was in group D, where the threshold of pain sensitivity increased by 6.6 times compared to the control group and in group C, where the analgesic effect was 6.18 times greater than in the control group

Table 2. Dynamics of microbial colonization of the wound with *S. aureus* (lg CFU/ml; M \pm m).

Groups	3rd day	5th day	7th day	10th day
A (control)	6.106 \pm 0.091	6.520 \pm 0.180	3.709 \pm 0.120	3.280 \pm 0.190
B (test)	5.782 \pm 0.096*	2.815 \pm 0.116 **	0.636 \pm 0.083 ***	0***
C (test)	6.186 \pm 0.124*	5.368 \pm 0.239**	3.357 \pm 0.933 ***	2.098 \pm 0.082***
Д (test)	5.653 \pm 0.122*	4.435 \pm 0.211**	2.475 \pm 0.218***	0***

Notes: M - mean value of CFU/ml in the wound; m - standard deviation of the mean; * $p > 0.05$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$ - compared to the control group (A).

Table 3. Mechanical threshold of pain sensitivity in rats during local wound treatment with antiseptics and local anesthetics.

Groups	Mechanical threshold of pain sensitivity. g/mm ² (M \pm m)						
	intact skin area	first day (after the incision)	1st day (15 min. after the start of treatment)	2nd day	3rd day	3rd day	10th day
A (control)	90.67 \pm 8.801	4.003 \pm 2.402	4.901 \pm 3.120	6.902 \pm 4.562	7.384 \pm 8.221	12.69 \pm 3.541	36.46 \pm 6.344
B	87.69 \pm 4.541	4.307 \pm 1.040	4.674 \pm 1.411	79.25 \pm 2.404	9.846 \pm 1.285	41.69 \pm 5.644	84.61 \pm 7.105
C	93.84 \pm 1.843	3.692 \pm 3.442	58.48 \pm 4.802	75.38 \pm 4.620	67.69 \pm 6.670	81.48 \pm 5.860	90.76 \pm 4.411
D	90.76 \pm 6.540	3.846 \pm 4.363	60.07 \pm 4.452	67.07 \pm 1.471	76.30 \pm 7.290	84.61 \pm 4.791	93.84 \pm 2.542

Notes: M - mean value of skin pressure of Von Frey monofilaments, in g/mm²; m - standard deviation of the mean $p > 0.05$ - compared to the control group (A).

Table 4. Changes in the area of contaminated wounds in rats after local wound treatment.

The day of research	Wound area. mm ² (M±m)			
	Group A (Control)	Group B	Group C	Group D
Initial data (1st day)	78.5	78.5	78.5	78.5
3rd day	71.14±8.701	59.45±4.311	60.19±5.810	53.65±8.812
7th day	62.61±6.810	39.65±2.449	44.02±3.704	39.70±3.710
10th day	48.48±4.650	32.21±3.481	26.00±2.341	22.67±2.830

Notes: M - mean change in wound area in mm²; m - standard deviation of the mean p>0.05 - compared to the initial data.

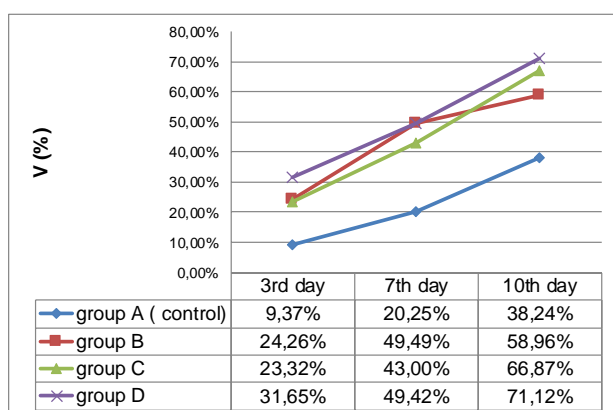


Fig. 1. The rate of healing of contaminated wounds in rats on the background of local treatment (V(%) - wound healing rate).

(p>0.05). On the tenth day of the experiment in groups C and D the threshold of mechanical pain sensitivity was comparable to the data collected before the experiment, group B also had a high threshold of pain sensitivity, only 0.9 times lower than in the healthy area in the same group, the control group had the lowest index, the level of mechanical pain sensitivity was 2.4 times lower than before the experiment (p<0.05) (Table 3).

According to the above terms, we determined the wound area and the dynamics of its change in each group of animals. Observations showed that in each group of animals on the third day there was an active inflammatory process, the edges of the wound were roller-shaped, swollen, the wound was covered with hemorrhagic crusts, the bottom was hyperemic. These signs were the most pronounced in animals of the control group (A).

In the following periods of observation, significant changes in the condition of wounds and the course of healing were determined. On the seventh day, the wound area in animals treated locally with decamethoxine (group B) and a combination of decamethoxine with 10% lidocaine (group D) significantly decreased by 49.49% and 49.42% of the initial data, respectively, the wound edges were tightly adjacent to the bottom of the wound, where the granulation process began. Further wound healing in all groups was characterized by the formation of granulation tissue and the beginning of wound epithelialization from the edges. The

processes of epithelization were much more active in the groups where decamethoxine was used locally (groups B and D). On the 10th day, the wound condition was characterized by further epithelialization from the edges and, accordingly, a decrease in the wound area.

In the control group, wound healing processes were slower by 38.24% of the initial data. The expressed positive changes were found in the wound area in animals of experimental groups B and D, in the treatment of which decamethoxine solution was used, consisted in the fact that they had a small clean oval-extended wound in the middle of the modeling area of the primary wound. On the 10th day, the wounds in the control group were much larger, and in group C they slightly decreased compared to the control by 46.36%. The best result of healing and the process of wound epithelization was found in group D (71.12% of the initial indicators). The reduction in wound size and the final healing time indicated the speed of regeneration processes (Table 4, Fig. 1).

Discussion

To date, there are no clear recommendations for the local use of antimicrobial drugs in the wound, which don't belong to antibiotics [1]. Treatment protocols and recommendations are mainly focused on reducing the use of antibiotics for the treatment of infections, to reduce antibiotic resistance and mandatory identification of infectious agents by culture of wound materials and tissue biopsy of infected tissues [9, 14]. Therefore, short-term topical antimicrobial antiseptic therapy for an uncertain infectious status of wounds is currently being widely studied, as well as the search for possible ways to optimize antimicrobial tactics in infected wounds to reduce the routine use of antibiotics.

In our investigation, we simulated a purulent wound by introducing 1 ml of *S. aureus* ATCC 25923 suspension. The wound was treated with the antiseptic decamethoxine 0.02%, the anesthetic 10% lidocaine, and their combination before suturing and dressing the wounds with the application of antiseptic dressings impregnated with these solutions. According to the results, the best indicator of perioperative pathogen eradication was when using decamethoxine antiseptic. Thus, on the 5th day of the study, the number of CFU/ml was two times less compared to the control group, and on the 10th day, complete eradication of the pathogen was noted. The obtained data correlate with the data of the literature, which showed a high antimicrobial effect of decamethoxine on gram-positive opportunistic microorganisms [9, 21].

As for the local anesthetic lidocaine, there is evidence that in addition to analgesic and anti-inflammatory effects, the drug has antimicrobial properties [16]. Thus, according to scientific sources of literature, in the study of in vitro bactericidal and bacteriostatic properties of lidocaine by adding a suspension containing 105 colony-forming units of bacteria to different concentrations of lidocaine (1%, 2%

and 4%, 10%), it was studied that the drug has bactericidal and moderate bacteriostatic properties against common pathogens of intraoperative infectious complications, such as *S. aureus*, *E. faecalis*, and even *P. aeruginosa* [2, 13, 23, 26].

It was found that the antibacterial effect was evident during the first two hours, but the maximum effect was achieved up to eight hours. Therefore, scientists recommend using lidocaine in high concentrations to achieve maximum antibacterial effect [22, 23, 25]. According to our study, when using 10% lidocaine for wound irrigation in the first days of observation, the number of CFU / ml was practically the same as in the control group, but the level of microbial contamination with *Staphylococcus aureus* decreased below the critical level of 10⁶ CFU / ml. The best effect from the use of 10% lidocaine was on the 7th day of observation, when microbial contamination decreased by 1.3 times, in contrast to the control group ($p > 0.05$). When 0.02% DCM solution (1:1 ratio) was added to the anesthetic, the level of microbial contamination was 2 times lower than in the control group.

In addition to the treatment of the infectious process in the perioperative period, the treatment and prevention of pain is important. Today there is no ideal analgesic or method of treatment for acute postoperative pain [15]. Therefore, all over the world, in the search for ways to solve the problem of adequate analgesia, the concept of multimodal analgesia is used, which involves the simultaneous administration of two or more analgesics and/or analgesia methods with different mechanisms of action, which allows to achieve adequate analgesia and reduce the risk of side effects [8].

The investigation showed that the use of local anesthetic for wound rehabilitation significantly reduced the level of pain sensitivity in animals in the study of the minimum threshold of pain by Von Frey monofilaments. And the combination of anesthetic with antiseptic decamethoxine had both analgesic effect and accelerated the eradication of the pathogen in the wound.

Indicators of wound healing rate were relative and made it possible to characterize the dynamics of the wound process regardless of the difference in the size of the wound areas. Observations of the wound healing process showed that starting from the 3rd day of the experiment, the wound area in all groups decreased, but the best result was achieved using 0.02% decamethoxine and its

combination with 10% lidocaine.

Thus, against the background of the treatment, the wounds in the experimental animals were cleared and epithelialized faster, on the 10th day of the study a significant decrease in wound area (58.96% and 71.12%) was found in groups B and D. In rats that did not receive treatment, healing was slower. The data of the study are confirmed by a number of scientific papers, which indicate that the treatment of infected wounds with the antiseptic decamethoxine reduces the time to healing of surgical wounds by secondary tension and the drug has no cytotoxic properties on host cells compared to other antiseptics [19, 20, 21].

Local anesthesia intraoperatively can significantly reduce the need for opioids, and their combination with antiseptics can improve the antimicrobial effect and reduce the use of antibiotics [23]. Different mechanisms of action of these drugs allow them to be prescribed in combination and in low doses to achieve a significant analgesic and antimicrobial effect [11], which makes it possible to propose the use of a combination of antiseptics with anesthetics in clinical practice.

Conclusions and prospects for further development

1. The use of antiseptic decamethoxine and dressings impregnated with antiseptic reliably provide early eradication of *S. aureus* in pre-contaminated wounds, which creates favorable conditions for accelerating wound healing ($p < 0.05$). Simultaneous use of decamethoxine with local anesthetic provides an additional analgesic effect.

2. A distinct wound healing efficacy was found, 11.6% higher than the control group in the local treatment of contaminated wounds in rats with the antiseptic decamethoxine in combination with the local anesthetic lidocaine.

3. Based on the total indicators of our investigation, the combination of anesthetic and antiseptic in their local application in the perioperative period best provides prevention of pain and infectious complications, which requires further detailed study.

Prospects for further research - the development of complex drugs for certain phases of the wound process, which will simultaneously affect several factors of pathogenesis.

References

- [1] Anderson, D. J., Podgorny, K., Berrios-Torres, S. I., Bratzler, D. W., Dellinger, E. P., Greene, L., ... & Kaye, K. S. (2014). Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 35(6), 605-627. doi: 10.1086/676022
- [2] Berg, J. O., Mossner, B. K., Skov, M. N., Lauridsen, J., Gottrup, F., & Kolmos, H. J. (2006). Antibacterial properties of EMLA® and lidocaine in wound tissue biopsies for culturing. *Wound repair and regeneration*, 14(5), 581-585. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00157.x
- [3] Broex, E. C. J., Van Asselt, A. D. I., Bruggeman, C. A., & Van Tiel, F. H. (2009). Surgical site infections: how high are the costs? *Journal of Hospital Infection*, 72(3), 193-201. doi: 10.1016/j.jhin.2009.03.020
- [4] Chiu, I. M., Ribeiro, F., & Woolf, C. J. (2016). Pain and infection: pathogen detection by nociceptors. *Pain*, 157(6), 1192. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000559
- [5] CLSI. (2020). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. (30th ed.). CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and laboratory standards institute. <https://>

- /clsi.org/media/3481/m100ed30_sample.pdf
- [6] Dai, T., Kharkwal, G. B., Tanaka, M., Huang, Y. Y., Bil de Arce, V. J., & Hamblin, M. R. (2011). Animal models of external traumatic wound infections. *Virulence*, 2(4), 296-315. doi: 10.4161/viru.2.4.16840
- [7] Deumens, R., Steyaert, A., Forget, P., Schubert, M., Lavand'homme, P., Hermans, E., & De Kock, M. (2013). Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Progress in neurobiology*, 104, 1-37. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.01.002
- [8] Dmytriiev, D. (2017). Синдром гіперальгезії у тварин та методи його лікування за експериментальними даними та морфометрією [Hyperalgesia syndrome in animals and methods of its treatment according to experimental data and morphometry]. *ScienceRise: Medical Science*, 5(13), 42-46.
- [9] Dumville, J. C., McFarlane, E., Edwards, P., Lipp, A., & Holmes, A. (2013). Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 28(3), CD003949. doi: 10.1002/14651858.CD003949.pub3
- [10] Erdivanli, B., Altun, M., Sezen, O. K., & Çolakoglu, S. A. (2013). Anti-nociceptive, analgesic and pathohistological effects of intrathecal dexmedetomidine and bupivacaine in rats. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 63, 183-187. doi: 10.1016/j.bjane.2012.02.006
- [11] Huss, M. K., Felt, S. A., & Pacharinsak, C. (2019). Influence of pain and analgesia on orthopedic and wound-healing models in rats and mice. *Comparative Medicine*, 69(6), 535-545. doi: 10.30802/AALAS-CM-19-000013
- [12] Johnson, S. M., Saint John, B. E., & Dine, A. P. (2008). Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surgical infections*, 9(2), 205-213. doi: 10.1089/sur.2007.036
- [13] Kaewjiranai, T., Srisatjaluk, R. L., Sakdajeyont, W., Pairuchvej, V., & Wongsirichat, N. (2018). The efficiency of topical anesthetics as antimicrobial agents: A review of use in dentistry. *Journal of dental anesthesia and pain medicine*, 18(4), 223-233. doi: 10.17245/jdapm.2018.18.4.223
- [14] Lipsky, B. A., Dryden, M., Gottrup, F., Nathwani, D., Stryja, J., & Seaton, R. A. (2020). Antimicrobial stewardship in wound care: a position paper from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Wound Management Association. *Wound Healing Southern Africa*, 13(1), 13-21. doi: 10.1093/jac/dkw287
- [15] Lisnyi, I. I., Zakalska, H. A., & Strepetova, O. V. (2016). Економічні складові різних видів анестезії [Economic components of different types of anesthesia]. *Хірургія України - Surgery of Ukraine*, (1), 103-108.
- [16] Liu, K., Ye, L., Sun, W., Hao, L., Luo, Y., & Chen, J. (2018). Does use of lidocaine affect culture of synovial fluid obtained to diagnose periprosthetic joint infection (PJI)? An in vitro study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 448-452. doi: 10.12659/msm.908585
- [17] Moroz, L. V. (2015). *Медицина мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації [Medical microbiology, virology and immunology: textbook for students of higher medical educational institutions of IV accreditation level]*. Вінниця: Нова Книга - Vinnytsia: New Book.
- [18] Methodological guidelines MB 9.9.5-143-2007. (2007). Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine.
- [19] Nazarchuk, A. A., Vernygorodsky, S. V., Paliy, V. G., & Nazarchuk, G. G. (2018). Експериментальне дослідження ефективності антимікробних хірургічних матеріалів, що містять декаметоксин [Experimental Study of the effectiveness of antimicrobial surgical materials containing decamethoxine]. *Новості хірургії - Surgery News*, 26(1), 16-23. doi: 10.18484/2305-0047.2018.1.16
- [20] Paliy, G. K., Nazarchuk, O. A., Paliy, D. V., Nazarchuk, G. G., Gonchar, O. O., & Sukhlyak, V. V. (2013). Антимікробні властивості антисептичної композиції пролонгованої дії [Antimicrobial properties of antiseptic composition of prolonged action]. *Антибіотики та хіміотерапія - Antibiotics and chemotherapy*, 3(4), 14-18.
- [21] Paliy, G. K., Nazarchuk, O. A., Gonchar, O. O., Nazarchuk, G. G., Zaderey, N. V., Oliynyk, D. P., & Bereza, B. M. (2013). Формування резистентності у штамів стафілококів до лікарських антисептичних препаратів [Formation of resistance in staphylococcal strains to antiseptic drugs]. *Вісник морфології - Reports of Morphology*, 19(2), 286-289.
- [22] Pelz, K., Wiedmann-Al-Ahmad, M., Bogdan, C., & Otten, J. E. (2008). Analysis of the antimicrobial activity of local anesthetics used for dental analgesia. *Journal of medical microbiology*, 57(1), 88-94. doi: 10.1099/jmm.0.47339-0
- [23] Razavi, B. M., & Fazly Bazzaz, B. S. (2019). A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(6), 991-1002. doi:10.1007/s10096-018-03460-4
- [24] Stefanova, O. V. (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів [Preclinical studies of drugs]*. Київ: Авіценна - Kyiv: Avicenna.
- [25] Xu, J., & Brennan, T. J. (2011). The pathophysiology of acute pain: animal models. *Current opinion in Anaesthesiology*, 24(5), 508. doi: 10.1097/ACO.0b013e32834a50d8
- [26] Zapotoczna, M., Forde, E., Hogan, S., Humphreys, H., O'Gara, J. P., Fitzgerald-Hughes, D., ... & O'Neill, E. (2017). Eradication of *Staphylococcus aureus* biofilm infections using synthetic antimicrobial peptides. *The Journal of infectious diseases*, 215(6), 975-983. https://doi.org/10.1093/infdis/jix062

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ АНТИСЕПТИКА З АНЕСТЕТИКОМ НА МОДЕЛІ КОНТАМІНОВАНОЇ РАНИ

Бабіна Ю. М.

Анотація. Високий ризик розвитку інфекцій в хірургії пов'язаний з мікробною контамінацією умовно-патогенними мікроорганізмами *Staphylococcus aureus*. Мета дослідження - дослідити антимікробну та знеболювальну дію декаметоксину в комбінації з лідокаїном при їх місцевому застосуванні на моделі контамінованої рани шкіри у щурів. П'ятдесят два щури-самці масою 250-300 грамів були рандомізовано розподілені на чотири групи. У міжпатковій ділянці були змодельовані хірургічні рани та внесений запис культури *S. aureus* 47 (доза 108 КУО/мл). На 2, 3, 7 та 10 добу експерименту контаміновані культури стафілокока рани обробляли дозами досліджуваних препаратів по 3 мл: фізіологічного розчину в контрольній групі (група А, n=13), антисептика декаметоксину (ДКМ) 0,02% (група В, n=13), 10% лідокаїну (група С, n=13) та їх комбінації у співвідношенні 1:1 (група D, n=13). На 3, 7 та 10 добу визначали площу рани в кожній групі за допомогою контурної планіметрії за методом Л.Н. Пополової, вираховували середню площу (M±m) та відсоток зменшення площі рани від початкового розміру. Оцінку протимікробної ефективності антисептика та анестетика проводили на 3, 5, 7 та 10 добу за допомогою стандартного мікробіологічного дослідження кількості мікроорганізмів у ранах, числові значення яких виражали через десятковий логарифм колонієутворюючих одиниць у мл (lg КУО/мл). Для вивчення анальгетичної активності ДКМ та

10% лідокаїну у тварин визначали мінімальний поріг больової чутливості в рані за допомогою каліброваних монофіламентів Вон-Фрея (VFMs). Статистичну обробку проводили за допомогою стандартних біометричних методів. Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$. У результаті мікробіологічного дослідження ранової поверхні встановлено, що кількість *S. aureus* на поверхні ран достовірно зменшувалась на 5 добу при застосуванні декаметоксину та його комбінації з 10% лідокаїном. Застосування антисептика та його комбінації з лідокаїном на 10-ту добу виявило практично повну ерадикацію *S. aureus* на поверхні рани порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). При застосуванні комбінованого антисептика з лідокаїном встановлено, що поріг больової чутливості підвищився у 12,2 рази, що практично не відрізнялося від такого при монотерапії лідокаїном (11,9%). Отже, встановлено, що швидкість загоєння та процесу епітелізації ран були найкращими в групі D (71,12% від вихідних показників). Поєднання антисептика з лідокаїном 10% при лікуванні ран супроводжується однаково високою антимікробною ефективністю з вираженим анестезуючим ефектом, що відкриває перспективу їх комбінованого місцевого застосування.

Ключові слова: хірургічні рани, антисептики, місцеві анестетики, золотистий стафілокок.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-03

УДК: 572.7:616.127:612.017.2:632.111

МОРФОЛОГІЯ СЕРЦЯ В ПЕРІОД ПРОГРЕСИВНОГО РОСТУ В УМОВАХ ТРИВАЛОГО ВПЛИВУ НИЗЬКОЇ ТЕМПЕРАТУРИ

Логвіненко В. А., Тихолаз В. О., Башинська О. І., Франчук С. В., Булько І. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: logvinenkoviktoria53@gmail.com

Статтю отримано 04 квітня 2023 р.; прийнято до друку 05 травня 2023 р.

Анотація. Мета дослідження - вивчити морфологію серця в період прогресивного росту в умовах тривалого впливу низької температури. Робота виконана на безпородних білих щурах (260 самців і 190 самок) в період прогресивного росту, починаючи з чотиритижневого віку, яких утримували в приміщенні з температурою повітря $+4\pm 1$ °С. Контрольна група тварин перебувала в приміщенні з температурою повітря $+20\pm 10$ °С. Тривалість експерименту - шістьнадцять тижнів. Методи дослідження: макроморфометричне дослідження серця, гістологічне дослідження парафінових зрізів, ультраструктурне дослідження. Мікроморфометричне дослідження проводили на напівтонких зрізах, забарвлених 0,1% розчином толудинового синього при збільшенні ок. 10, об. 90 за допомогою багаточислової тестової системи коротких відрізків (сітки Вейбеля) та автоматичного аналізатора мікроскопічних зображень "Інтеграл-2МТ". Глікоген виявляли ШИК-реакцією за А. Л. Шабадашем та підраховували кількість гранул глікогену в одиниці площі на електроннограмах при збільшенні в 20 000 за допомогою квадрата площею 1 см^2 . Стереологічне дослідження електроннограм проводили при збільшенні в 8000 за допомогою сітки Вейбеля. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS, STATISTICA v. 10.0. Виявлено, що адаптація міокарда до холоду перебігає за універсальним механізмом пристосування до різних екстремальних станів, пов'язаних з дефіцитом енергетичного обміну. Отже, вплив холоду можна розглядати як неспецифічний. На підставі проведеного дослідження визначені стадії адаптаційного процесу: 1) строкової стресової реакції (перші 5 днів); 2) гіпертрофії міокарда (з 2-го до 6-го тижня); 3) довготривалої, стійкої адаптації (понад 6 тижнів). Виявлені морфологічні критерії адаптації міокарда до тривалого впливу холоду: 1) фізіологічна гіпертрофія міокарда, переважно правого шлуночка; 2) енергетичний резерв кардіоміоцитів у вигляді гіперплазії мітохондрій і накопичення глікогену. Надалі планується вивчення мікроциркуляторного русла міокарда при адаптації організму до тривалої дії низької температури.

Ключові слова: адаптація до холоду, стресова реакція, гіпертрофія міокарда, енергетичний резерв кардіоміоцитів.

Вступ

З'ясування механізмів пристосування організму вищих хребетних до впливу різних факторів зовнішнього середовища (фізичних, хімічних, соціальних тощо) - одна із стрижневих проблем сучасної біології та клінічної медицини. Температура - найбільш типовий фізичний фактор, що постійно впливає на життєдіяльність живих організмів.

Відомо, що адаптація до періодичного впливу холоду підвищує неспецифічну резистентність організму до дії інших екстремальних факторів, зокрема до інфекційних захворювань. Покращення серцево-судинних факторів ризику в холодоадаптованих осіб також свідчить про позитивний вплив холодової адаптації на кардіозахисні механізми [5]. Холодова адаптація збільшує потужність і одночасно економічність функціонування апарату зовнішнього дихання та кровообігу. Зміна співвідношення клітинних і тканинних структур, що спостерігається під час пристосувальних реакцій організму, збільшує ефективність ресинтезу АТФ, зменшує витрати кисню, попереджає виникнення дефіциту АТФ і його шкідливої дії під час навантаження. У результаті досягається економічне витрачання енергетичних і структурних ресурсів [10].

Однак слід враховувати, що надмірне за тривалістю та інтенсивністю охолодження шкідливо впливає на структуру різних органів і тканин та приводить до зниження

резистентності організму. Особливе значення в комплексі адаптивних реакцій організму до зовнішніх факторів належить серцево-судинній системі. Негативний вплив холодового стресу на серце відбувається шляхом порушення нейроендокринної регуляції метаболізму міокарда, окислювального стресу, апоптозу, аутофагії [1]. Безперервний холодний вплив супроводжується підвищенням функції симпато-адреналової системи і щитоподібної залози [7], тобто комплексом змін, що виявляються під час розвитку гіпертонічної хвороби. Зафіксовано прояв серцево-судинних захворювань у людей, які мігрували на Північ [12].

Але пристосувальні реакції міокарда до холоду на тканинному й внутрішньоклітинному рівнях розкриті далеко не повністю, а з'ясування структурно-метаболических основ цих реакцій є однією з важливих проблем морфології.

Мета дослідження - вивчити морфологію серця в період прогресивного росту в умовах тривалого впливу низької температури.

Матеріали та методи

Робота виконана на безпородних білих щурах (260 самців і 190 самок) в період прогресивного росту, починаючи з чотиритижневого віку. У чотиритижневому віці

тварин відлучають від матері [9], до цього часу також завершуються процеси кардіогенезу [4]. Тривалість експерименту - шістнадцять тижнів.

Утримання та всі маніпуляції з щурами здійснювали відповідно до вимог Закону України №3447 "Загальні етичні принципи експериментів на тваринах", який ухвалений І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), рекомендацій "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986) [2] і правил гуманного ставлення до експериментальних тварин, які затверджені Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол №2 від 27 січня 2011 р.).

Щурів масою 60-80 г отримували з віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Експеримент проводили в зимову пору року (грудень-березень). Експериментальну групу утримували в приміщенні, де за допомогою термореле, з'єданого з обігрівальним пристроєм, постійно підтримували температуру $+4\pm 1$ °С. Контрольна група тварин перебувала в приміщенні з температурою повітря $+20\pm 10$ °С. Обидва приміщення регулярно провітрювали для підтримки нормального рівня кисню й вуглекислого газу в повітрі. Постійний контроль атмосферного тиску здійснювали барометром-анероїдом МД-49-2 N 667.

Протягом усього експерименту за тваринами проводили систематичне спостереження. Щурів утримували в клітках розміром 50х30х20 см, по дві особи в кожній. Тирсову підстилку в клітці міняли щодня. Годували тварин збалансованим комбікормом, кількість їжі та води не обмежували. Щурів щотижня зважували на стандартних лабораторних вагах четвертого класу з граничним навантаженням 2000 г (точність ± 100 мг). Вивід тварин з експерименту проводили через 1, 3, 5, 7, 14, 28, 42, 84, 112 діб холодової адаптації з урахуванням даних про періодизацію біологічних процесів [9]. Після зважування щурів під ефірно-тіопенталовим наркозом декапітували і виймали серце.

Використовували такі методи дослідження:

1. Макроморфометричне дослідження серця полягало у визначенні його абсолютної і відносної маси; абсолютної маси лівого і правого шлуночків серця; шлуночкового індексу (відношення маси правого шлуночка до маси лівого шлуночка); лінійних розмірів серця (довжини, ширини, товщини); товщини стінок правого і лівого шлуночків.

2. Гістологічне дослідження парафінових зрізів товщиною 5-7 мкм, забарвлених гематоксилін-еозинном, залізним гематоксином за Гейденгайном, за Маллорі, Кроссманом, Ван-Гізеном, імпрегнацією сріблом за Гоморі. Глікоген виявляли ШИК-реакцією за А. Л. Шабадашем.

3. Ультроструктурне дослідження. Ідентичні ділянки міокарда розміром 1х1 мм фіксували в холодному 2,5% розчині глютаральдегіду. Після послідовної їх обробки

готували напівтонкі зрізи товщиною 1 мкм, забарвлювали їх 0,1% розчином толудинового синього і переглядали в електронному мікроскопі ЕШ-100К.

4. Мікроморфометричне дослідження міокарда включало визначення таких параметрів: відносного об'єму м'язових волокон; відносного об'єму строми (основна речовина, клітини і волокна сполучної тканини); поверхневої щільності м'язових волокон; середньої площі поперечного перерізу м'язових волокон та їхніх ядер. Ці параметри вимірювали на напівтонких зрізах, забарвлених 0,1% розчином толудинового синього при збільшенні ок. 10, об. 90 за допомогою багатоцільової тестової системи коротких відрізків (сітки Вейбеля) та автоматичного аналізатора мікроскопічних зображень "Інтеграл-2МТ" [8].

5. Стереологічне дослідження електронограм проводили при збільшенні в 8000 за допомогою сітки Вейбеля, визначали: відносний об'єм міофібрил і мітохондрій; поверхневу щільність міофібрил і мітохондрій; поверхнево-об'ємне відношення міофібрил; об'ємне відношення мітохондрій до міофібрил. Для цього використовували спеціальні формули [8].

6. Кількість гранул глікогену в одиниці площі визначали на електронограмах при збільшенні в 20000, за допомогою квадрата площею 1 см².

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS, STATISTICA v. 10.0.

Проведене дослідження є складовою частиною планової науково-дослідницької роботи кафедри анатомії людини "Вплив екзогенних факторів (суспільно-економічних, екологічних, геологічних, територіальних) на антропометричні параметри та фізіологічні показники осіб юнацького віку" (№ державної реєстрації 0114U 000990).

Результати. Обговорення

Виявлено, що адаптація міокарда до холоду перебігає за універсальним механізмом пристосування до різних екстремальних станів, пов'язаних з дефіцитом енергетичного обміну. Отже, вплив холоду можна розглядати як неспецифічний.

На підставі проведеного дослідження визначені стадії адаптаційного процесу:

- 1) строкової стресової реакції (перші 5 діб);
- 2) гіпертрофії міокарда (з 2-го до 6-го тижня);
- 3) довготривалої, стійкої адаптації (понад 6 тижнів).

Виділення стадій базується на систематизації морфологічних ознак в процесі пристосування серця до низької температури й узгоджується з описаними Ф.З. Меєрсоном закономірностями функціональних змін в організмі при впливі різних екстремальних факторів [4].

Гіпертрофія міокарда насамперед встановлена макроскопічно. Так, абсолютна і відносна маса серця через добу холодового впливу збільшилася на 6,25%, через три доби - на 17,86%, через п'ять діб - на 16,86%,

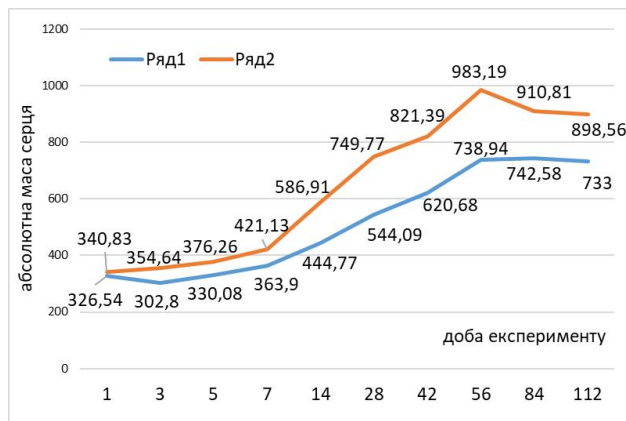


Рис. 1. Динаміка абсолютної маси серця щурів у період прогресивного росту в умовах тривалого впливу низької температури (мг). 1-й ряд - контроль, 2-й ряд - експеримент ($p \leq 0,001$).

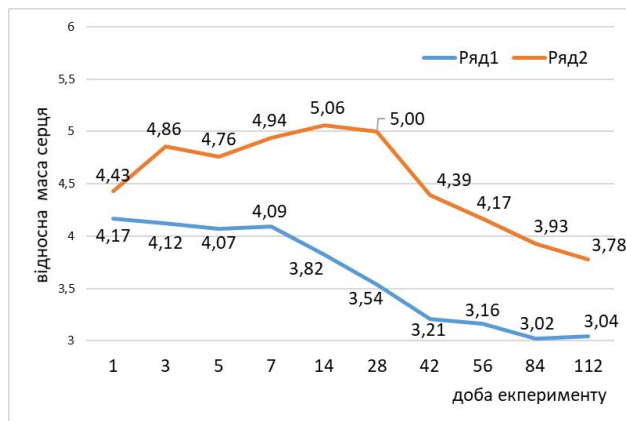


Рис. 2. Динаміка відносної маси серця щурів у період прогресивного росту в умовах тривалого впливу низької температури (мг/г). 1-й ряд - контроль, 2-й ряд - експеримент ($p \leq 0,001$).

$p \leq 0,001$ (рис. 1, 2).

На нашу думку, збільшення маси серця в ранні терміни експерименту обумовлено набряком інтерстицію (відносний об'єм строми збільшився в правому шлуночку на 25,89%, у лівому - на 28,81%, $p \leq 0,05$). При цьому середня площа поперечного перерізу м'язових волокон шлуночків в експерименті та контролі не мала достовірних відмінностей (рис. 3).

Через два тижні холодової адаптації середня площа поперечного перерізу м'язових волокон збільшилася порівняно з контролем (у правому шлуночку - на 24,76%, у лівому - на 19,82%, $p \leq 0,05$), що свідчить про розвиток істинної гіпертрофії міокарда (рис. 3). Відносна маса серця на цьому терміні спостереження на 32,59% перевищувала таку в контрольних щурів (рис. 2). Максимальний розвиток гіпертрофії серця проявився на четвертому тижні адаптації до низької температури, коли його відносна маса збільшилася на 41,27% (рис. 2), а середня площа поперечного перерізу м'язових волокон збільшилася в правому та лівому шлуночках відповідно на 34,67%, 25,63%, $p \leq 0,05$ (рис 3). Переважала

гіпертрофія правого шлуночка. Шлуночковий індекс складав 0,61 в експерименті, 0,46 - у контролі (рис. 4).

На стадії довготривалої адаптації ступінь гіпертрофії серцевого м'яза зменшився. Відносна маса серця на шістнадцятому тижні адаптації до холоду лише на 24,39% перевищувала його відносну масу в контрольних тварин (рис. 2). А середня площа поперечного перерізу м'язових волокон значно менше (в правому шлуночку - на 21,11%, у лівому - на 17,44%, $p \leq 0,05$) перевищувала контрольні показники (рис. 3). При цьому спостерігали рівномірний ріст і розвиток експериментальних та інтактних тварин.

Виявлені закономірності стали підставою для дослідження сутності морфологічних змін тканинних елементів серцевого м'яза.

Період ранніх змін у міокарді (перші 5 діб експерименту) або стадію термінової адаптації слід розглядати як виражену стрес-реакцію. Вона проявляється спазмом артеріол, повнокров'ям венул, стазом, мікротромбами, дрібновогнищевими крововиливами, периваскулярним і міжклітинним набряком (рис. 5), а також суб-

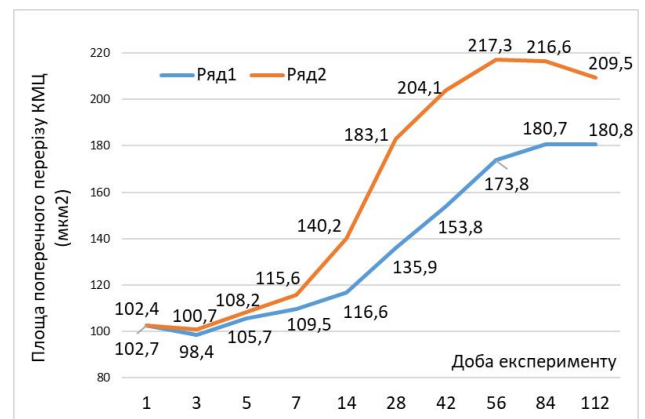


Рис. 3. Динаміка площі поперечного перерізу кардіоміоцитів правого шлуночка серця щурів у період прогресивного росту в умовах тривалого впливу низької температури (мкм²). 1-й ряд - контроль, 2-й ряд - експеримент ($p \leq 0,05$).

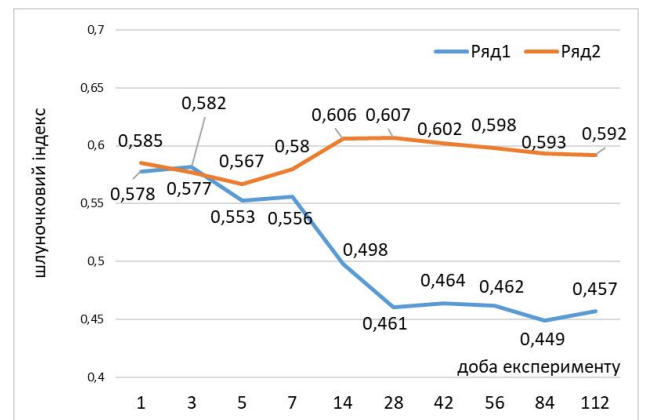


Рис. 4. Динаміка шлуночкового індексу серця щурів у період прогресивного росту в умовах тривалого впливу низької температури. 1-й ряд - контроль, 2-й ряд - експеримент ($p \leq 0,001$).

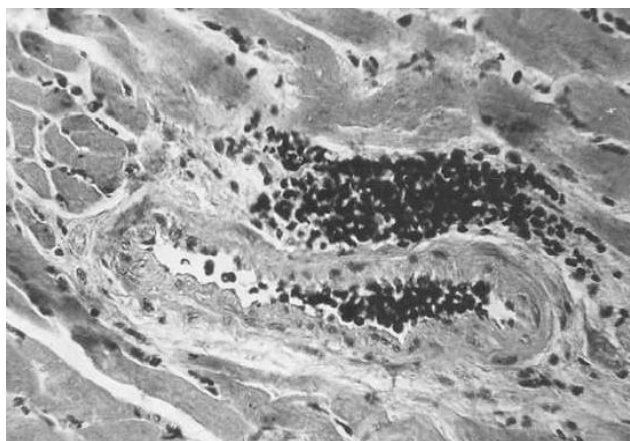


Рис. 5. Міокард правого шлуночка чотиритижневого щура через добу холодного впливу. Периваскулярний крововилив. Забарвлення залізним гематоксином за Гейденгаймом. Ок. 10. Об. 40.

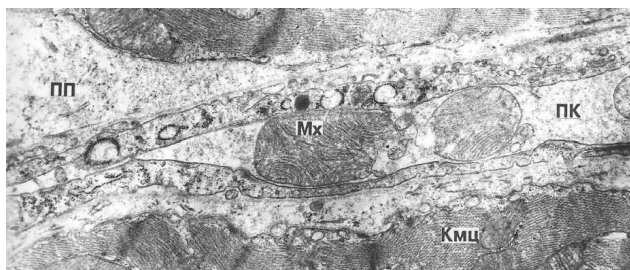


Рис. 6. Міокард правого шлуночка чотиритижневого щура через добу холодного впливу. Мітохондрії зруйнованих клітин в просвіті капіляра внаслідок дистрофічних процесів у міокарді. Зб. 11000. Кмц - кардіоміоцит, Мх - мітохондрія, ПП - перикапілярний простір, ПК - просвіт капіляра.

мікроскопічними дистрофічними внутрішньоклітинними змінами всіх складових тканин міокарда (рис. 6).

Напружене функціонування й деструкція внутрішньоклітинних структур кардіоміоцитів проявляється: набуханням мітохондрій, фрагментацією, дезорганізацією або гомогенізацією їх крист; контрактурним пошкодженням міофібрил; дрібновогнищевим лізисом міофіламентів; розширенням каналців саркоплазматичного ретикулуму; збільшенням кількості лізисом і аутофагосом в саркоплазмі кардіоміоцитів (рис. 7); зниженням вмісту глікогену в серцевому м'язі; накопиченням ліпідних включень в саркоплазмі кардіоміоцитів; появою мієліноподібних структур в кардіоміоцитах, ендотеліоцитах та в міжклітинних просторах (рис. 8).

Напруження симпат-адреналової системи як демонстративний прояв стрес-реакції, зокрема й холодного стресу, а також активація та перебудова метаболізму підвищують рівень функціонування відповідальних за адаптацію органів і систем, зокрема серця [3, 6].

Посилення інтенсивності функціонування його внутрішньоклітинних структур приводить до мобілізації енергетичного резерву кардіоміоцитів. Витрата АТФ на функціонування перевершує її ресинтез, що закономірно призводить до дефіциту АТФ, унаслідок чого руйнування

внутрішньоклітинних органел превалює над їх відновленням. До того ж розлад мікроциркуляції, порушення водно-сольового балансу і збільшення внутрішньоклітинного осмотичного тиску викликають гідrataцію клітин у вигляді набряку гіалоплазми та набухання внутрішньоклітинних органел [3, 11].

Важливою ланкою в комплексі пристосувальних реакцій на стресовий вплив холоду в нашому експерименті є збільшення кількості лізисом у м'язових клітинах серця (рис. 7). Це явище спрямоване на звільнення клітини від зруйнованих внутрішньоклітинних структур і баластних речовин, що полегшує її гіперфункцію. Не можна в аварійній стадії відводити лізисомам роль тільки "руйнівників" клітинної ультраструктури. Підвищення концентрації продуктів розпаду внутрішньоклітинних структур стимулює генетичний апарат клітини й активує синтез нуклеїнових кислот і білків [1]. Крім того, тісно контактуючи з мітохондріями і пошкоджуючи їхні зовнішні мембрани, лізисоми можуть відігравати роль "пускового поштовху" в розподілі мітохондрій. Руйнування мітохондрій лізисомами призводить до звільнення мітохондріальної ДНК та її виходу в гіалоплазму, що в умовах інтенсивного білкового синтезу посилює утворення мітохондрій *de novo* [3].

До кінця досліджуваного періоду (5-та доба експерименту) в більшості кардіоміоцитів очевидна інтенсифікація процесів білкового синтезу. Про це свідчить насамперед активація клітинних ядер вже на третю добу холодного стресу. Вони збільшені за розмірами, середня площа їхнього поперечного перерізу на 18% перевищує контрольні показники ($p \leq 0,05$). Нуклеолема звивиста, каріоплазма світла, з рівномірним розподілом деконденсованого хроматину. Збільшено розміри та кількість ядерців. Характерним проявом підвищення синтетичної активності є наростання в саркоплазмі кардіоміоцитів вільних рибосом і полісом. На 5-ту добу експерименту вони концентруються в навколядерній зоні, а на 7-му - утворюють скупчення між міофібрила-

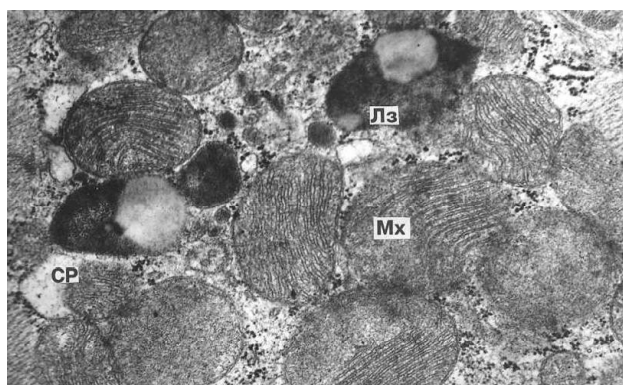


Рис. 7. Міокард правого шлуночка на третю добу холодного впливу. Гетероморфність мітохондрій; скупчення лізисом, що містять гранули ліпофусцину; розширення каналців саркоплазматичного ретикулуму. Зб. 27000. Лз - лізисома, Мх - мітохондрія, СР - саркоплазматичний ретикулум.



Рис. 8. Міокард лівого шлуночка на п'яту добу холодового впливу. Мієліноподібні структури в розширених міжкільтинних просторах. Зб. 3000.

ми і мітохондріями, під сарколемою та поблизу вставних дисків. Зрідка спостерігаються прояви саркомерогенезу.

Таким чином, характерними ознаками стадії термінової адаптації є порушення кровообігу і напружене функціонування внутрішньоклітинних структур кардіоміоцитів, відповідальних за енергозабезпечення та іонний транспорт. Основна частка енергії, що виробляється в мітохондріях, витрачається на забезпечення скорочувального акту, а ресинтез зруйнованих у процесі гіперфункції ультраструктур не отримує необхідної кількості енергії, унаслідок чого руйнування внутрішньоклітинних органел превалює над їх відновленням. Продукти розпаду внутрішньоклітинних структур активують генетичний апарат клітини, відповідальний за посилення синтезу нуклеїнових кислот і білків. Це становить головний результат аварійної стадії адаптації.

Наші спостереження протягом другого-шостого тижнів адаптації до холоду переконують в тому, що внутрішньоклітинні синтетичні процеси в міокарді переважають над деструктивними і відбувається поступовий розвиток гіпертрофії міокарда. Цей період ми виділяємо як другу, перехідну стадію від термінової адаптації до довготривалої.

Протягом формування довготривалої, стійкої адаптації прояви порушення гомеостазу поступово зникають. Зниження ступеня напруги симпато-адреналової системи створюють сприятливі умови для розвитку біосинтетичних і регенераторних процесів, які спостерігаються в кардіоміоцитах: скупчення вільних рибосом і полісом, елементів гранулярної ендоплазматичної сітки, прояви саркомерогенезу. У кардіоміоцитах з'являється велика кількість дрібних мітохондрій овальної або округлої форми з відносно щільною упаковкою паралельно розташованих крист. Порівняно з попереднім періодом експерименту характерне деяке підвищення вмісту глікогену на четвертому і шостому тижнях адаптації, яке виявляється як при гістохімічному (ШИК-реакція за А. Л. Шабдашем), так і при ультраструктурному дослідженнях.

Морфометрично в цей період адаптації достовірно збільшилася площа поперечного перерізу м'язових волокон серця та їхніх ядер (рис. 3). Зменшення поверх-

невої щільності міофібрил на четвертому тижні експерименту на 18,66% опосередковано свідчить про їх гіпертрофію (табл. 1). Збільшення поверхневої щільності мітохондрій та мітохондріально-міофібрилярного відношення відповідно на 24,61%, 33,33% є достовірним критерієм гіперплазії мітохондрій (табл. 1, рис. 9).

Третя стадія - стійка, довготривала адаптація (понад 6 тижнів), характеризується відсутністю проявів стрес-синдрому, значним зниженням активності процесів синтезу білка в міокарді порівняно з попереднім періодом, унаслідок чого ступінь гіпертрофії серцевого м'яза зменшується. Структура його поступово нормалізується. Ймовірно, зворотний розвиток і зниження ступеня гіпертрофії міокарда пов'язані з економічністю функціонування симпато-адреналової та серцево-судинної систем. Підвищується потужність системи окисного ресинтезу АТФ завдяки зростанню кількості мітохондрій і поверхні мітохондріальних мембран, тобто значно посилюється потужність системи енергозабезпечення скорочувальної функції серця [10].

На шістнадцятому тижні адаптації до холоду поверхнева щільність міофібрил зменшена на 14,50%, поверхнева щільність мітохондрій і мітохондріально-міофібрилярне відношення збільшені відповідно на 17,34% і 30,34% (табл. 1, рис. 9).

Підвищується також потужність системи гліколізу та глікогенолізу внаслідок збільшення вмісту глікогену в серцевому м'язі, що є характерним проявом холодової адаптації (рис. 10). Логічно припустити, що підвищений

Таблиця 1. Динаміка поверхневої щільності (S) ультраструктур кардіоміоцитів правого шлуночка (m^2/cm^3).

Термін дослідження	S мітохондрій		S міофібрил	
	контроль	експеримент	контроль	експеримент
28 діб	1,207±0,029	1,601±0,015	1,002±0,035	0,815±0,006
112 діб	1,282±0,037	1,551±0,038	0,952±0,013	0,814±0,025

Примітка. $p_{\text{контроль-експеримент}} \leq 0,001$.

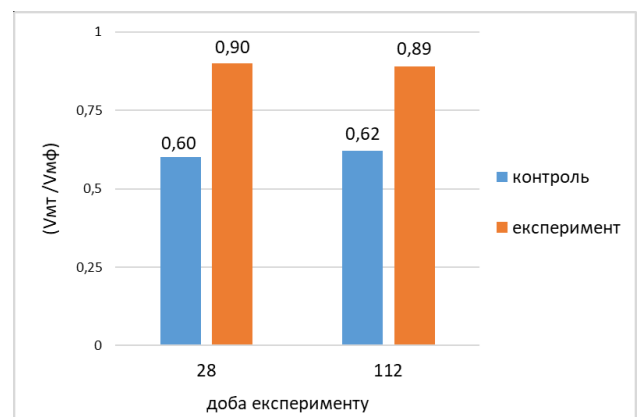


Рис. 9. Динаміка мітохондріально-міофібрилярного відношення (V_{mt}/V_{mf}) в кардіоміоцитах правого шлуночка серця щурів у період прогресивного росту в умовах тривалого впливу низької температури.

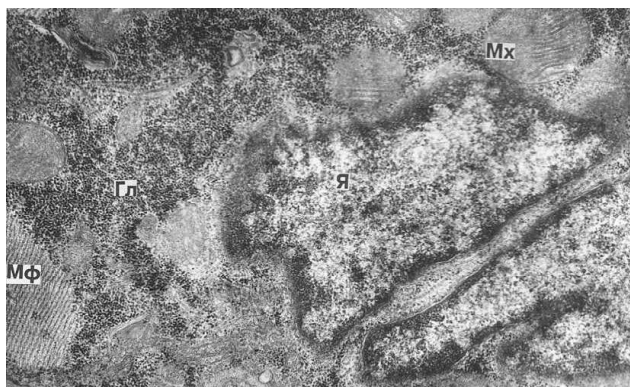


Рис. 10. Міокард правого шлуночка на шістнадцятому тижні адаптації до холоду. Скупчення гранул глікогену в навколядерній зоні кардіоміоцита. Зб. 20000. Гл. - гранули глікогену, Мх - мітохондрії, Мф - міофібрили, Я - ядро кардіоміоцита.

вміст цього енергетичного метаболіта пов'язаний з переважним використанням як енергетичного субстрату ліпідів бурої жирової тканини.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При тривалому впливі низької температури ($+4\pm 1$ °C) на щурів у період прогресивного росту виявлено:
а) нормальний розвиток і збільшення маси тіла;

б) гіпертрофію міокарда, переважно правого шлуночка, яка проявляється збільшенням абсолютної та відносної маси, об'єму і лінійних розмірів серця;

в) у процесі адаптації до холоду гіпертрофія міокарда піддається неповному зворотному розвитку.

2. Гіпертрофія міокарда обумовлена істинною гіпертрофією кардіоміоцитів, про що свідчить збільшення середньої площі поперечного перерізу м'язових волокон.

3. Холодовий вплив викликає в міокарді структурні і ультраструктурні неспецифічні пристосувальні реакції, що підпорядковуються закономірностям адаптаційного процесу.

4. Характерними ознаками адаптації міокарда до дії низької температури навколишнього середовища є гіперплазія мітохондрій і накопичення глікогену в кардіоміоцитах.

5. У процесі холододового впливу в міокарді експериментальних щурів виявляються характерні ознаки, які дозволили виділити стадії адаптаційного процесу: а) термінової, стресової реакції (перші 5 днів); б) гіпертрофії міокарда (з 2-го до 6-го тижня); в) довгострокової, стійкої адаптації (понад 6 тижнів).

Надалі планується вивчення мікроциркуляторного русла міокарда при адаптації організму до тривалої дії низької температури.

Список посилань - References

- [1] Cong, P., Liu, Y., Liu, N., Zhang, Y., Tong, C., Shi, L., ... & Hou, M. (2018). Cold exposure induced oxidative stress and apoptosis in the myocardium by inhibiting the Nrf2-Keap1 signaling pathway. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 18(1), 36. [https://doi: 10.1186/s12872-018-0748-x](https://doi.org/10.1186/s12872-018-0748-x)
- [2] European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. (1986). Council of Europe. Strasbourg, 56 p.
- [3] Kong, X., Liu, H., He, X., Sun, Y., & Ge, W. (2020). Unraveling the Mystery of Cold Stress-Induced Myocardial Injury. *Frontiers in Physiology*, 11, 580811, 1-9. [https://doi: 10.3389/fphys.2020.580811](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.580811)
- [4] Korytko, Z. I. (2013). Сучасні уявлення про загальні механізми адаптації організму до дії екстремальних впливів (огляд літератури і власних досліджень) [Modern ideas about the general mechanisms of adaptation of the organism to the action of extreme influences (review of the literature and own research)]. *Bulletin of problems of biology and medicine*, 4, 1(104), 28-32. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2013_4%281%29_7
- [5] Kralova Lesna, I., Rychlikova, J., Vavrova, L., & Vybiral, S. (2015). Could human cold adaptation decrease the risk of cardiovascular disease? *J. Therm Biol.*, 52, 192-198. [https://doi: 10.1016/j.jtherbio.2015.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2015.07.007)
- [6] Liang, J., Yin, K., Cao, X., Han, Z., Huang, Q., Zhang, L., ... & Liu, Y. (2017). Attenuation of Low Ambient Temperature-Induced Myocardial Hypertrophy by Atorvastatin via Promoting Bcl-2 Expression. *Cell Physiol. Biochem.*, 41(1), 286-295. [https://doi: 10.1159/000456111](https://doi.org/10.1159/000456111)
- [7] Maslov, L. N., & Vychuzhanova, E. A. (2016). The Role of the Sympathoadrenal System in Adaptation to Cold. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 46, 589-600. [https://doi: 10.1007/s11055-016-0283-0](https://doi.org/10.1007/s11055-016-0283-0)
- [8] Nepomnyaschich, L. M. (1984). *Морфометрический и стереологический анализ миокарда: Тканевая и ультраструктурная организация [Morphometric and stereological analysis of the myocardium: tissue and ultrastructural organization]*. Novosibirsk: Nauka.
- [9] Ost'adalova, I., & Babicky, A. (2012). Periodization of the Early Postnatal Development in the Rat With Particular Attention to the Weaning Period. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 61(1), 1-7. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932385>
- [10] Saltykova, M. M. (2018). The Main Physiological Mechanisms of the Cold Adaptation in Humans. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 48, 543-550. <https://link.springer.com/article>
- [11] Wang, Z., Xu, J. H., Mou, J. J., Kong, X. T., Zou, J. W., Xue, H. L., ... & Xu, L. X. (2020). Novel ultrastructural findings on cardiac mitochondria of huddling Brandt's voles in mild cold environment. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, 249, 110766. [doi: 10.1016/j.cbpa.2020.110766](https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2020.110766)
- [12] Zapesochnaya, I. L., & Avtandylov, A. G. (2015). *Проблема адаптации сердечно-сосудистой системы при проживании на Крайнем Севере: учебное пособие [The problem of adaptation of the cardiovascular system at living in the Far North: textbook]*. M.: GBOU DPO RMAPO.

MORPHOLOGY OF THE HEART DURING THE PERIOD OF PROGRESSIVE GROWTH IN CONDITIONS OF PROLONGED EXPOSURE TO LOW TEMPERATURES

Logvinenko V., Tykholaz V., Bashynska E., Franchuk S., Bulko I.

Annotation. The aim of the research is to study the cardiac morphology during the period of growth under prolonged exposure to low temperatures. The main group consisted of outbred white rats (260 males and 190 females) undergoing active development, aged 4

weeks at the beginning of the experiment, and was kept in a room with an air temperature of $+4\pm 1$ °C. The control group of animals was kept in a room with an air temperature of $+20\pm 10$ °C. The experiment lasted for sixteen weeks. Research methods: macromorphometric study of the heart, histological study of paraffin sections, and ultrastructural study. Micromorphometric study was performed on semi-thin sections stained with 0.1% solution of toluidine blue at an ocular magnification of 10 and objective of 90, using a multi-purpose test system of short segments (Weibel grid) and an automatic analyzer of microscopic images "Integral-2MT". PAS stain by A.L. Shabadash was used to detect glycogen, and the number of glycogen granules per unit area was counted on electronograms at a magnification of 20000 using a 1 cm² area square. The stereological study of the electronograms was carried out at a magnification of 8000 using a Weibel grid. The statistical processing of the obtained results was carried out using the SPSS statistical program package, STATISTICA v. 10.0. It was found that the adaptation of the myocardium to the cold occurs according to the universal mechanism of adaptation to various extreme conditions associated with a deficit of energy metabolism. Therefore, the effect of cold can be regarded as non-specific. Based on the conducted research, the following stages of the adaptation process are defined: 1) short-term stress reaction (first 5 days); 2) myocardial hypertrophy (from 2nd to 6th weeks); 3) long-term, stable adaptation (more than 6 weeks). Morphological criteria for myocardial adaptation to long-term cold exposure have been identified: 1) physiological hypertrophy of the myocardium, mainly of the right ventricle; 2) the energy reserve of cardiomyocytes in the form of mitochondrial hyperplasia and glycogen accumulation. We plan to study the microcirculatory bed of the myocardium during the adaptation of the body to prolonged action of low temperature in the future.

Keywords: cold adaptation, stress response, myocardial hypertrophy, energy reserve of cardiomyocytes.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-04

УДК: 612.82:611.817:618.2

МОРФОГЕНЕЗ КІНЦЕВОГО МОЗКУ ТА МОЗОЧКА ЛЮДИНИ В РАНЬОМУ ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Власенко О. В., Гунас І. В., Семененко А. І., Довгань О. В., Бобрук В. П.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: dovgan@vntmu.edu.ua

Статтю отримано 10 квітня 2023 р.; прийнято до друку 04 травня 2023 р.

Анотація. Нейрогенез - це складний процес утворення нейронів, що має важливе значення під час розвитку хребетних, для утворення більшості нейронів мозку людини. Метою пропонованого дослідження було встановити та порівняти параметри мозочка та кінцевого мозку людини 8-9 тижнів внутрішньоутробного розвитку, а також особливостей цитоархітектоники, яка притаманна для досліджуваного терміну гестації. Було досліджено 10 плодів 8-9 тижнів та застосовано імуногістохімічні, анатомо-гістологічні та морфометричні методи. Морфометричне дослідження проведене за допомогою світлового мікроскопа МБС-10 та SIGETA. Дослідження виконували зі збільшенням $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$ та $\times 100$. З отриманих гістологічних зрізів виконували фотофіксацію та морфометрію за допомогою камери ETREK Ustos та комп'ютерної програми TourViem (комп'ютерна гістометрія). Застосовано статистичну обробку цифрових даних з використанням програмного пакета "Statistica 6.0" компанії Statsoft (ліцензійний №BXXR901E246122FA). Під час дослідження було встановлено, що загальна товщина досліджуваної ділянки варіювала залежно від частки кінцевого мозку. У півкулях кінцевого мозку плодів 8-9 тижнів спостерігали наявність таких шарів: вентрикулярний, субвентрикулярний, проміжний та кірковий, тоді як при дослідженні мозочка ми виявили наявність вентрикулярної зони, проміжної, молекулярної та зовнішньої зернистої зони. Експресія проліферованих нейральних стовбурових клітин в шарах кінцевого мозку була найбільш інтенсивна у вентрикулярній зоні порівняно з іншими. У вентрикулярній і зовнішній зернистій зонах в мозочку відбувається міграція нейральних стовбурових клітин у двох напрямках - тангенціальному й радіальному. У мозочку спостерігається слабка експресія синаптофізину. У кінцевому мозку експресія синаптофізину була сильною в проміжній та кірковій зонах. Волокна радіальної глії плода 8-9 тижнів пронизують усі зони кінцевого мозку та мозочка. На горизонтальному гістологічному зрізі кінцевого мозку плодів людини візуалізувалися порожнини шлуночків та спостерігався розвиток судинних сплетень у бічних шлуночках головного мозку. Отже, у результаті дослідження ми провели порівняння особливостей цитоархітектоники, морфометричних параметрів структур кінцевого мозку та мозочка плодів людини 8-9 тижнів внутрішньоутробного розвитку.

Ключові слова: головний мозок, мозочок, центральна нервова система, радіальна глія, нейральні стовбурові клітини, пренатальний період, імуногістохімія, нейрон.

Вступ

Ембріональний розвиток ЦНС є швидкоплинним і коротким. Проте досліджуючи цитоархітектоніку структур ЦНС у цьому періоді, спостерігався значний поділ нейральних стовбурових клітин (НСК), що призвело до здійснення переміщення (міграції) клітин, які утворювали відділи головного мозку. Врахувавши міграцію НСК та її дослідження, встановлено, що вона більш актуальна в галузі нейрохірургії [9, 18].

Ембріональний розвиток - складний процес, який потребує більш детального та поетапного дослідження ЦНС [14, 12].

Нейрогенез - це складний процес утворення нейронів, що має важливе значення під час розвитку хребетних, для утворення більшості нейронів мозку людини. Однак враховуючи нейрогенез, який триває протягом усього життя в різних відділах мозку людини, НСК є джерелом як ембріонального, так і дорослого нейрогенезу, але їх активність і подальша міграція жорстко регулюються їхнім місцевим середовищем [5, 17, 20].

Нейрогенез охоплює багато високорегульованих процесів, зокрема й проліферацію, диференціацію та дозрівання. Однак транскрипційні ландшафти, що лежать в основі розвитку мозку, охарактеризовані погано [1, 11].

Врахувавши сучасні методи дослідження, науковці найбільшу увагу зосередили на НСК, які спрямовані на нормальний клітинний розвиток та формування утворів ЦНС, так і протилежне значення, можливий розвиток патологічних клітин [2].

Мікроскопічна анатомія ЦНС набуває все активнішого розвитку для детальнішого вивчення цитоархітектоники відділів ЦНС з використанням більш новітніх методів [15].

Цілковите розуміння та попередження розвитку аномалій ЦНС у плода людини можливе лише за умови обізнаності та ґрунтовних наукових досліджень щодо його нормального розвитку [7].

Дев'ять місяців внутрішньоутробного розвитку та перші три роки післяпологового життя є надзвичайно критичними для встановлення зв'язків між нейронами, нейрональними та гліальними клітинами, які сформують життєвий досвід [6, 16, 21].

Отже, вивчаючи розвиток кінцевого мозку та порівнюючи з мозочком в тому ж віковому періоді, виявлено певні закономірності перебудови їхніх структур.

Метою дослідження було встановити та порівняти параметри мозочка та кінцевого мозку людини 8-9

тижнів внутрішньоутробного розвитку, а також особливостей структур цитоархітекτονіки, яка притаманна для досліджуваного терміну гестації.

Матеріали та методи

Виконано дослідження 10 плодів людини 8-9 тижнів з використанням імуногістохімічних, анатомо-гістологічних та морфометричних методів. Тім'яно-куприкова довжина становила $35,3 \pm 1,3$ мм, маса - $4,8 \pm 0,9$ г. Досліджувані матеріали отримані в результаті абортів в обласному патологоанатомічному бюро м. Вінниці.

У результаті проведеної експертизи встановлено, що використання матеріалів дослідження не порушує основні біотичні норми Гельсінської декларації, ухваленої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідні положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародний кодекс медичної етики (1983 р.), Конвенцію ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиву ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., тому пропонується дослідження може бути представлено до публікації наукових результатів.

Протягом дослідження виготовляли серійні зрізи препаратів кінцевого мозку та мозочку товщиною 8-10 мкм, які проходили фарбування гематоксилином та еозином, а також толуїдиновим синім.

Імуногістохімічні методи: Ki-67, синаптофізин та віментин. Віментин застосовували для вивчення морфології радіальної глії (РГ), Ki-67 був використаний для того, щоб оцінити проліферативну активність НСК, а синаптофізин застосовували для визначення мієлінізації волокон провідних шляхів та встановлення їхніх зв'язків.

Морфометричне дослідження проводили за допомогою світлового мікроскопа МБС-10 та SIGETA. Дослідження виконували зі збільшенням $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$ та $\times 100$. З отриманих гістологічних зрізів виконували фотофіксацію та морфометрію за допомогою камери ETREK Ucmos та комп'ютерної програми TourViem (комп'ютерна гістометрія).

Статистична обробка цифрових даних проведена з використанням програмного пакета "Statistica 6.0" фірми Statsoft (ліцензійний №BXXR901E246122FA).

Робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова "Встановлення морфологічних змін утворів центральної нервової системи людини протягом пренатального періоду онтогенезу (макроскопічне, гістологічне, морфометричне, імуногістохімічне дослідження)", державна реєстрація № 0118U001043.

Результати. Обговорення

Людський мозок не дозріває однаково, існує думка, що регіональні відмінності відображають щось важливе



Рис. 1. Зріз головного мозку 8-9 тижнів на рівні середньої лобової звивини. Забарвлення гематоксилін-еозин; збільшення $\times 6$.

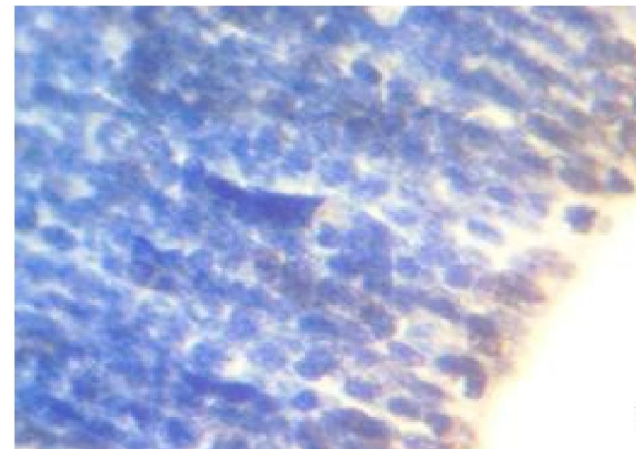


Рис. 2. Проліферація клітин у вентрикулярній зоні головного мозку людини 8-9 тижнів. Забарвлення Ki-67; збільшення $\times 400$.

у дозріванні мислення та поведінки. Велика увага зосереджена на префронтальній корі, що розвивається пізно, а останнім часом - також на нерівномірному розвитку різних шляхів білої речовини [8].

Досліджуючи гістологічні зрізи ми зауважили, що біла речовина та сіра речовина півкуль ГМ мали своєрідне розташування клітин у п'яти шарах. Загальна товщина варіювала залежно від частки ГМ. У ділянці лівої півкулі лобової частки (ЛЧ) становить $256,2 \pm 11,3$ мкм, а у правій - $241,2 \pm 11,0$ мкм. У ділянці лівої півкулі тім'яної частки (ТЧ) зафіксовано найбільшу товщину, яка склала $611,1 \pm 22,9$ мкм, а правої - $645,2 \pm 23,7$ мкм.

На горизонтальному гістологічному зрізі кінцевого

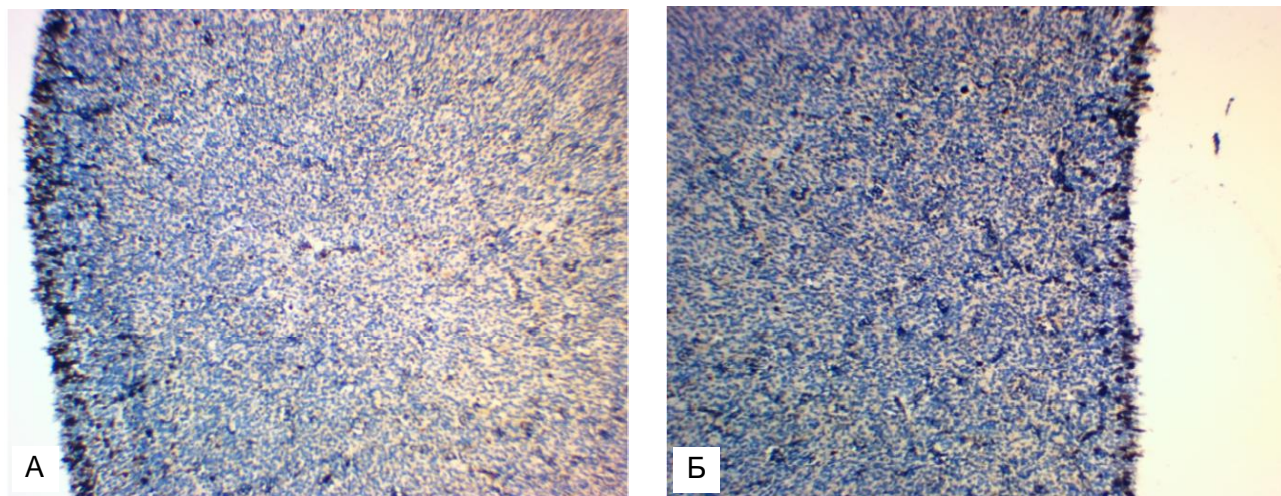


Рис. 3. Мозочок 8-9 тижнів. А - проліферація в зовнішній зернистій зоні (чорним). Забарвлення Кі-67; збільшення x100. Б - проліферація у вентрикулярній зоні (чорним). Забарвлення Кі-67; збільшення x100.

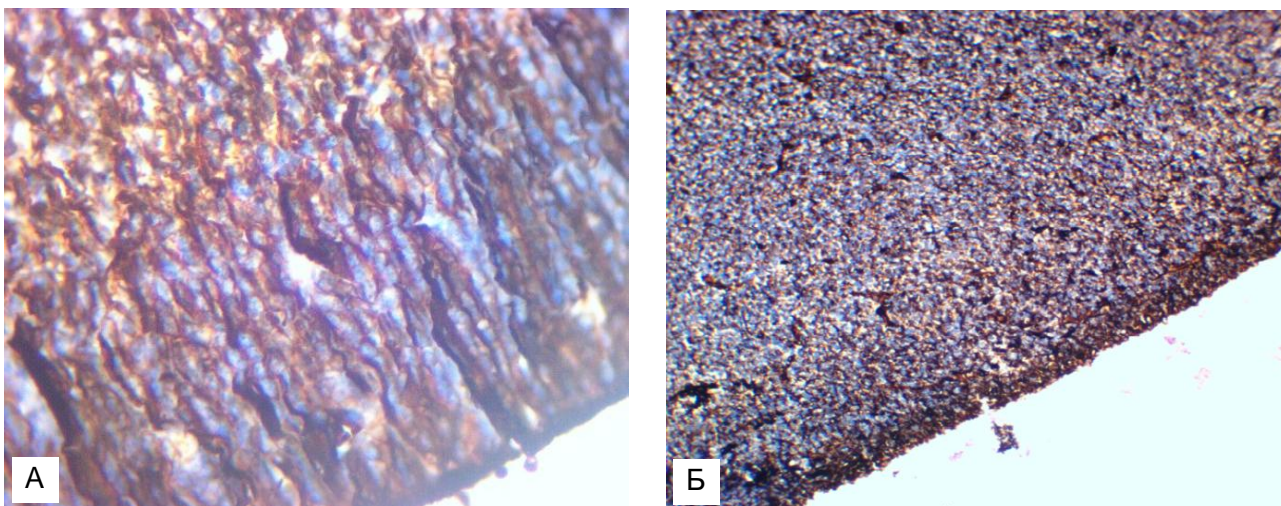


Рис. 4. Характер напрямку волокон радіальної глії. А - лобова частка, вентрикулярна зона. Забарвлення Віментин; збільшення x400. Б - горизонтальний зріз мозочка. Забарвлення Віментин; збільшення x100.

мозку плодів людини візуалізувалися порожнини шлуночків та спостерігався розвиток судинних сплетень у бічних шлуночках головного мозку (рис. 1).

Вивчаючи головний мозок за допомогою ультразвукового дослідження, D. Voitor-Borza et al. (2015) констатував наявність судинного сплетення в бічних шлуночках у цьому віковому періоді [3].

Дослідивши шари звивин лобової частки лівої та правої півкулі кінцевого мозку, ми встановили наявність вентрикулярної зони, субвентрикулярної, проміжної та кіркової зон, тоді як при дослідженні мозочка виявили наявність вентрикулярної зони, проміжної, молекулярної та зовнішньої зернистої зони. Порівняння шарів кінцевого мозку з мозочком засвідчує, що спільною була тільки вентрикулярна зона.

Ми також виявили наявність неоднорідної щільності клітин в різних шарах півкуль ГМ та мозочку. Більшу щільність НСК у півкулях ГМ спостерігали у вентрикулярній

зоні, яка становила в лобовій частці $215,2 \pm 7,4$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$.

Щільність у субвентрикулярній зоні НСК була в лобовій частці $151,5 \pm 6,1$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$.

Щільність у проміжній зоні НСК була найменшою і становила в лобовій частці $59,8 \pm 5,7$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. Щільність у кірковій зоні в лобовій частці - 150 ± 4 клітин на $0,01 \text{ мм}^2$.

Експресія Кі-67 визначалася у нейробластах вентрикулярної зони краще, ніж в інших зонах ГМ, які приймали участь у формуванні майбутніх нейральних клітин, а також клітин радіальної глії (рис. 2). Експресія Кі-67 в інших шарах спостерігалась слабо.

Водночас у мозочку визначалася краще експресія Кі-67 також у вентрикулярній зоні та в зовнішній зернистій зоні. Цей факт можна пояснити тим, що відбувалася міграція клітин у двох напрямках (рис. 3).

Отримані нами дані дослідження щодо розташуван-

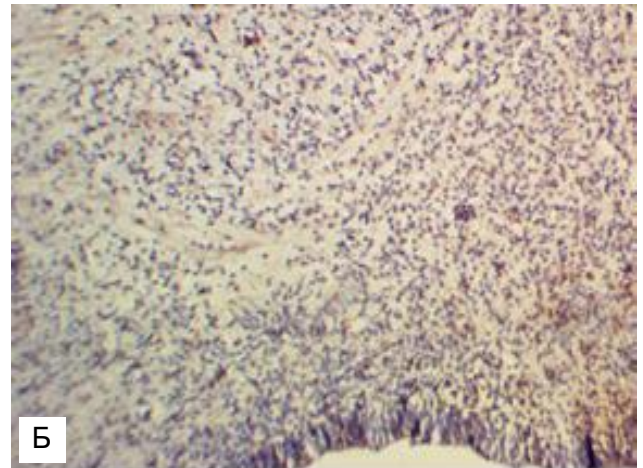
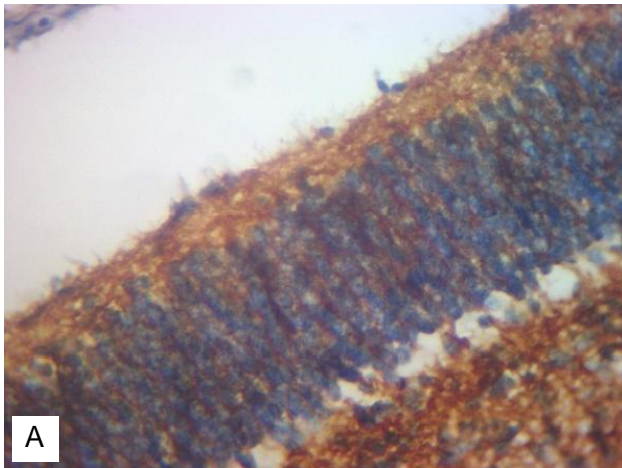


Рис. 5. Експресія синаптофізину у плода людини 8-9 тижнів. А - лобова частка кінцевого мозку, вентрикулярна зона. Забарвлення синаптофізін; збільшення x100. Б - горизонтальний зріз півкуль мозочка. Забарвлення синаптофізін; збільшення x100.

ня клітин у ГМ, що активно проліферувалися, співпадають з даними M. R. Del Bigio (2011), який у своєму дослідженні акцентує увагу на розміщенні проліферації уздовж всієї вентрикулярної зони головного мозку в плоді 15 тижнів [4].

Проліферовані НСК у вентрикулярній зоні починають мігрувати уздовж волокон РГ. Відомо, що функція волокон РГ полягає в утворенні шляху, щоб відбулась міграція нервових клітин у кіркову зону ГМ. Маркером волокон РГ є білок - віментин [10]. Під час оцінювання експресії віментину у волокнах РГ кінцевого мозку ми виявляли сильну експресію у всіх зонах. Результати наших досліджень підтверджуються науковими даними у роботі L. Vinci (2016), який описував доцільність застосування віментину для вивчення розвитку ЦНС [19].

Самі волокна РГ починалися від базальної мембрани вентрикулярної зони, пронизували субвентрикулярну зону в радіальному напрямку та доходили до крайової зони (рис. 4).

Водночас у мозочку було виявлено також волокна РГ, які пронизували всі зони в радіальному напрямку (див. рис. 4).

Експресія синаптофізину була повністю відсутня вздовж усієї вентрикулярної зони півкуль головного мозку, проте водночас сильно виявлялась у проміжній та кірковій зонах (рис. 5). Порівнявши наші дані з H. B. Sarnat, & D. E. Vom (1999) ми виявили розбіжність, оскільки автори зафіксували наявність синаптофізину в корі лобової частки ГМ лише з 12 тижня [13].

Водночас у мозочку експресія синаптофізину незначна у всіх зонах (див. рис. 5).

Отже, у результаті дослідження ми провели порівняння особливостей цитоархітекtonіки, морфометричних параметрів структур кінцевого мозку та мозочка плодів людини 8-9 тижнів внутрішньоутробного розвитку.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У півкулях кінцевого мозку плодів 8-9 тижня визначено такі шари: вентрикулярна зона, субвентрикулярна, проміжна та кіркова зони, тоді як при дослідженні мозочка встановлена наявність вентрикулярної, проміжної, молекулярної та зовнішньої зернистої зон.

2. Найбільш інтенсивна експресія проліферованих нейральних стовбурових клітин у шарах кінцевого мозку визначалась у вентрикулярній зоні порівняно з іншими. Експресія проліферованих нейральних стовбурових клітин у шарах мозочка найбільше спостерігалась у зовнішній зернистій і вентрикулярній зонах. У мозочку у вентрикулярній та зовнішній зернистій зонах відбувається міграція нейральних стовбурових клітин у двох напрямках - тангенціальному і радіальному.

3. У мозочку спостерігається слабка експресія синаптофізину. У кінцевому мозку експресія синаптофізину була сильною у проміжній та кірковій зонах.

4. Волокна радіальної глії плода 8-9 тижнів пронизують усі зони кінцевого мозку та мозочка.

Результати проведеного дослідження засвідчують необхідність подальшого вивчення цитоархітекtonіки кінцевого мозку та мозочка плодів людини у пізньому пренатальному періоді.

Список посилань - References

- [1] Agirman, G., Broix, L., & Nguyen, L. (2017). Cerebral cortex development: an outside-in perspective. *FEBS Lett.*, 591(24), 3978-3992. doi: 10.1002/1873-3468.12924
- [2] Belska, L. M. (2015). Стовбурові клітини пухлин головного мозку: фенотипічна характеристика та методи направленої терапевтичної впливу [Stem cells of brain tumors: phenotypic characteristics and methods of directed therapeutic influence]. *Клітинна та органна трансплантологія - Cellular and organ transplantology*, 3(2), 170-176.
- [3] Boitor-Borza, D., Kovacs, T. & Stamatian, F. (2015). Transvaginal three-dimensional sonographic assessment of the embryonic brain: a pilot study. *Clujul Med.*, 88(2), 152-158. doi: 10.15386/

- cjmed-437
- [4] Del Bigio, M. R. (2011). Cell proliferation in human ganglionic eminence and suppression after prematurity-associated haemorrhage. *Brain*, 134(5), 1344-1361. doi: 10.1093/brain/awr052
- [5] Engler, A., Zhang, R., & Taylor, V. (2018). Notch and Neurogenesis. *Med Biol.*, 1066, 223-234. doi: 10.1007/978-3-319-89512-3_11
- [6] Faa, G., Marcialis, M. A., Ravarino, A., Piras, M., Pintus, M. C., & Fanos V. (2014). Fetal programming of the human brain: is there a link with insurgence of neurodegenerative disorders in adulthood. *Curr Med Chem.*, 21(33), 3854-3876. doi: 10.2174/0929867321666140601163658
- [7] Guimaraes, C. V. A., & Dahmouh, H. M. (2022). Fetal Brain Anatomy. *Neuroimaging Clin N Am.*, 32(3), 663-681. doi: 10.1016/j.nic.2022.04.009
- [8] Hoffman, L. J., Ngo, C. T., Canada, K. L., Pasternak, O., Zhang, F., Riggins, T., & Olson, I. R. (2022). The fornix supports episodic memory during childhood. *Cerebral Cortex.*, 32(23), 5388-5403. doi: 10.1093/cercor/bhac022
- [9] Huang, Q., Cohen, M. A., Alsina, F. C., Devlin, G., Garrett, A., McKey, J., & Shen, X. (2020). Intravital imaging of mouse embryos. *Science*, 368(6487), 181-186. doi: 10.1126/science.aba0210
- [10] Ostrem, B., Lui, J., & Hertz, C. (2014). Control of outer radial glial stem cell mitosis in the human brain. *Cell Rep.*, 8(3), 656-664. doi: 10.1016/j.celrep.2014.06.058
- [11] Raj, B., Farrell, J. A., Liu, J., Kholtei, J. E., Carte, A. N., Acedo, J. N., & Schier, A. F. (2020). Emergence of Neuronal Diversity during Vertebrate Brain Development. *Neuron*, 108(6), 1058-1074. doi: 10.1016/j.neuron.2020.09.023
- [12] Rossant, J., & Tam, P. P. L. (2022). Early human embryonic development: Blastocyst formation to gastrulation. *Dev Cell.*, 57(2), 152-165. doi: 10.1016/j.devcel.2021.12.022
- [13] Sarnat, H. B., & Born, D. E. (1999). Synaptophysin immunocytochemistry with thermal intensification: a marker of terminal axonal maturation in the human fetal nervous system. *Brain Dev.*, 21(1), 41-50. doi: 10.1016/s0387-7604(98)00068-0
- [14] Shkolnikov, V. S., & Zalevsky, L. L. (2016). Стан вивчення морфо-, гістогенезу та топографії структур мозочка у пренатальному періоді онтогенезу людини та при вадах розвитку [The state of studying the morpho-, histogenesis, and topography of cerebellar structures in the prenatal period of human ontogenesis and developmental defects]. *Biomedical and biosocial anthropology*, 27, 199-204.
- [15] Shkolnikov, V. S., Zalevsky, L. L., & Shkolnikova, T. Yu. (2022). Morphological features of embryos' and human fetuses' cerebellum. *World of medicine and biology*, 1(79), 249-254. doi: 10.26724/2079-8334-2022-1-79-249-254
- [16] Takakuwa, T., Shiraiishi, N., Terashima, M., Yamanaka, M., Okamoto, I., Imai, H., & Kanahashi, T. (2021). Morphology and morphometry of the human early foetal brain: A three-dimensional analysis. *J Anat.*, 239(2), 498-516. doi: 10.1111/joa.13433
- [17] Terashima, M., Ishikawa, A., Manner, J., Yamada, S., & Takakuwa, T. (2021). Early development of the cortical layers in the human brain. *J Anat.*, 239(5), 1039-1049. doi: 10.1111/joa.13488
- [18] Tsimbalyuk, V. I., & Medvedev, V. V. (2011). Нейрогенні стовбурові клітини у неврології та нейрохірургії [Neurogenic stem cells in neurology and neurosurgery]. *Журн. НАМН України - Journal of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 17(1), 76-80.
- [19] Vinci, L. (2016). Immunohistochemical Markers of Neural Progenitor Cells in the Early Embryonic Human Cerebral Cortex. *Eur J Histochem.*, 60(1), 2563. doi: 10.4081/ejh.2016.2563
- [20] Wilson, S., Pietsch, M., Cordero-Grande, L., Christiaens, D., Uus, A., Karolis, V. R., & Arichi, T. (2023). Spatiotemporal tissue maturation of thalamocortical pathways in the human fetal brain. *Elife.*, 3(12), e83727. doi: 10.7554/eLife.83727
- [21] Yamaguchi, Y., Miyazaki, R., Kamatani, M., Uwabe, C., Makishima, H., Nagai, M., & Yamada, S. (2018). Three-dimensional models of the segmented human fetal brain generated by magnetic resonance imaging. *Congenit Anom (Kyoto)*, 58(2), 48-55. doi: 10.1111/cga.12229

MORPHOGENESIS OF THE HUMAN BRAIN AND CEREBELLUM IN THE EARLY PRENATAL PERIOD

Vlasenko O. V., Gunas I. V., Semenenko A. I., Dovgan A. V., Bobruk V. P.

Annotation. Neurogenesis is a complex process of neuron formation that is central to the formation of most neurons in the human brain during vertebrate development. The purpose of this study was to establish and compare the parameters of the cerebellum and the endbrain of humans at 8-9 weeks of intrauterine development, as well as the features of cytoarchitectonics, which is inherent in the studied period of gestation. In the process of scientific research, 10 fetuses of 8-9 weeks were examined and research methods were applied, such as: immunohistochemical, anatomical-histological and morphometric. The morphometric study was carried out using a light microscope MBS-10 and SIGETA. Studies were performed at magnifications of x4, x10, x20, x40, and x100. From the obtained histological sections, photofixation and morphometry were performed using the ETREK Ucmos camera and the ToupViem computer program (computer histometry). Statistical processing of digital data was applied using the software package "Statistica 6.0" from Statsoft (license number BXXR901E246122FA). During the study, we observed that the total thickness of the studied area varied depending on the part of the endbrain. In the hemispheres of the endbrain of 8-9 week fetuses, the presence of such layers as ventricular, subventricular, intermediate and cortical was noted, whereas examining the cerebellum, we witnessed the presence of the ventricular zone, intermediate, molecular and external granular zone. The expression of proliferated neural stem cells in the layers of the endbrain was the most active in the ventricular zone, compared to the others. Migration of neural stem cells in the cerebellum, in the ventricular and external granular zones occurs in two directions: tangential and radial. Weak expression of synaptophysin is observed in the cerebellum. In the endbrain, synaptophysin expression was strong in the intermediate and cortical zones. Fibers of radial glia of an 8-9 week fetus penetrate all zones of the endbrain and cerebellum. On a horizontal histological section of the terminal brain of human fetuses, the cavities of the ventricles were visualized and the development of vascular plexuses in the lateral ventricles of the brain was noted. Thus, in the course of the research, we compared the features of cytoarchitectonics, morphometric parameters of the structures of the endbrain and cerebellum of human fetuses of 8-9 weeks of intrauterine development.

Keywords: brain, cerebellum, central nervous system, radial glia, neural stem cells, prenatal period, immunohistochemistry, neuron.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-05

UDC: 616.714.1-071.3(477)

MODELING OF INDIVIDUAL TELEROENTGENOMETRIC INDICATORS USING THE COGS METHOD IN UKRAINIAN YOUNG MEN WITH A WIDE FACE TYPE

Nesterenko Ye. A.¹, Shinkaruk-Dykovytska M. M.¹, Shevchuk Yu. G.¹, Lysenko S. A.¹, & Cherkasova L. A.²

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia (Pirogov st., 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018),

²Bogomolets National Medical University (Prospekt Peremohy, 34, Kyiv, Ukraine, 03680)

Responsible for correspondence:
e-mail: tikhonova_123@ukr.net

Received: February, 16, 2023; Accepted: March, 23, 2023

Annotation. Cephalometric techniques for the analysis of lateral teleroentgenograms, for successful use in orthodontist practice, require a preliminary clinical study, which should include as many healthy individuals as possible from the local population for which this technique will be applied. The purpose of the study is to build and analyze regression models of radio-radiographic parameters used in COGS-methodology in Ukrainian young men with an orthognathic bite with a wide face type. 22 Ukrainian young men with an orthognathic bite and a wide face type underwent a cephalometric study using the COGS method. For the correct modeling of cephalometric characteristics, the division of teleroentgenometric indicators into three groups proposed by M. O. Dmitriev (2016, 2017) was used: the first group is the metric characteristics of the skull, which usually do not change during surgical and orthodontic treatment; the second group - indicators of the maxillofacial system, which can be used to change the width, length, angles and position of the upper and lower jaws with the help of orthognathic surgery; the third group - indicators that actually characterize the position of each individual tooth relative to each other, cranial structures and the profile of the soft tissues of the face. Construction of regression models of cephalometric indicators according to the COGS method was carried out in the "Statistica 6.0" license package. It was established that only 4 reliable regression models of teleroentgenometric indicators with a coefficient of determination greater than 0.6 were built using the COGS method for Ukrainian young men with a wide face, which were included in the second and third groups depending on the indicators of the first group (R^2 = from 0.626 to 0.780), as well as 11 reliable models of indicators were built out of 19 possible, which were included in the third group depending on the indicators of the first and second groups (R^2 = from 0.626 to 0.970). The analysis of the constructed regression equations showed that most often the models of indicators that were included in the second and third groups, depending on the indicators of the first group, include the value of the distances P-PTV (17.64 %) and N-Se (11.76 %) and the value of the angles H (17.64 %) and N-S-Ba (11.76 %); and to the indicator models that were included in the third group depending on the indicators of the first and second groups - the value of the distances ANS-Me (15.00 %), A-B and N-Pog (7.50 % each) and the value of the angles Ar-Go-Gn, H and N-A -Pog (7.50 % each). Further research will make it possible to develop a computer program that will enable dentists to automatically calculate individual normative teleroentgenometric indicators.

Keywords: regression models, teleradiography, cephalometry, COGS-method, facial types, orthognathic bite, young men.

Intriduction

A person's face is a key element for social perception in all spheres of activity. A more attractive face is associated with a better social role of the individual. In this regard, one of the key tasks of modern medicine has become the creation and improvement of existing methods of facial aesthetics, in particular, and smiles.

Indeed, research data indicate that the average face type (mesofacial) is the most attractive to different groups of respondents (specialists, dentists and ordinary citizens, $p < 0.01$ in all cases) compared to dolichofacial and brachyfacial types [3]. It should be noted that in this study the smiles of the persons were hidden and only the face was evaluated. What are the data on the aesthetics of a smile?

The aesthetics of a smile is inextricably linked to the face as a whole. Ward D. H. in his research established that the most proportional and harmonious smile is created using a width/length ratio of the maxillary central incisor of 78 % [21].

At the same time, pathology of the maxillofacial system is extremely common. Thus, in adolescence, the frequency of malocclusion steadily increases and increased from

11 % to 93 % according to Slovenian scientists [13]. Data from India indicate that the frequency of such pathology among schoolchildren is about 33 % [18].

One of the tools for achieving an aesthetically attractive face and smile is a cephalometric analysis. This is especially true in cases of facial reconstructive surgery. This is possible due to the fact that the cephalometric method is based on the fact that there is a balance of various elements of the face (skeletal and soft tissue) and teeth. In addition, these indicators are highly individual for different ethnic groups, genders and other parameters that must be taken into account [7]. In particular, one of these parameters is age. Using the example of the horizontal condylar angle, changes in the indicator in different age groups and even asymmetry in its parameters on the left and right are shown [17].

There are still ongoing discussions about the feasibility of using 2D lateral cephalometric analysis - there are works that simultaneously indicate its irreplaceability and feasibility, as well as one that does not have a sufficient impact on treatment planning [12]. However, like any method, cephalometric analysis requires sufficient

qualification, experience and skill in use, because the identification of some points, angles and lines used in different types of analysis is complicated [14].

Does cephalometric analysis help create an attractive face? Data from 108 clinical cases evaluated by Chinese orthodontists showed that cephalometric indicators are highly correlated with photographic assessment of facial attractiveness. This especially applies to indicators such as incisal angle, profile angle, L1/MP°, L1-NBmm, Z angle [22].

Thus, there is a need to conduct research on the identification of normative cephalometric indicators for the Ukrainian population, taking into account as many parameters as possible.

The purpose of our study is to build and analyze regression models of teleroentgenometric indicators used in the COGS-method in Ukrainian young men with an orthognathic bite with a wide face type.

Materials and methods

22 Ukrainian young men (YM) with a physiological bite (as close as possible to orthognathic, later orthognathic) with a wide face (face type was determined using Garson's morphological index [15]) underwent a cephalometric study using the COGS method ("Cephalometrics for orthognathic surgery" [5]) for which the software OnyxCeph³™, version 3DPro, of the company Image Instruments GmbH, Germany, was used (software license №URSQ-1799 registered to Dmitriev M. O.). Primary teleroadiograms (obtained using a Veraviewepocs 3D Morita dental cone-beam tomograph) were taken from the database of the Research Center and the Department of Pediatric Dentistry of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia (all young men applied to the private dental clinic "Vinintermed" for a diagnostic examination, and who previously underwent a dental examination and gave voluntary consent for the further use of the obtained results in our study).

Committee on Bioethics of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia (protocol № 8 From 30.09.2021) found that the studies do not contradict the basic bioethical standards of the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), the relevant WHO regulations and laws of Ukraine.

For the correct modeling of a large array of metric characteristics, we used the distribution of teleroentgenometric indicators into three groups proposed by M. O. Dmitriev [8, 9, 10]:

- the first group - metric characteristics of the skull, which usually do not change during surgical and orthodontic treatment. Since only 2 cranial parameters (Ar-Pt distance (mm) and Pt-N distance (mm)) belong to the first group in the COGS methodology, for a more informative study we used the most common measurements of basic cranial parameters proposed by other authors: Schwartz

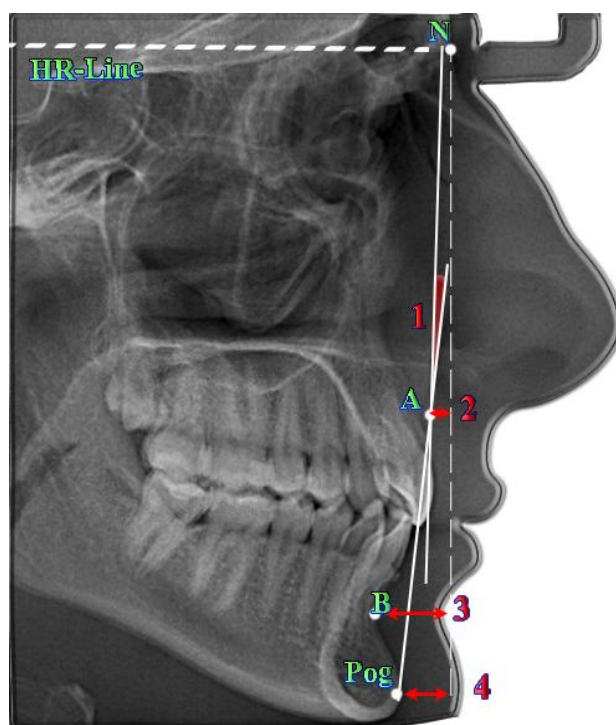


Fig. 1. The main cephalometric points and measurements according to the COGS method, included in the second group of indicators: 1 - angle N-A-Pog; 2 - distance N-A; 3 - distance N-B; 4 - distance N-Pog.

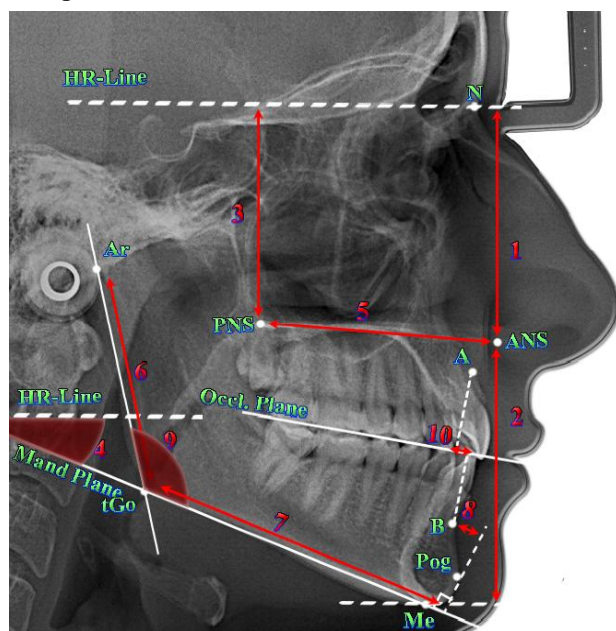


Fig. 2. The main cephalometric points and measurements according to the COGS method, included in the second group of indicators: 1 - distance N-ANS; 2 - distance ANS-Me; 3 - distance PNS-N; 4 - angle MP-HP; 5 - distance ANS-PNS; 6 - distance Ar-Go; 7 - distance Go-Pog; 8 - distance B-Pog; 9 - angle Ar-Go-Gn; 10 - distance A-B.

N-Se distance (mm), Roth-Jarabak N-S distance (mm), Ricketts N-CC distance (mm), Steiner S-E distance (mm); S-Ar distance according to Roth-Jarabak (mm), P-PTV

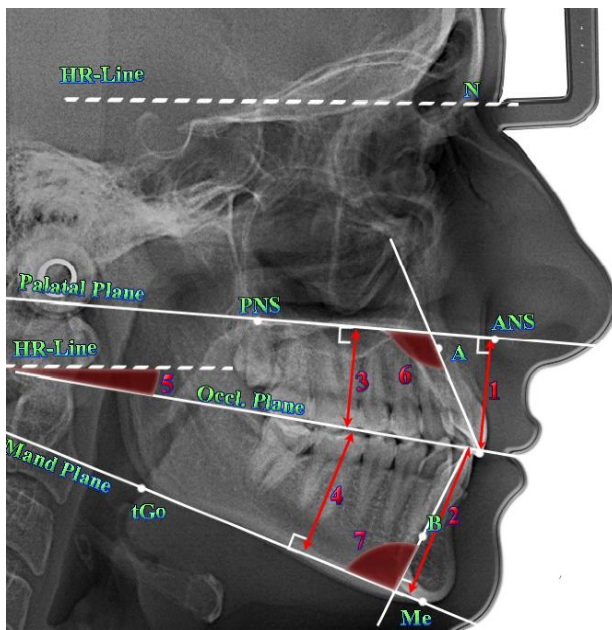


Fig. 3. The main cephalometric points and measurements according to the COGS method, included in the third group of indicators: 1 - distance $1u-NF$; 2 - distance $1I-MP$; 3 - distance $6u-NF$; 4 - distance $6I-MP$; 5 - angle $OP-HP$; 6 - angle $Max1-NF$; 7 - angle $Mand1-MP$.

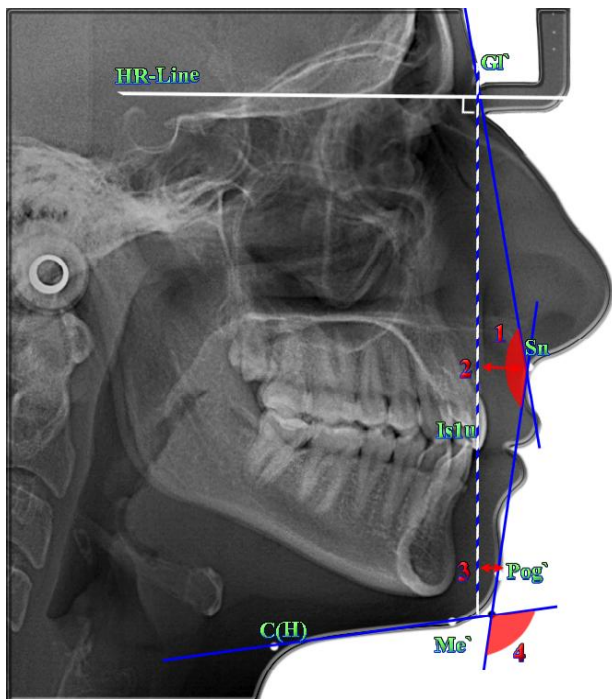


Fig. 4. Indicators of soft facial profile structures according to the COGS method, which characterize the shape of the facial profile and are included in the third group of indicators: 1 - angle $Gt-Sn-Pog'$; 2 - distance $Gt-Sn$; 3 - distance $Gt-Pog'$; 4 - angle $Sn-Gn-C$.

distance according to Ricketts (mm), $S-Ar'$ distance according to Roth-Jarabak (mm), angle H according to Schwartz ($^{\circ}$), $POr-NBa$ angle according to Ricketts ($^{\circ}$), angle $N-S-Ba$ by Bjork ($^{\circ}$), angle $N-S-Ar$ according to Bjork ($^{\circ}$),

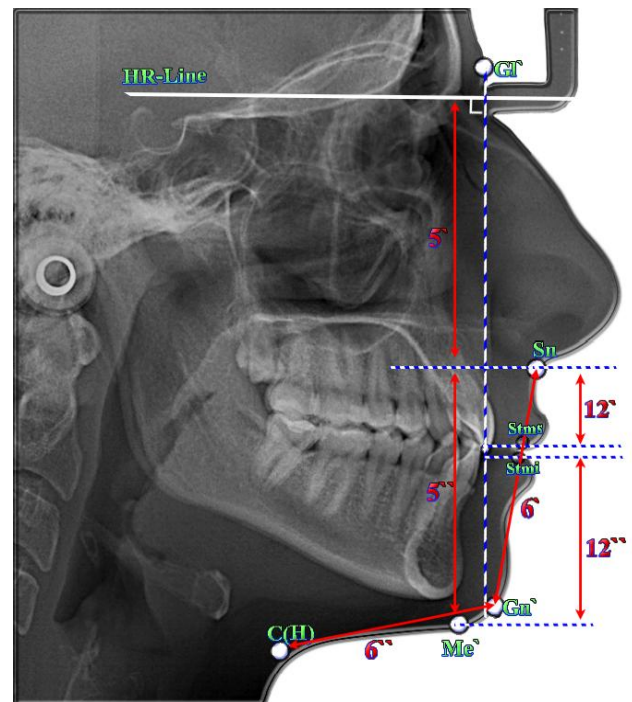


Fig. 5. Calculated indicators of soft facial profile structures according to the COGS method, which are included in the third group of indicators and characterize the shape of the facial profile: 5 - ratio $Gt-Sn(5')/Sn-Me'(5'')$; 6 - ratio $Sn-Gn'(6')/C-Gn'(6'')$; and the position and shape of the lips: 12 - ratio $Sn-Stms(12')/Stmi-Me'(12'')$.

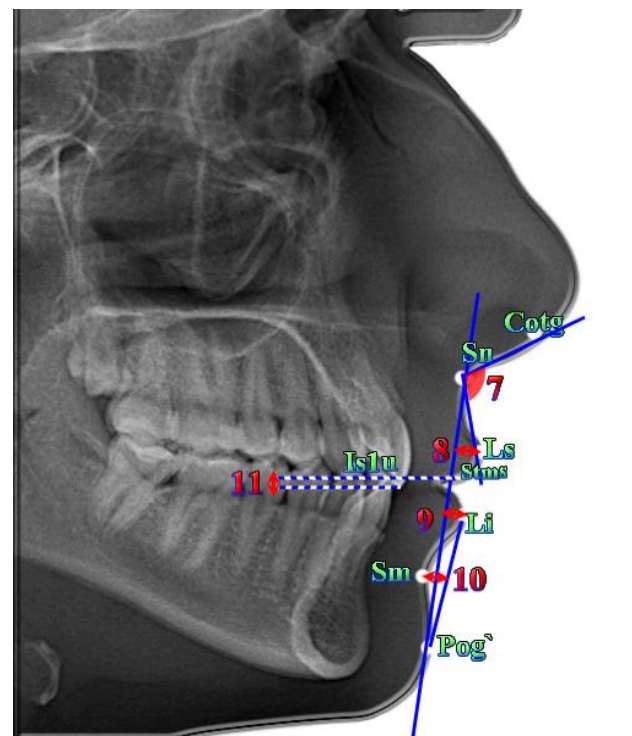


Fig. 6. Indicators of the structures of the soft profile of the face according to the COGS method, which characterize the position and shape of the lips and are included in the third group of indicators: 7 - angle $Cotg-Sn-Ls$; 8 - distance $Ls-(Sn-Pog')$; 9 - distance $Li-(Sn-Pog')$; 10 - distance $Sm-(Li-Pog')$; 11 - distance $Stms-l$.

ratio **N-S:S-Ar'** according to Bjork;

- *the second group* - indicators of the maxillofacial system, which can be used to change the width, length, angles and position of the upper and lower jaws with the help of orthognathic surgery (Figs. 1, 2);

- *the third group* - indicators that actually characterize the position of each individual tooth relative to each other, cranial structures (Fig. 3) and the profile of the soft tissues of the face (Figs. 4, 5, 6).

In the "Statistica 6.0" license package, the method of stepwise regression analysis is used to build models of cephalometric indicators according to the COGS method.

Results. Discussion

In Ukrainian young men with an orthognathic bite with a wide facial type, 4 reliable regression equations of telerontgenometric indicators were constructed from 33 possible according to the COGS method with a coefficient of determination greater than 0.6, which were included in the second and third groups depending on the indicators of the first group:

distance value N-B=75.05 - 0.818 x H - 1.856 x S-E - 0.908 x P-PTV ($R^2=0.639$, $F_{(3,18)}=10.63$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=4.427);

distance value N-Pog=245.3 - 1.892 x P-PTV - 0.704 x Por-NBa + 2.086 x N-Se - 0.864 x N-S-Ba - 41.41 x N-S:S-Ar' - 9.380 x S-Ar' ($R^2=0.780$, $F_{(6,15)}=8.87$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=4.506);

distance value PNS-N= -29.29 + 0.524 x N-Se + 0.599 x S-Ar + 0.252 x H ($R^2=0.713$, $F_{(3,18)}=14.93$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=1.521);

distance value Sm-(Li-Pog)'= -2.974 - 0.286 x Pt-N + 0.203 x P-PTV + 0.124 x N-S-Ba + 0.184 x N-S - 0.090 x H ($R^2=0.626$, $F_{(5,16)}=5.37$, $p<0.01$, Std.Error of estimate=0.659);

where, here and in the following equations, R^2 - coefficient of determination; $F_{(i)}$ - critical (!) and obtained (i) Fisher's test value; p - confidence level; Std.Error of estimate - standard error of estimate.

Coefficients of determination of the regression equations of the *distance values N-A, N-ANS, ANS-Me, ANS-PNS, Ar-Go, Go-Pog, B-Pog, A-B, 1u-NF, 1l-MP, 6u-NF, 6l-MP, Gl'-Sn, Gl'-Pog', Ls-(Sn-Pog')* and *Stms-l, angles MP-HP, Ar-Go-Gn, OP-HP, Max1-NF, Mand1-MP and Sn-Gn'-C* and the values of the ratios *Gl'-Sn/Sn-Me', Sn-Gn'/C-Gn'* and *Sn-Stms/Stmi-Me'* in young men with a wide face are from 0.093 to 0.598 and therefore have no practical significance in dental practice. The regression equations of the *angles N-A-Pog, Gl'-Sn-Pog', Cotg-Sn-Ls* and the *distance Li-(Sn-Pog')* are not constructed at all.

Thus, only 4 reliable regression models of telerontgenometric indicators with a coefficient of determination greater than 0.6 were built using the COGS method for Ukrainian young men with a wide face type, which were included in the second and third groups depending on the indicators of the first group (R^2 = from 0.626 to 0.780). Most often, these models include: the value

of the P-PTV (17.64 %) and N-Se (11.76 %) distances and the value of the H (17.64 %) and N-S-Ba (11.76 %) angles.

Out of 19 possible, in young men with an orthognathic bite with a wide face, 11 reliable regression equations of telerontgenometric indicators were constructed using the COGS method with a coefficient of determination greater than 0.6, which were included in the third group depending on the indicators of the first and second groups:

distance value 1u-NF= -1.730 + 0.456 x ANS-Me - 0.138 x N-Pog ($R^2=0.748$, $F_{(2,19)}=28.21$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=1.389);

distance value 1l-MP=36.61 + 0.586 x ANS-Me + 0.667 x A-B - 0.393 x ANS-PNS - 0.131 x H ($R^2=0.822$, $F_{(4,17)}=19.59$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=1.019);

distance value 6u-NF= -7.757 + 0.319 x ANS-Me - 0.124 x N-A-Pog + 0.200 x ANS-PNS ($R^2=0.627$, $F_{(3,18)}=10.09$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=1.234);

distance value 6l-MP= -10.01 + 0.489 x ANS-Me - 0.751 x B-Pog + 0.150 x N-S-Ar - 0.103 x MP-HP ($R^2=0.799$, $F_{(4,17)}=16.88$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=1.094);

angle value OP-HP=44.01 + 0.961 x MP-HP - 0.312 x Ar-Go-Gn - 0.379 x PNS-N ($R^2=0.943$, $F_{(3,18)}=98.57$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=1.409);

angle value Max1-NF=147.7 + 0.590 x N-Pog - 0.597 x Por-NBa - 0.317 x N-A-Pog - 0.245 x Go-Pog ($R^2=0.841$, $F_{(4,17)}=22.45$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=2.783);

angle value Mand1-MP=94.16 - 0.447 x Ar-Go-Gn + 1.602 x A-B - 0.612 x N-ANS + 1.916 x Ar-Pt + 6.608 x N-S:S-Ar' ($R^2=0.846$, $F_{(5,16)}=17.59$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=3.382);

angle value Gl'-Sn-Pog'=78.72 + 0.815 x N-A-Pog - 0.637 x ANS-Me - 0.254 x N-B - 0.290 x H ($R^2=0.896$, $F_{(4,17)}=36.56$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=2.161);

distance value Gl'-Sn=25.04 + 1.060 x N-A - 0.243 x ANS-Me + 0.225 x S-Ar - 0.088 x Ar-Go-Gn ($R^2=0.947$, $F_{(4,17)}=76.49$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=1.158);

distance value Gl'-Pog'=1.704 + 1.148 x N-Pog + 0.335 x A-B ($R^2=0.970$, $F_{(2,19)}=303.3$, $p<0.001$, Std.Error of estimate=1.704);

distance value Sm-(Li-Pog)'= -2.974 - 0.286 x Pt-N + 0.203 x P-PTV + 0.124 x N-S-Ba + 0.184 x N-S - 0.090 x H ($R^2=0.626$, $F_{(5,16)}=5.37$, $p<0.01$, Std.Error of estimate=0.659).

Coefficients of determination of the regression equations of the *distances Ls-(Sn-Pog)', Li-(Sn-Pog')* and *Stms-l, the values of the angles Sn-Gn'-C and Cotg-Sn-Ls* and the values of the ratios *Gl'-Sn/ Sn-Me', Sn-Gn'/H-Gn'* and *Sn-Stms/Stmi-Me'* in young men with a wide face are equal to 0.247 to 0.458 and therefore have no practical value in dental practice.

Thus, 11 reliable models of telerontgenometric indicators with a coefficient of determination greater than 0.6 were built using the COGS method for Ukrainian young men with a wide face type, which were included in the third group depending on the indicators of the first and second groups (R^2 = from 0.626 to 0.970). Most often, these models include: ANS-Me (15.00 %), A-B (7.50 %) and N-Pog

(7.50 %) distances and Ar-Go-Gn (7.50 %), H (7.50 %) and N-A-Pog (7.50 %) values of the angles.

In the work of Ukrainian scientists, pronounced manifestations of sexual dimorphism were found in the local population for such dimensions as NS, Ar-Go, N-Se, N-CC, P-PTV and S-Ar distances in representatives with different types of faces. For the most part, the indicators were higher in men [11].

Manifestations of sexual dimorphism of cephalometric indicators were revealed in the analysis of data of the population living in the region of Himachal Pradesh (India). Greater values of the nasolabial angle, face length and thickness of soft tissues were found in men [1]. Similar data were obtained in the Uttar Pradesh region (also in India). Compared to men, women had a steeper maxillary occlusal plane, more inclined mandibular incisors, and less protruding lips [20].

Differences with normative parameters were found for the Iranian population according to various cephalometric parameters: Iranians had higher values of anterior lower face height, Sella-Nasion (S-N) length, and ANB angle. Most sizes were larger in men than in women ($p < 0.05$) [2].

Compared to Europeans, the Japanese have a less convex profile of the skeleton, a less prominent nose, a more curved chin and a prominent incisor of the lower jaw [4].

Compared to Europeans, Turkish residents have increased facial convexity, larger values of the nasolabial angle and protrusion of the upper lip, smaller values of the angle of the lower part of the face and throat. Turkish women have higher values of the nasolabial angle than men [6].

Representatives of the Maratha ethnic group (India) are characterized by such features as: more beveled maxillary incisors, a less prominent chin, shorter face length, larger values of the nasolabial angle and the thickness of all soft tissues [16].

Also, sexual dimorphism was found among Bulgarians for all cephalometric indicators except for the ANB angle. Greater values were found among men [19].

Conclusion and prospects for further developments

1. In young men with a wide face, 4 reliable regression equations of teleroentgenometric indicators with a coefficient of determination higher than 0.6 were constructed according to the COGS method, which were included in the second and third groups depending on the indicators of the first group ($R^2 =$ from 0.626 to 0.780) and 11 regression equations of indicators, which were included in the third group depending on the indicators of the first and second groups ($R^2 =$ from 0.626 to 0.970).

2. Among the teleroentgenometric indicators of the first group, which were included in the regression equations of the indicators of the second and third groups according to the COGS method, the value of the P-PTV distance and the H angle (17.64 % each) and the value of the N-Se distance and the N-S-Ba angle are most often included (11.76 % each).

3. Among the teleroentgenometric indicators of the first and second groups that were included in the models of the indicators of the third group according to the COGS method, the values of the distances ANS-Me (15.00 %), A-B and N-Pog (7.50 % each) and the values of the angles Ar-Go-Gn, H and N-A-Pog (7.50 % each).

The regression models of teleroentgenometric indicators used in the COGS method in young men with an orthognathic bite with a wide facial type that we built will allow us to develop a computer program that will enable dentists to automatically calculate individual normative indicators.

References

- [1] Aggarwal, I., & Singla, A. (2016). Soft tissue cephalometric analysis applied to Himachali ethnic population. *Indian Journal of Dental Sciences*, 8(3), 124-130. doi: 10.4103/0976-4003.191731
- [2] Azarbajani, S., Omrani, A., Kalaantar-Motamedi, A., Abdollahi, M., Taalebi, V., & Teimoori, F. (2014). Cephalometric norms for 6-17 year-old Iranians with normal occlusion and well-balanced faces. *Dental research journal*, 11(3), 327-335. PMID: 25097642
- [3] Batwa, W. (2018). The Influence of the Smile on the Perceived Facial Type Esthetics. *BioMed research international*, 2018, 3562916. doi: 10.1155/2018/3562916
- [4] Bronfman, C. N., Janson, G., Pinzan, A., & Rocha, T. L. (2015). Cephalometric norms and esthetic profile preference for the Japanese: a systematic review. *Dental press journal of orthodontics*, 20, 43-51. doi: 10.1590/2177-6709.20.6.043-051.oar
- [5] Burstone, C. J., James, R. B., Legan, H., Murphy, G. A., & Norton, L. A. (1979). Cephalometrics for orthognathic surgery. *J. Oral. Surg.*, 36, 269-277. PMID: 273073
- [6] Celebi, A. A., Tan, E., Gelgor, I. E., Colak, T., & Ayyildiz, E. (2013). Comparison of soft tissue cephalometric norms between Turkish and European-American adults. *The Scientific World Journal*, 2013, 806203. doi: 10.1155/2013/806203
- [7] Darkwah, W. K., Kadri, A., Adormaa, B. B., & Aidoo, G. (2018). Cephalometric study of the relationship between facial morphology and ethnicity. *Translational Research in Anatomy*, 12, 20-24. doi: 10.1016/j.tria.2018.07.001
- [8] Dmitriev, M. O. (2016). Кореляції основних краніальних показників з характеристиками верхньої та нижньої щелеп у мешканців України юнацького віку [Correlations of main cranial index with characteristics of upper and lower jaws among residents in Ukraine of adolescent age]. *Світ медицини та біології - World of Medicine and Biology*, 4(58), 24-29.
- [9] Dmitriev, M. O. (2017). Зв'язки кутових міжщелепних показників з характеристиками положення зубів та профілем м'яких тканин лица у мешканців України юнацького віку [Links of angular inter-jaws indices with the characteristics of the closure plane, the position of the teeth and the soft-tissue profile of the face in the youth of Ukraine]. *Світ медицини та біології - World of Medicine and Biology*, 2(60), 51-59.
- [10] Dmitriev, M. O. (2017). Зв'язки основних краніальних показників з характеристиками положення зубів верхньої і нижньої щелеп та профілем м'яких тканин лица у юнаків і

- дівчат [Relations of key cranial indicators with the characteristics of the teeth of the upper and lower jaws and profile face soft tissue in boys and girls]. *Вісник морфології - Reports of Morphology*, 23(1), 125-131.
- [11] Drachevska, I. Y., Dmitriev, M. O., Clifford, P., Shevchenko, V. M., & Gunas, I. V. (2020). Determination of cephalometric parameters, which usually do not change during surgical and orthodontic treatment depending on facial types according to Garson in Ukrainian young men and young women with orthognathic occlusion. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, (41), 18-23. doi: 10.31393/bba41-2020-03
- [12] Durao, A. R., Pittayapat, P., Rockenbach, M. I. B., Olszewski, R., Ng, S., Ferreira, A. P., & Jacobs, R. (2013). Validity of 2D lateral cephalometry in orthodontics: a systematic review. *Progress in orthodontics*, 14(1), 31. doi: 10.1186/2196-1042-14-31
- [13] Egic, B. (2022). Prevalence of orthodontic malocclusion in schoolchildren in Slovenia. A prospective aepidemiological study. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 23(1), 39-43. doi: 10.23804/ejpd.2022.23.01.07
- [14] Miloro, M., Borba, A. M., Ribeiro-Junior, O., Nacl?rio-Homem, M. G., & Jungner, M. (2014). Is there consistency in cephalometric landmark identification amongst oral and maxillofacial surgeons?. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 43(4), 445-453. doi: 10.1016/j.ijom.2013.08.007
- [15] Proffit, U. R., Fildz, G. U., & Saver, D. M. (2006). *Современная ортодонтия* (перевод с английского Д. С. Персина) [Modern orthodontics (translation from English by D. S. Persin)]. M.: МЕДпресс-информ - M.: MEDpress-inform.
- [16] Singh, S., Deshmukh, S., Merani, V., & Rejintal, N. (2016). Mean values of Arnett's soft tissue analysis in Maratha ethnic (Indian) population - A cephalometric study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6(4), 327-337. doi: 10.4103/2231-0762.186789
- [17] Sreelal, T., Janardanan, K., Nair, A. S., & Nair, A. S. (2013). Age changes in horizontal condylar angle: A clinical and cephalometric study. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 13(2), 108-112. doi: 10.1007/s13191-012-0192-z
- [18] Tak, M., Nagarajappa, R., Sharda, A. J., Asawa, K., Tak, A., Jalihal, S., & Kakatkar, G. (2013). Prevalence of malocclusion and orthodontic treatment needs among 12-15 years old school children of Udaipur, India. *European journal of dentistry*, 7(S 01), S045-S053. doi: 10.4103/1305-7456.119071
- [19] Todorova-Plachiyska, K. G., & Stoilova-Todorova, M. G. (2018). Lateral cephalometric study in adult Bulgarians with normal occlusion. *Folia medica*, 60(1), 141-146. doi: 10.1515/folmed-2017-0072
- [20] Upadhyay, J. S., Maheshwari, S., Verma, S. K., & Zahid, S. N. (2013). Soft tissue cephalometric analysis applied to regional Indian population. *National journal of maxillofacial surgery*, 4(2), 159-166. doi: 10.4103/0975-5950.127644
- [21] Ward, D. H. (2015). Proportional smile design: using the recurring esthetic dental proportion to correlate the widths and lengths of the maxillary anterior teeth with the size of the face. *Dental Clinics*, 59(3), 623-638. doi: 10.1016/j.cden.2015.03.006
- [22] Yu, X. N., Bai, D., Feng, X., Liu, Y. H., Chen, W. J., Li, S., ... & Xu, T. M. (2016). Correlation between cephalometric measures and end-of-treatment facial attractiveness. *Journal of Craniofacial Surgery*, 27(2), 405-409. doi: 10.1097/SCS.0000000000002444

МОДЕЛЮВАННЯ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ТЕЛЕРЕНТГЕНОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗА COGS-МЕТОДОМ В УКРАЇНСЬКИХ ЮНАКІВ ІЗ ШИРОКИМ ТИПОМ ОБЛИЧЧЯ

Нестеренко Є. А., Шінкарук-Диковицька М. М., Шевчук Ю. Г., Лисенко С. А., Черкасова Л. А.

Анотація. Цефалометричні методику аналізу бокових телерентгенограм для успішного застосування в практиці ортодонта вимагають виконання попереднього клінічного дослідження, що має включати в себе максимально здорових осіб з місцевої популяції, для якої цю методику буде застосовано. Мета дослідження - побудова та аналіз регресійних моделей телерентгенометричних показників, що використовуються в COGS-методиці в українських юнаків із ортогнатичним прикусом із широким типом обличчя. 22 українським юнакам із ортогнатичним прикусом і широким типом обличчя проведено цефалометричне дослідження за COGS-методом. Для коректного моделювання цефалометричних характеристик використано розподіл телерентгенометричних показників на три групи, запропонований Дмитрієвим М. О. (2016, 2017): перша група - метричні характеристики черепа, які зазвичай не змінюються в процесі хірургічного та ортодонтичного лікування; друга група - показники зубощелепної системи, яким за допомогою ортогнатичної хірургії можливо змінювати ширину, довжину, куту та положення верхньої та нижньої щелеп; третя група - показники, які власне характеризують положення кожного окремого зуба відносно один одного, черепних структур та профілю м'яких тканин обличчя. Побудова регресійних моделей цефалометричних показників за COGS-методом проведена в ліцензійному пакеті "Statistica 6.0". Встановлено, що в українських юнаків із широким обличчям за COGS-методом із 33 можливих побудовано лише 4 достовірних регресійних моделі телерентгенометричних показників з коефіцієнтом детермінації понад 0,6, які увійшли до другої та третьої груп залежно від показників першої групи ($R^2 =$ від 0,626 до 0,780), а також із 19 можливих побудовано 11 достовірних моделей показників, які увійшли до третьої групи залежно від показників першої та другої груп ($R^2 =$ від 0,626 до 0,970). Аналіз побудованих регресійних рівнянь показав, що найбільш часто до моделей показників, які увійшли до другої та третьої груп залежно від показників першої групи, входять величина відстаней P-PTV (17,64%) і N-Se (11,76%) та величина кутів H (17,64%) і N-S-Ba (11,76%); а до моделей показників, які увійшли до третьої групи залежно від показників першої та другої груп, - величина відстаней ANS-Me (15,00%), A-B і N-Pog (по 7,50%) та величина кутів Ar-Go-Gn, H і N-A-Pog (по 7,50%). Подальші дослідження дозволять розробити комп'ютерну програму, яка дасть можливість лікарям-стоматологам автоматично вираховувати індивідуальні нормативні телерентгенометричні показники.

Ключові слова: регресійні моделі, телерентгенографія, цефалометрія, COGS-метод, типи обличчя, ортогнатичний прикус, юнаки.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-06

УДК: 616.53-008. 811.1

ЛІПОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ MALASSEZIA SPP. НА ЗАПАЛЕНИХ ДІЛЯНКАХ ШКІРИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕБОРЕЙНИМ ДЕРМАТИТОМ ПОСИЛЮЄТЬСЯ ПІСЛЯ ВПЛИВУ БЕТА-ЕНДОРФІНУ

Височанська В. В., Коваль Г. М.

ДВНЗ "Ужгородський національний університет" (пл. Народна, 3, м. Ужгород, Україна, 88000)

Відповідальний за листування:
e-mail: iachupakabramail@gmail.com

Статтю отримано 15 лютого 2023р.; прийнято до друку 21 березня 2023 р.

Анотація. Опіатна система шкіри відіграє провідну роль у модуляції запалення та регенерації, а продукти метаболізму деяких бактерій і грибів здатні порушувати цілість шкірного бар'єра та викликати запалення. Тому метою роботи було оцінити вплив бета-ендорфіну (БЕ) на ліполітичну активність (ЛА) грибів роду *Malassezia spp.*, отриманих із ділянок запалення та здорової шкіри у пацієнтів із себорейним дерматитом. Включили 42 пацієнти з середньою та важкою формою СД, з позитивним ростом *Malassezia spp.* Контроль - 17 медичних працівників без жодних шкірних захворювань. У СД пацієнтів брали 2 мазки: ділянка обличчя у місцях, де є себорейне запалення, та з неураженої шкіри в ділянці груднини. Отримані зразки перенесли на MLNA (37°C; 72 год), колонії суспендували у бульйоні Діксона і додавали 500 пто/L БЕ людського (3 дні; 32 °C). Далі 1 мл наносили на жовтковий агар (7 днів; 35 °C). Зону преципітації вважали ознакою наявності ЛА. Використані такі статистичні методи дослідження: критерій χ^2 -квадрат, t-тест Манна-Уїтні, критерій Ст'юдента. Половина *Malassezia spp.*, виділених від здорових осіб, не проявляло ЛА як до, так і після експозиції БЕ. 69% зразків, отриманих зі здорових ділянок і 95% зразків із запалених ділянок шкіри пацієнтів з СД показали ЛА. Після стимуляції БЕ всі зразки зі здорових ділянок пацієнтів з СД мали ЛА. У здорових осіб середнє значення коефіцієнта ЛА не відрізнялося достовірно після експозиції БЕ (0,99 (0,99-1,00) vs 0,95 (0,92-0,97) $p=0,358$). У пацієнтів із себорейним дерматитом інтенсивність ліполізу достовірно збільшувалась. У зразках, отриманих зі здорових ділянок, різниця в наростанні ЛА була меншою, ніж у зразків із запалених ділянок шкіри (0,06 $p \leq 0,031$; 0,22 $p \leq 0,001$). Проте при порівнянні інтенсивності ЛА у зразках зі здорових ділянок шкіри у СД пацієнтів та здорових осіб достовірної різниці не виявлено як до стимуляції БЕ, так і після (0,91 (0,86-0,95) vs 0,95 (0,92-0,97) $p=0,173$). Було встановлено, що БЕ посилює ЛА *Malassezia spp.*, які колонізують запалені ділянки шкіри пацієнтів із себорейним дерматитом. Логічним є подальше дослідження з використанням блокаторів опіоїдних рецепторів шкіри для лікування проявів себорейного дерматиту.

Ключові слова: *Malassezia spp.*, себорейний дерматит, бета-ендорфін.

Вступ

Себорейний дерматит (СД) - це хронічне захворювання шкіри, типовими симптомами якого є еритема, лущення та свербіж шкіри [28]. Власне хронічне запалення та метаболіти грибів і бактерій на шкірі можуть викликати подразнення, лущення та надмірну продукцію шкірного сала [1, 26]. Проте бета-ендорфін теж відіграє важливу роль у регуляції запалення та регенерації шкіри [2]. Кератиноцити та нервові волокна в дермі й епідермісі мають μ -опіатні рецептори. Бета-ендорфін може надходити з крові чи бути синтезованим кератиноцитами, нейтрофілами і нервовими закінченнями. Це створює поняття опіатна система шкіри та її авторегуляція [4].

Еритема та новітні дерматоскопічні симптоми кульбаби (судинний конгломерат) та сакури (арборизація судин у вигляді вузла, оточена судинами у формі ком) є типовими для СД [19]. Проліферація судин у місцях запалення пояснюється надмірним рівнем бета-ендорфіну, оскільки ендогенні опіоїди здатні модулювати ангіогенез [5]. Свербіж шкіри у СД пацієнтів пов'язують з підвищенням рівня гістаміну [24]. Проте бета-ендорфін здатен посилювати викид гістаміну з тучних клітин, що було підтверджено зникненням свербіжу після нанесення

налоксону [3].

Гриби роду *Malassezia spp.* тісно пов'язані з патогенезом СД [12]. А феномен трансформації шкірних коменсалів в агресивний патоген достеменно не вивчений [11].

Мета - оцінити вплив бета-ендорфіну на ліполітичну активність грибів роду *Malassezia spp.*, отриманих із ділянок запалення та здорової шкіри у пацієнтів із себорейним дерматитом.

Матеріали та методи

Дослідження виконували на базі Обласного медичного клінічного шкірно-венерологічного центру м. Ужгород та кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ "УжНУ".

Усі пацієнти були проінформовані про методику дослідження, яка відповідає біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідним положенням ВООЗ та МОЗ України, а також етичним стандартам, встановленим Комітетом з біоетики ДВНЗ "Ужгородський національний університет" (протокол № 409/2-8 від

21.09.2021 р.), та підписали інформовану згоду.

Нами обстежено 168 пацієнтів із себорейним дерматитом та 30 здорових осіб. Діагноз встановлювали на основі шкірних симптомів згідно з критеріями Seborrheic Dermatitis area and severity index (SEDASI) [13], анамнезу хвороби пацієнтів та обов'язкової консультації дерматолога. До дослідження залучили 42 пацієнти з середньою та важкою формою себорейного дерматиту та позитивним ростом грибів роду *Malassezia* spp. СД ділили на легку форму, яку оцінювали 1-14 балів SEDASI, середню важкість - 15-29 балів, важку форму - 30 і більше балів. Групу контролю склали 17 медичних працівників без жодних шкірних захворювань, у яких висівалася *Malassezia* spp. Обстежених просили не вмивати обличчя ввечері та зранку перед забором взірців. Мазки із шкіри забирали ватним тампоном. У СД пацієнтів брали 2 мазки: ділянка обличчя у місцях, де є себорейне запалення, та з неуразженої шкіри в ділянці груднини. У групи контролю одним ватним тампоном натирали близько 10 разів надбрівну ділянку і складку носогубного трикутника. Отримані зразки поміщали у транспортне середовище Amies Transport with Charcoal і перенесли на чашки з *Malassezia* Leeming & Notman Agar Modified (MLNA) Kairosafe agar, культивували їх при температурі 37°C 72 години. Відібрані колонії фарбували за Грамом, суспендували в модифікованому бульйоні Діксона [17] (кількість колонієутворювальних одиниць $2,7\text{-}3,5 \times 10^3 \times \text{мл}^{-1}$). Для визначення впливу на ліполітичну активність маласезій у бульйон додавали 500 pmol/L бета-ендорфіну людського (E6164, Sigma-Aldrich) та інкубували 3 дні при 32°C. Всі зразки центрифугували та додавали 1 мл на чашки з жовтковим агаром (на 1 л: 50 гр триптон-соевого агару з екстрактом дріжджів, 0,4 гр І-цистеїну, після стерилізації та охолодження до 50°C додали 100 мл стерильної яєчної емульсії) [18]. Чашки витримували 7 днів при 35°C. Зону преципітації вважали ознакою наявності ліполітичної активності. Інтенсивність секретії ліпази вираховували як співвідношення діаметра колонії у мм до загального діаметра зони преципітації чи колонії (за відсутності ферментативної активності). Відповідно поділили: число 1 - відсутність ліполітичної активності; 0,99-0,70 - помірна активність; $\leq 0,69$ - виражена ліполітична активність.

Критерій хі-квадрат використовували для порівняння кількості зразків з ліполітичною активністю в кожній групі з контрольними зразками та для визначення

різниці в статевому розподілі. t-тест Мана-Уїтні використали для порівняння різниці у віці між групами, критерій Стюдента - для порівняння середнього значення інтенсивності секретії фосфоліпази. Статистично достовірним вважали показник $p \leq 0,05$.

Роботу виконували в межах кафедральних тем: "Альтернативні методи лікування опортуністичних інфекцій з використанням медикаментозних та немедикаментозних засобів" (шифр теми 12А-2021, номер державної реєстрації 0121U110174) та "Здоров'я і рекреація. Особливості клініко-епідеміологічних переміщень інфекцій та паразитозів, характерних для Закарпатського регіону" (шифр теми 02070832, номер державної реєстрації 0117U00283).

Результати

Середній вік 42 пацієнтів із себорейним дерматитом склав 44,2 (42-53) роки, а здорових добровольців 42,3 (38-53) ($p=0,134$). Чоловіки склали 75% у СД групі та 80% серед здорових осіб ($p=0,625$). 83% пацієнтів з СД мали 15-29 балів за шкалою SEDASI, що відповідає середній важкості, інші мали більше 30 балів, що було прийнято за важку форму.

Кількість ізолятів *Malassezia* spp., що показали ліполітичну активність, наведено в таблиці 2. Більше половини *Malassezia* spp., виділених від здорових осіб не проявляло жодної ліполітичної активності. На чашках з жовтковим агаром дві третини зразків, отриманих зі здорових ділянок шкіри та переважна більшість зразків із запалених ділянок шкіри пацієнтів з СД показали ліполітичну активність (69% ізолятів із здорової шкіри та 95% із себорейних ділянок). Після стимуляції бета-ендорфіном всі зразки, отримані зі здорових ділянок пацієнтів з СД, показали ліполітичну активність, а відсоток зразків з ліполітичною активністю, отриманих від здорових осіб, майже не змінився. Частка ізолятів із здорових ділянок осіб з себорейним дерматитом збільшилася із 69 до 98

Таблиця 1. Демографічні показники обстежуваних та розподіл по важкості проявів СД.

	СД (n=42)	Здорові (n=18)	p-value
Вік	44,2(42-53)	42,3 (38-53)	0,134
Стать (чол/жін)	18/24	8/10	0,625
Важкість СД Середня/Важка	35/7		

Таблиця 2. Частка ізолятів *Malassezia* spp. отриманих від здорових та осіб з СД, які проявляли ліполітичну активність, до та після стимуляції бета-ендорфіном.

	Жовтковий агар (ЖА)			ЖА+500 pmol/L бета-ендорфіну		
	Помірна активність	Виражена активність	Немає активності	Помірна активність	Виражена активність	Немає активності
А. Ділянки запалення у СД пацієнтів	40/42 (95%)	0	2/42 (5%)	24/42 (57%)	18/42 (43%)	0
В. Здорові ділянки у СД пацієнтів	29/42 (69%)	0	13/42 (31%)	41/42 (98%)	1/42 (2%)	0
С. Здорові особи (контроль)	7/18 (39%)	0	11/18 (61%)	8/18 (44%)	0	10/18 (56%)

Таблиця 3. Інтенсивність ліполізу *Malassezia spp.*, виділених від пацієнтів із себорейним дерматитом та здорових осіб до та після стимуляції бета-ендорфіном.

	Жовтковий агар (ЖА)	ЖА+500 nmol/L бета-ендорфіну	P value, Student's t test
A. Ділянки запалення у СД пацієнтів	0,94 (0,92-0,97)	0,72 (0,52-0,83)	≤0,001
B. Здорові ділянки у СД пацієнтів	0,97 (0,94-0,99)	0,91 (0,86-0,95)	0,031
C. Здорові особи (контроль)	0,99 (0,99-1,00)	0,95 (0,92-0,97)	0,358
P value, chi-square test A vs B	0,571	≤0,001	
B vs C	0,764	0,173	

Примітка: * - інтенсивність ліполізу представлена як середнє значення відношення діаметра колонії до діаметра ділянки преципітації; у дужках показано мінімальне та максимальне значення.

відсотків. Частка ізолятів з ліполітичною активністю від здорових осіб склала 44% після стимуляції бета ендорфіном у порівнянні з 39% до стимуляції.

Інтенсивність ліполітичної активності представлена в таблиці 3. У здорових осіб середнє значення коефіцієнта ліполітичної активності не відрізнялося достовірно до та після експозиції бета-ендорфіном ($p \leq 0,358$). У пацієнтів із себорейним дерматитом інтенсивність ліполізу достовірно збільшувалась. У зразках, отриманих зі здорових ділянок, різниця в наростанні ліполітичної активності була меншою, ніж у зразків із запалених ділянок шкіри (0,06, $p \leq 0,031$; 0,22, $p \leq 0,001$). Проте при порівнянні інтенсивності ліполізу в зразках зі здорових ділянок шкіри у СД пацієнтів та здорових осіб достовірно різниці не виявлено як до стимуляції бета-ендорфіном, так і після (до бета ендорфіну 0,97 vs 0,99 $p \leq 0,764$; після бета-ендорфіну 0,91 vs 0,95 $p \leq 0,173$).

Обговорення

У пропонованому дослідженні описано посилення ліполітичної активності майже всіх ізолятів з групи СД після впливу людського бета-ендорфіну порівняно з групою контролю. Отримані результати є подібними до дослідження Nappova, де досліджували штами *Malassezia spp.*, виділених від СД та здорових осіб. Показано, що *M. globosa*, *M. restricta*, взяті з запалених ділянок шкіри, виявляли вищу фосфолітичну активність субстрату Лемінга-Нотмана, виміряну колориметричним методом, ніж отримані з інтактних ділянок у пацієнтів з СД [9].

Геном *M. globosa* має шість генів, що кодуєть фосфоліпазу С та В [30]. Також описано наявність генів ліпази у штаммах *M. pachydermatis* [23], *M. globosa* [10], *M. restricta* [21]. Ліпазу, фосфоліпазу, пептидазу й аспартилпротеазу вважають основними факторами вірулентності *Malassezia spp.* [29]. *M. sympodialis*, виділена від пацієнтів із різнокольоровим лишаєм, показала вищу активність фосфоліпази, ніж штами, отримані від здорових контрольних осіб [16]. Виникнення патогенних підтипів з посиленою ліполітичною активністю було описано в *M. furfur*, *M. globosa* та *M. restricta* на основі молекулярного типування [7]. Це дослідження було виконано з використанням чашок з жовтковим агаром. Очевидно, такий метод не може точно виміряти інтенсивність ліполізу, оскільки зона білого осаду навколо

зони преципітації ускладнює точний вимір міліметровою лінійкою. Також натуральний яєчний жовток має безліч ліпідів та протеїнів, тому неможливо визначити, який саме фермент виділявся сильніше. Дослідження демонструє тенденцію у динаміці змін метаболізму *Malassezia*.

Описано, що гриби *Malassezia spp.* мають μ -опіатні рецептори [6]. А шкіра здатна синтезувати бета-ендорфін для регуляції функції кератиноцитів, нервових закінчень та макрофагів [32]. Деякими авторами описано, що концентрація бета-ендорфіну в сироватці та шкірі збільшується при псоріазі та atopічному дерматиті [20]. Водночас встановлено патогенний зв'язок між бета-ендорфіно-опосередкованим стресом та акне [8]. Також нами вперше було виміряно підвищений рівень бета-ендорфіну у пацієнтів із себорейним дерматитом [25].

Відомо, що порушення цілісності шкіри, зміни в кількісному складі резидентів мікробіоти, нейрогенні та гуморальні порушення пов'язані з виникненням себорейного дерматиту [1]. Запалення шкіри веде до викиду бета-ендорфіну для посилення імунної відповіді та загоєння [31]. Ми пропонуємо гіпотезу, що хронічне запалення знижує чутливість дозозалежних опіодних рецепторів. Тому виникає необхідність у збільшенні синтезу бета-ендорфіну, що посилює викид ферментів резидентами мікробіому шкіри та переводить їх з ролі комменсалів у патогени. До прикладу, *Propionibacterium acnes* є переважаючим видом у пацієнтів із себорейним дерматитом [22]. Вивчення ліпази цих бактерій показало, що її показники не тільки значно підвищені при вугровій хворобі, а й при себорейному дерматиті [15]. А метаболіти, які утворюються внаслідок ліполітичної активності *Malassezia spp.*, можуть порушувати диференціацію епітеліальних клітин, викликати дефекти шкірного бар'єру [27] та знижувати локальну імунну відповідь [14].

Описано, що у пацієнтів з СД бета-ендорфін у крові вищий, ніж у здорових осіб, а його кількість корелює з важкістю проявів на шкірі [25]. Аби ствержувати про безпосередній вплив бета-ендорфіну на мікробіом шкіри, необхідно провести вимірювання його рівня в біоптатах шкіри пацієнтів та здорових осіб для контролю. Але такі результати дають краще розуміння перетворення резидентів шкірного мікробіому у патогени.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Було встановлено, що бета-ендорфін посилює ліполітичну активність *Malassezia spp.*, які колонізують запалені ділянки шкіри пацієнтів із себорейним дерматитом.

2. Після експозиції високими дозами бета-ендорфіну коменсали *Malassezia spp.*, які населяють незапалену

шкіру пацієнтів з СД стають патогенними і проявляють ліполітичні властивості. Проте інтенсивність виділення ферментів є невисокою, оскільки немає достовірної різниці з показниками від зразків, взятих від здорових осіб.

Логічним є подальше дослідження з використанням блокаторів опіоїдних рецепторів шкіри для лікування проявів себорейного дерматиту.

Список посилань - References

- [1] Adalsteinsson, J. A., Kaushik, S., Muzumdar, S., Guttman-Yassky, E., & Ungar, J. (2020). An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Experimental dermatology*, 29(5), 481-489. <https://doi.org/10.1111/exd.14091>
- [2] Bigliardi, P. L., Dancik, Y., Neumann, C., & Bigliardi-Qi, M. (2016). Opioids and skin homeostasis, regeneration and ageing - What's the evidence? *Experimental dermatology*, 25(8), 586-591. <https://doi.org/10.1111/exd.13021>
- [3] Bigliardi-Qi, M., Lipp, B., Sumanovski, L. T., Buechner, S. A., & Bigliardi, P. L. (2005). Changes of epidermal mu-opiate receptor expression and nerve endings in chronic atopic dermatitis. *Dermatology* (Basel, Switzerland), 210(2), 91-99. <https://doi.org/10.1159/000082563>
- [4] Bigliardi-Qi, M., Sumanovski, L. T., Buchner, S., Ruffli, T., & Bigliardi, P. L. (2004). Mu-opiate receptor and Beta-endorphin expression in nerve endings and keratinocytes in human skin. *Dermatology* (Basel, Switzerland), 209(3), 183-189. <https://doi.org/10.1159/000079887>
- [5] Blebea, J., Mazo, J. E., Kihara, T. K., Vu, J. H., McLaughlin, P. J., Atnip, R. G., & Zagon, I. S. (2000). Opioid growth factor modulates angiogenesis. *Journal of vascular surgery*, 32(2), 364-373. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.107763b>
- [6] Cafarchia, C., Dell'Aquila, M. E., Traversa, D., Albrizio, M., Guaricci, A. C., de Santis, T., & Otranto, D. (2010). Expression of the micro-opioid receptor on *Malassezia pachydermatis* and its effect in modulating phospholipase production. *Medical mycology*, 48(1), 73-78. <https://doi.org/10.3109/13693780902718347>
- [7] Cho, Y. J., Kim, T., Croll, D., Park, M., Kim, D., Keum, H. L., Sul, W. J., & Jung, W. H. (2022). Genome of *Malassezia arunalokei* and Its Distribution on Facial Skin. *Microbiology spectrum*, 10(3), e0050622. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00506-22>
- [8] Clayton, R. W., Langan, E. A., Ansell, D. M., de Vos, I. J. H. M., G?bel, K., Schneider, ... & Paus, R. (2020). Neuroendocrinology and neurobiology of sebaceous glands. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 95(3), 592-624. <https://doi.org/10.1111/brv.12579>
- [9] Honnavar, P., Chakrabarti, A., Prasad, G. S., Singh, P., Dogra, S., & Rudramurthy, S. M. (2017). β -Endorphin enhances the phospholipase activity of the dandruff causing fungi *Malassezia globosa* and *Malassezia restricta*. *Medical mycology*, 55(2), 150-154. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw058>
- [10] Juntachai, W., Oura, T., & Kajiwara, S. (2011). Purification and characterization of a secretory lipolytic enzyme, MgLIP2, from *Malassezia globosa*. *Microbiology* (Reading, England), 157(Pt 12), 3492-3499. <https://doi.org/10.1099/mic.0.054528-0>
- [11] Kurniadi, I., Hendra Wijaya, W., & Timotius, K. H. (2022). *Malassezia* virulence factors and their role in dermatological disorders. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, 31(2), 65-70.
- [12] Li, J., Feng, Y., Liu, C., Yang, Z., de Hoog, S., Qu, Y., ... & Shi, D. (2022). Presence of *Malassezia* Hyphae Is Correlated with Pathogenesis of Seborrheic Dermatitis. *Microbiology spectrum*, 10(1), e0116921. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01169-21>
- [13] Micali, G., Lacarrubba F., & Tedeschi A. (2017). A new proposed severity score for seborrheic dermatitis of the face: SEborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI). *Journal of the American academy of dermatology*, 76(6, 1), AB18. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.088>
- [14] Moreira, R. T. F., Lallo, M. A., Alvares-Saraiva, A. M., Hurtado, E. C. P., Konno, F. T., Spadacci-Morena, D., & Coutinho, S. D. A. (2018). Dichotomous response of *Malassezia*-infected macrophages to *Malassezia pachydermatis* and *Malassezia furfur*. *Medical mycology*, 10.1093/mmy/myy104. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy104>
- [15] Nakase, K., Momose, M., Yukawa, T., & Nakaminami, H. (2022). Development of skin sebum medium and inhibition of lipase activity in *Cutibacterium acnes* by oleic acid. *Access microbiology*, 4(10), acmi000397. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000397>
- [16] Pini, G., & Faggi, E. (2011). Extracellular phospholipase activity of *Malassezia* strains isolated from individuals with and without dermatological disease. *Revista iberoamericana de dermatologia*, 28(4), 179-182. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2011.05.002>
- [17] Poh, S. E., Goh, J. P. Z., Fan, C., Chua, W., Gan, S. Q., Lim, P. L. K., ... & Li, H. (2020). Identification of *Malassezia furfur* Secreted Aspartyl Protease 1 (MfSAP1) and Its Role in Extracellular Matrix Degradation. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 148. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00148>
- [18] Price, M. F., Wilkinson, I. D., & Gentry, L. O. (1982). Plate method for detection of phospholipase activity in *Candida albicans*. *Sabouraudia*, 20(1), 7-14. <https://doi.org/10.1080/00362178285380031>
- [19] Ruiz-Arriaga, L. F., Arenas, R., Vega-S?nchez, D. C., Asz-Sigall, D., & Martinez-Velazco, M. A. (2019). Seborrheic Dermatitis: Three Novel Trichoscopic Signs and Its Correlation to *Malassezia* sp. Colonization. *Skin appendage disorders*, 5(5), 288-292. <https://doi.org/10.1159/000497782>
- [20] Slominski, A. T., Zmijewski, M. A., Zbytek, B., Tobin, D. J., Theoharides, T. C., & Rivier, J. (2013). Key role of CRF in the skin stress response system. *Endocrine reviews*, 34(6), 827-884. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1092>
- [21] Sommer, B., Overy, D. P., & Kerr, R. G. (2015). Identification and characterization of lipases from *Malassezia restricta*, a causative agent of dandruff. *FEMS yeast research*, 15(7), fov078. <https://doi.org/10.1093/femsyr/fov078>
- [22] Tao, R., Wang, R., Wan, Z., Song, Y., Wu, Y., & Li, R. (2022). Ketoconazole 2% cream alters the skin fungal microbiome in seborrheic dermatitis: a cohort study. *Clinical and experimental dermatology*, 47(6), 1088-1096. <https://doi.org/10.1111/ced.15115>
- [23] Teramoto, H., Kumeda, Y., Yokoigawa, K., Hosomi, K., Kozaki, S., Mukamoto, M., & Kohda, T. (2015). Genotyping and characterisation of the secretory lipolytic enzymes of *Malassezia pachydermatis* isolates collected from dogs.

- Veterinary record open*, 2(2), e000124. <https://doi.org/10.1136/vetreco-2015-000124>
- [24] Vazquez-Herrera, N. E., Sharma, D., Aleid, N. M., & Tosti, A. (2018). Scalp Itch: A Systematic Review. *Skin appendage disorders*, 4(3), 187-199. <https://doi.org/10.1159/000484354>
- [25] Vysochanska, V. (2022). Plasma lever of beta endorphine in patients with methabolic syndrome and seborrheic dermatitis. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 4, 75-82. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.vi4.13500
- [26] Vysochanska, V. V., & Koval, G. M. (2022). The Role of Genes and Skin Microbiome in the Development of Seborrheic Dermatitis. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*, 7(2), 18-26. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.02.018>
- [27] Warner, R. R., Schwartz, J. R., Boissy, Y., & Dawson, T. L., Jr. (2001). Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(6), 897-903. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.117849>
- [28] Wikramanayake, T. C., Borda, L. J., Miteva, M., & Paus, R. (2019). Seborrheic dermatitis-Looking beyond *Malassezia*. *Experimental dermatology*, 28(9), 991-1001. <https://doi.org/10.1111/exd.14006>
- [29] Wu, G., Zhao, H., Li, C., Rajapakse, M. P., Wong, W. C., Xu, J., ... & Dawson, T. L., Jr. (2015). Genus-Wide Comparative Genomics of *Malassezia* Delineates Its Phylogeny, Physiology, and Niche Adaptation on Human Skin. *PLoS genetics*, 11(11), e1005614. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005614>
- [30] Xu, J., Saunders, C. W., Hu, P., Grant, R. A., Boekhout, T., Kuramae, E. E., ... Dawson, T. L., Jr. (2007). Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(47), 18730-18735. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706756104>
- [31] Yang, D. J., Moh, S. H., Choi, Y. H., & Kim, K. W. (2020). β -Neoeendorphin Enhances Wound Healing by Promoting Cell Migration in Keratinocyte. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(20), 4640. <https://doi.org/10.3390/molecules25204640>
- [32] Yardman-Frank, J. M., & Fisher, D. E. (2021). Skin pigmentation and its control: From ultraviolet radiation to stem cells. *Experimental dermatology*, 30(4), 560-571. <https://doi.org/10.1111/exd.14260>

LIPOLYTIC ACTIVITY OF MALASSEZIA SPP. ON INFLAMED SEBORRHEIC AREAS INCREASES AFTER EXPOSURE TO BETA-ENDORPHIN

Vysochanska V. V., Koval G. M.

Annotation. The opiate system of the skin modulates inflammation and regeneration, while metabolic products of some bacteria and fungi disrupt the skin barrier and cause inflammation. Therefore, the study aimed to evaluate the effect of beta-endorphin (BE) on the lipolytic activity (LA) of *Malassezia* spp. isolated from both seborrheic areas and healthy skin of patients with seborrheic dermatitis. The study included 42 patients with moderate and severe forms of SD, with positive growth of *Malassezia* spp., and 17 medical workers without any skin diseases constituting the control group. Two smears were taken from the SD patients: from the face, specifically inflamed areas affected by SD, and intact skin of the sternum. Samples were transferred to MLNA (37°C; 72 h), colonies were suspended in Dixon broth, and 500 nmol/L human BE was added (3 days; 32 °C). 1 ml of the suspension was then applied to yolk agar (7 days; 35°C). The precipitation zone was considered a sign of the presence of LA. The following statistical research methods were used: chi-square test, Mann-Whitney t-test, and Student's test. Half of the *Malassezia* spp. isolated from healthy individuals did not show any LA before and after BE exposure. 69% of samples obtained from healthy areas and 95% of samples from inflamed skin areas from SD patients had LA. After BE stimulation, all samples from healthy areas of SD patients had LA. In healthy individuals, the average value of the LA did not show a significant difference after BE exposure (0.99 (0.99-1.00) vs 0.95 (0.92-0.97) $p=0.358$). In patients with SD, the intensity of lipolysis significantly increased. In samples obtained from healthy areas, the difference in LA was smaller than in samples from inflamed skin areas (0.06 $p\leq 0.031$; 0.22 $p\leq 0.001$). However, when comparing the intensity of LA in samples from healthy areas of SD patients and healthy individuals, no significant difference was found either before or after BE stimulation (0.91 (0.86-0.95) vs 0.95 (0.92-0.97) $p=0.173$). It was established that BE increases the LA of *Malassezia* spp., which colonizes the inflamed skin areas of patients with SD. Further research using opioid receptor blockers for the treatment of seborrheic dermatitis would be a logical next step.

Keywords: *Malassezia* spp, seborrheic dermatitis, beta-endorphin.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-07

УДК: 616-092.9+616.899+616.441-008.64

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ НА КОГНІТИВНІ ПРОЦЕСИ У ЩУРІВ ІЗ ХАРЧОВОЮ ДЕПРИВАЦІЄЮ

Кушта А. О., Пермінов Д. О., Мельник А. В., Волощук Н. І., Таран І. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: dr_anna9@ukr.net

Статтю отримано 06 березня 2023 р.; прийнято до друку 11 березня 2023 р.

Анотація. У 2022 році на тлі пандемії COVID-19 та загострення продовольчої кризи, унаслідок повномасштабного російського вторгнення в Україну, у світі частка населення, що голодує, зросла до 9,8% від загальної кількості світового населення. За даними літератури при голодуванні метаболічні та нейроендокринні порушення мають негативний вплив на когнітивні процеси та соціальну поведінку. Метою дослідження було експериментальне обґрунтування доцільності застосування аргініну глутамату для корекції когнітивних порушень у щурів із частковою харчовою депривацією. У роботі використані такі методи дослідження: моделювання харчової депривації згідно із запатентованою методикою, оцінка поведінкових реакцій та емоційного стану щурів за допомогою методики "Open field", вивчення функцій робочої пам'яті методом розпізнання нових об'єктів. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням непараметричних методів аналізу (MANOVA-test) за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0. Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$. Часткова харчова депривація супроводжувалась зниженням маси тіла щурів (біля 30%, $p < 0,05$), зростанням рівня тривожності, про що свідчить збільшення середніх показників ґрунтіну на 53,7% та середнього значення вертикальної активності майже втричі порівняно з групою контролю, зменшенням горизонтальної активності на 64,07%, що може бути наслідком зменшення дослідницької активності та зменшення цікавості до навколишнього середовища загалом. На протипау цьому в щурів, що отримували лікування аргініну глутаматом, показники тривожності майже не відрізнялись від контрольних значень протягом усього експерименту. При проведенні тесту розпізнання нових об'єктів в кінці лікування виявилось, що аргініну глутамат статистично значуще підвищував показник коефіцієнта дискримінації (КД), що свідчило про відновлення порушень непросторової пам'яті, яка була у щурів з експериментальною харчовою депривацією. Отримані дані є експериментальним підґрунтям для наступних клінічних досліджень можливості практичного застосування аргініну глутамату в комплексному лікуванні хворих за умов нутритивної недостатності.

Ключові слова: харчова депривація, щури, поведінкові реакції, аргініну глутамат, стресостійкість, когнітивні порушення, орієнтовно-дослідницька діяльність.

Вступ

Унаслідок повномасштабного російського вторгнення в Україну у всьому світі відбувається загострення продовольчої кризи переважно через порушення експорту сільськогосподарського продовольства. До того ж, як свідчить світова статистика, починаючи з 2020 року на тлі пандемії COVID-19 кількість населення світу, що має проблеми з достатнім харчуванням, постійно збільшується. У 2022 році показник населення, яке голодує, становив 9,8% проти 8% у 2015-2019 рр. [3, 5]. У підсумку такі чинники складають екзогенні причини голодування. Ендогенні полягають в порушенні асиміляції поживних речовин, що корелює з дисфункцією печінки - головного регулятора метаболічних процесів [10].

Унаслідок збройних конфліктів в Україні починаючи з 2014 року як серед військових, так і серед мирних жителів зростає частота й тяжкість ушкоджень органів шлунково-кишкового тракту, особливо тонкої і товстої кишок та шлунка, що призводить до порушення як власне процесу харчування, так і засвоєння та асиміляції поживних речовин. Така тенденція обумовлена широким застосуванням високоенергетичної автоматичної стрілецької зброї, подальшим вдосконаленням бойових якостей снарядів, мін, гранат. Упродовж АТО/ООС частота ушкоджень окремих органів черевної порожнини при вогнепальних

пораненнях становила: шлунка - від 7,0% до 20,6%, дванадцятипалої кишки - від 0,4% до 20,6%, інших відділів тонкої кишки - від 21,1% до 42,1%, товстої кишки - від 2,7% до 8,2% [9].

До того ж, використання російськими військами фосфорних боеприпасів, зокрема у Попасній, Маріуполі та інших містах під час повномасштабного вторгнення в Україну [2], окрім масивних опіків чинить негативний вплив на шлунково-кишковий тракт, потрапляючи в організм інгаляційно. Передусім фосфор викликає опікові ураження органів травлення, ротової порожнини. Адсорбуючись, фосфор спричиняє загальнотоксичний вплив на організм (слабкість, головний біль, гастралгія, блювання, діарея), до якого згодом додається токсичне ураження печінки [16].

Дані літератури свідчать, що голодування викликає підвищену потребу організму в енергетичних субстратах, що обумовлено стрес-реакцією, активацією нейроендокринної катаболічної системи і реакцією стрес-асоційованих і пов'язаних із цим відповідей імунної та інших систем організму. Відомо, що метаболічні порушення негативно впливають на когнітивну функцію та навіть можуть призвести до деменції [14].

Окрім цього, вплив голоду на індивідуальне пізнання та соціальну поведінку було розглянуто в психологічно-

му аспекті. Доведено, що голод спричиняє порушення загальної когнітивної функції, погіршує пізнання й ускладнює прийняття рішень. Інша література свідчить про те, що голод може змінити соціальне ставлення, знизити рівень морального судження та викликати агресивну поведінку [17].

Метою дослідження є експериментальне обґрунтування доцільності застосування аргініну глутамату для корекції когнітивних порушень у щурів із частковою харчовою депривацією.

Матеріали та методи

Дослідження виконані на 45 статевозрілих самцях щурів лінії Wistar з початковою масою 220 ± 5 г, отриманих з віварію ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України". Умови утримання тварин відповідали загальноприйнятим стандартам (середня температура $22^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, освітлення 12/12 день/ніч). Під час проведення досліджень були дотримані всі необхідні вимоги щодо гуманного поводження з експериментальними тваринами, які зазначено в "Європейській конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою" (Страсбург, 1986). Після проходження карантину (10 днів) тварини були перенесені до наукової лабораторії кафедри фармакології для адаптації, а перед початком експерименту розділені на 3 групи по 15 тварин.

Харчова депривація у щурів відтворювалась відповідно до власної запатентованої методики [11], згідно з якою піддослідним тваринам було створено умови з частковим аліментарним голодуванням, коли вони споживали 25% їжі від встановленої норми. Експериментальні тварини отримували розраховану кількість спеціального комбікорму, збалансованого за основними нутрієнтами, вітамінами й мінералами, з доступом до води *ad libitum*. Щури знаходились по 2 тварини в клітці, яка була розділена навіпіл перетинкою, на дні була встановлена спеціальна решітка для запобігання поїдання тирси та випорожнень. Контроль маси тіла відбувався щоденно, на 7-му добу тварини втрачали від 18,5 до 23,7% маси тіла, що відповідало першому ступеню аліментарної дистрофії в людини.

Надалі всіх щурів розподілили на 3 групи: 1-ша група - контрольні тварини, які отримували харчування згідно з фізіологічними потребами; 2-га група - харчова депривація (ХД) без корекції; 3-тя група - тварини, які на тлі харчової депривації отримували аргініну глутамат ("Глутаргін", ТОВ Здоров'я, Україна, Харків), у дозі 100 мг/кг внутрішньо-оочеревно (в/оч). Доза препарату запозичена з літератури як еталонного гепатопротекторного засобу [6, 12].

Поведінкові реакції та емоційний стан щурів вивчали за допомогою методики "Open field" [7]. Щурів поміщали в спеціальну "стартову" зону квадратної коробки з прозорими стінками та поміченими квадратами на дні, у центрі яких знаходились отвори круглої форми розміром 2 см. Спостереження проводилось протягом трьох хвилин. Підраховували загальну кількість перетнутих квадратів (локомоція),

кількість стійок (піднімань на задні лапки) та заглядання в отвори (нірки), що є показниками орієнтовно-дослідницької активності тварин, оцінювали стресованість щурів та їхні емоційні реакції (кількість завмирань, вмивань (акти грумінгу), кількість дефекацій та уринацій [7].

Для вивчення функцій робочої пам'яті використовували метод розпізнання нових об'єктів [7]. У перший день щурів розміщували в зоні "відкритого поля" для адаптації. На другий день у протилежних ділянках арени на відстані 30 см розміщували 2 ідентичні предмети й реєстрували час контакту тварин з предметами (в секундах). Наступного дня тварину знову розміщували в арені, де в тих же локаціях розташовували як вже відомі, так і нові предмети: "Старий об'єкт" (СО) - предмет першого представлення, а другий предмет замінений на "Новий об'єкт" (НО). Для оцінки пам'ятного сліду визначали зміну часу контакту з предметами. Коефіцієнт дискримінації (KD) розраховували за формулою: сумарний час обстеження НО / (сумарний час обстеження НО + сумарний час обстеження СО) \times 100 [13]. Статистичну обробку даних проводили непараметричними методами аналізу (MANOVA-test) з використанням програмного забезпечення Statistica 6.0. Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

У щурів контрольної групи (тварини, які знаходились на повноцінному харчовому раціоні) впродовж експерименту зареєстровано збільшення маси тіла в середньому на 16,2 % від вихідного рівня ($p < 0,05$). У тварин групи модельної патології ("харчова депривація") середній показник маси тіла протягом перших 5 днів експерименту практично не змінювався, тоді як надалі почав вірогідно зменшуватись і на 21-шу добу дефіцит маси тіла складав близько 30% ($p < 0,05$). Уведення аргініну глутамату протидіяло значній втраті маси тіла тварин експериментальної групи порівняно з ХД без корекції на перших термінах експерименту (1-10 доба), а починаючи з 17-ї доби ліковані тварини почали набирати масу, на 21-шу добу експерименту приріст маси тіла у тварин цієї групи лише на 3,5% відставав від показника вихідного рівня (рис. 1).

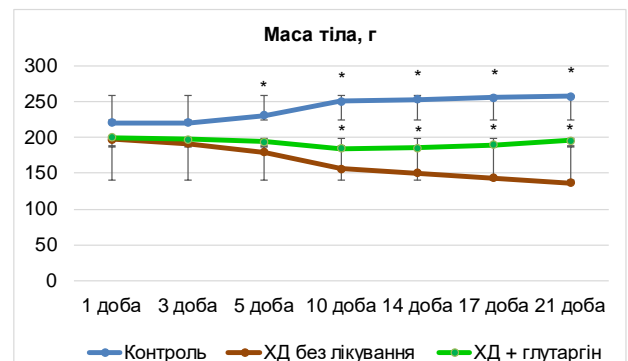


Рис. 1. Динаміка маси тіла щурів досліджуваних груп (М±m) (n=15).

Примітки: ХД - харчова депривація * - достовірність відмінностей відносно групи "ХД без лікування" ($p < 0,05$).

Оцінку стійкості до стресу та когнітивної функції проводили на моделях відкритого поля та дослідження нового об'єкту. Результати тесту відкритого поля представлені в таблиці 1.

З результатів видно, що на першу добу експерименту рівень тривожності в групі щурів з дефіцитом харчування значно збільшився, про що свідчить збільшення середніх показників грумінгу на 53,7% а середнє значення вертикальної активності майже втричі порівняно з групою контролю. Також при оцінці горизонтальної активності у щурів з депривацією цей показник зменшився на 64,07%, що може бути наслідком зменшення дослідницької активності та зменшення цікавості до навколишнього середовища загалом. Отримані дані свідчать про високий рівень тривоги піддослідних тварин [8], що може бути наслідком харчової депривації. На противагу цьому у щурів, що отримували лікування аргініну глутаматом, показники тривожності майже не відрізнялись від контрольних значень.

Під час повторного тестування у відкритому полі було виявлено, що протягом 21 доби експерименту рівень тривожності зріс, а спроможність переносити стрес знизилась ще більше. Так, показники грумінгу зросли на 95,6% відносно контролю, а стійок та дефекацій зменшились на 64,07 та 75,01% відносно контролю. У групах тварин, які отримували гепатопротектор, навіть на 21-шу добу експерименту показники стійкості до стресу не відрізнялись від контролю.

Проведення тесту розпізнання нових об'єктів в кінці лікування виявило, що аргініну глутамат статистично значуще підвищував КД, що свідчило про відновлення

порушень непросторової пам'яті, яка була у щурів з експериментальною харчовою депривацією. Порівняння середніх значень коефіцієнтів дискримінації в тесті "Розпізнання нових об'єктів" показало, що в щурів з нутритивним дефіцитом істотно порушена здатність диференціювати "новий" та "старий" об'єкти, тобто порушення непросторової пам'яті (табл. 2).

Так, КД у цій групі в 2,78 рази був нижчим за аналогічний показник в групі контролю. На 14-ту та 21-шу добу після початку лікування аргініну глутаматом спостерігалось зростання КД в усіх піддослідних щурів, в середньому в 1,6 рази, тоді як у щурів без лікування цей показник практично не змінився. На 21-шу добу після початку лікування КД у щурів з харчовою депривацією, лікованих гепатопротектором, співставлявся з аналогічним показником інтактних щурів і статистично значуще переважав КД у нелікованих щурів, де був на рівні 46%.

Висока дієвість аргініну глутамату, на наш погляд, є наслідком комплексного механізму дії цього лікарського засобу. Дані літератури свідчать, що голодування викликає підвищену потребу організму в енергетичних субстратах, що обумовлено стрес-реакцією, активацією нейроендокринної катаболічної системи й реакцією стрес-асоційованих і пов'язаних із цим відповідей імунної та інших систем організму [9]. Відомо, що метаболічні порушення і пов'язані з ними гіпоксичні та стресові стани викликають депресію, тривогу, це підвищує ризик нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера, деменцію та інші захворювання, прискорює старіння та скорочує тривалість життя. Численні дослідження на тваринах і людях показали шкідливий

Таблиця 1. Дослідження поведінкових реакцій у тесті "відкрите поле" у щурів на тлі харчової депривації та лікування аргініну глутаматом (M±m).

Групи тварин (n=15)	Кількість перетнутих квадратів	Грумінг	Вертикальні стійки	Дефекація
3-тя доба дослідження				
Контроль	17,5 ±3,0	9,3 ±1,7	3,2±1,6	0,5±0,07
Харчова депривація	7,7±2,0*	14,3±2,1*	9,0±2,3*	0,7±0,07
Харчова депривація + Аргініну глутамат	15,2±1,5	7,2±2,6	4,8±1,2	0,3±0,04
21-ша доба дослідження				
Контроль	16,7±2,7	9,2 ±1,4	3,5±1,3	0,8±0,06
Харчова депривація	6,0±1,3*	18,0±2,7*	10,2±3,2*	0,2±0,03*
Харчова депривація + Аргініну глутамат	14,0±2,3&	7,7±1,1&	3,8±0,8&	0,7±0,07&

Примітки: * - статистично достовірна різниця порівняно з контрольною групою (p < 0,05); & - статистично достовірна різниця порівняно з групою "харчова депривація" (p < 0,05).

Таблиця 2. Показники поведінкової активності на тлі харчової депривації та лікування аргініну глутаматом у тесті "Розпізнання нових об'єктів" (M ± m, n = 15).

	1-ша доба		КД %	14-та доба		КД %	21 доба		КД %
	"НО", с	"СО", с		"НО", с	"СО", с		"НО", с	"СО", с	
Контроль	15,2±3,13	5,42±2,41	78*	16,5±3,71	6,11±2,51	73*	17,4±3,62	6,33±2,73	73*
ХД без лікування	4,21±3,26	10,8±2,91	28	4,91±2,82	11,5±3,13	30	10,6±2,34	12,4±3,62	46
ХД +аргініну глутамат	4,57±2,12	9,54±2,91	32	7,82±2,43	9,42±3,14	45	13,5±2,41	6,13±2,33	69*

Примітка. * - достовірність відмінностей відносно групи "ХД без лікування" (p < 0,05).

вплив гіпоксії і стресу на мозок, поведінку та когнітивні функції [10, 15]. Посилена утилізація субстратів білкового синтезу, яку можна спостерігати за умов харчової депривації, забезпечує розуміння ролі деяких амінокислот, наприклад, глутаміну та аргініну, роблячи їх умовно-незамінними. Такими умовно незамінними називають амінокислоти, які синтезуються в організмі, коли їх дефіцит в організмі розвивається досить легко і стає важливою ланкою патогенезу за деяких захворювань та патологічних станів.

Зокрема, аргінін - одна з 20 основних природних амінокислот, функціонально класифікується як напівнезамінна для дорослих людей і відіграє важливу роль в організмі, включаючи імунну відповідь, загоєння ран, вивільнення гормону росту і проліферації клітин. Додаткове включення аргініну в харчовий раціон пригнічує окислювальний стрес і запальні реакції. Після прийому всередину, аргінін розщеплюється аргіназою, яка перетворює аргінін на сечовину, орнітин, пролін, поліаміни, глутамат і глутамін. Важливим аспектом його дії на організм є утворення нітроген монооксиду за допомогою NO-синтази. Саме нітроген монооксид є попередником сигнальних молекул, бере участь у багатьох фізіологічних функціях, включаючи вазодилатацію кровоносних судин, синаптичну пластичність, навчання та обробку пам'ятного сліду, а також модуляцію функції нейронів під час стресу та тривоги [15].

Глутамін - незамінна амінокислота, яка може синтезуватися організмом. Він виконує численні функції, зокрема бере участь в регуляції імунного гомеостазу, кислотно-лужному балансі, транспортуванні аміаку, є донором вуглецевого скелета для глюконеогенезу, синтезі нуклеотидів, індукції генної експресії широкого спектру білків і синтезі нейромедіаторів, зокрема глутамату і гамма аміномасляної кислоти (ГАМК). Деякі тканини можуть синтезувати й використовувати глутамін, тоді як інші, наприклад, мозок і нирки, не можуть синтезувати глутамін через відсутність ферменту глутамінсинтетази. За даними літератури, порушення глутаматергічної нейротрансмісії в ЦНС є однією з основних причин емоційних і когнітивних розладів. Оскільки глутамат є найважливішим збуджувальним нейромедіатором, а глутамін є його попередником, вивільнення глутаміну та позаклітинні рівні обох сполук значною мірою забезпечують оптимальну нейротрансмісію та нормальну функцію мозку. Є дані, які демонструють, що знижена активність глутамінсинтетази під час синаптогенезу приводить до погіршення просторової пам'яті у дорослих мишей і до зниження синаптогенезу та глутаматергічної нейротрансмісії в гіпокампі [1]. Тому за умов нутритивної недостатності виснаження ендогенних резервів глутаміну, інгібування синтезу й метаболізму глутаміну та глутамату, їхнє вивільнення, кліренсу, метаболізму та/або їхніх рецепторів може спричинити порушення глутаматергічної сигналізації та когнітивну дисфункцію.

Отже, стає зрозумілим, що застосування глутаміну

та аргініну не тільки усуває вторинний імунodefіцит, знижує втрату маси скелетними м'язами, пришвидшує реабілітацію пацієнтів після операцій, травм, вимушеного голодування тощо, але й водночас сприяє нормальному функціонуванню ЦНС, усуває когнітивні розлади за умов нутритивного дисбалансу.

Як додаткове джерело умовно-незамінних амінокислот можна запропонувати гепатопротектори. Фармацевтичний ринок гепатопротекторів досить різноманітний. Особливу роль у терапії серед вітчизняних препаратів займає аргініну глутамат (глутаргін). Глутаргін - лікарський препарат, що містить 2 діючих речовини - глутамінову кислоту і L-аргінін, які мають виражені гепатопротекторні властивості. Ключова частина печінки в білковому та пуриновому обміні добре відома, а визначення впливу гепатопротекторів на білковий обмін (анаболічний ефект) є складовою загального аналізу гепатопротекторної активності препаратів [6].

У біохімічних механізмах захисної дії L-аргініну за умов голодувального стресу та вторинної гіпоксії є його виразна антиоксидантна дія. Механізм пригнічення окисного пошкодження тканин охоплює зменшення експресії кількох ранніх генів, зокрема Nr4a1, Arc і Cugb1, кількість яких зростає в гіпокампі стресованих мишей. Асоційований із реакцією на стрес надниркових залоз і надмірною ексайтотоксичністю нейронів Nr4a1 є потужним активатором апоптозу, індукує загибель нервових клітин. Крім того, Nr4a1, активований у відповідь на окислювальний стрес, переміщується з ядра клітини до мітохондрій і викликає їхнє пошкодження та загибель клітин. Arc також відіграє вирішальну роль у нейрональній ексайтотоксичності, опосередкованої передачею сигналів через глутаматний рецептор. Індукція Cugb1 асоціювалась із загибеллю нейронів, а підвищення рівня Cugb1, як виявилось, пов'язане з окислювальним стресом. Дані літератури свідчать про те, що споживання аргініну сприяє підвищенню його вмісту в мозку, пригнічує викликане стресом підвищення Nr4a1, Arc і Cugb1 у гіпокампі, а також про те, що пригнічення цих генів може бути залучено до запобігання загибелі нейронних клітин через регуляцію надмірної нейрональної ексайтотоксичності та мітохондріального пошкодження через зменшення процесів окисного пошкодження в мозку [15].

Загальноновизнано, що рівні нітроген монооксиду та супероксид-радикалу пов'язані з когнітивними порушеннями та впливом на пластичність нейронів в експериментальних умовах і клінічних випадках. Нові дані свідчать про те, що нормальна глутаматергічна активність і синаптичні зв'язки необхідні для нормальної когнітивної функції [1]. Глутамін є найбільш поширеною амінокислотою в ЦНС та попередником збуджувального нейромедіатора глутамату, де за нормальних умов він синтезується через цикл Кребса. Однак глутамін стає незамінним в органах, ослаблених стресом, хірургічним втручанням або травмою, і тому його також можна кла-

сифікувати як "умовно незамінну" амінокислоту. Дефіцит глутаміну або глутатіону підвищує рівень реакційноздатних форм кисню. Когнітивна підтримувальна функція глутаміну, як свідчать отримані нами результати та дані літератури, може бути результатом інгібування продукції активних форм кисню та нітрогену і подальшого пошкодження нейронів, а також його захисного впливу на передачу сигналів глутаматергічних нейронів.

Ще одним важливим аспектом позитивного впливу аргініну глутамату є його здатність зменшувати нейроінфламаторні процеси в головному мозку тварин за певних умов експерименту. Харчова депривація супроводжується стресом та гіпоксією головного мозку, за такої умови виникає багато метаболічних і системних змін, які спрямовані на відновлення гомеостазу, ініціюючи каскад гострих реакцій. Цитокини, зокрема IL-1 і TNF- α , стимулюють вироблення печінкою С-реактивного білка (СРБ), який вважають основним білком гострої фази під час запальних реакцій. Підвищений рівень СРБ пов'язаний з погіршенням нейрокогнітивних функцій і настрою. Гіпоксія може спричинити транслокацію NF- κ B до ядра в мононуклеарних клітинах крові, ця транслокація може відбуватися через стимули, а саме: нейромедіатори (глутамат) і збільшення прозапальних цитокинів (IL-1 і TNF- α). Вони ініціюють початок нейродегенеративних процесів, пов'язаних із погіршенням пам'яті та навчання. Згідно з даними літератури, які оцінювали вплив глутаміну на вивільнення цитокинів, пошкодження органів і виживання за умов експериментального септичного шоку, спричиненого ендотоксинами, разова доза глутаміну (0,75 г/кг) значно послаблювала вивільнення TNF- α протягом 2 годин та IL-1- β протягом 4 годин. Це вказує на те, що глутамін може послаблювати

вивільнення прозапальних цитокинів і захищати тканини мозку від пошкодження [4].

Отримані дані доказово свідчать, що застосування гепатопротекторів зменшує накопичення продуктів азотистого обміну, певною мірою протидіє дефіциту білків та вуглеводів, позитивно відображається на когнітивних функціях, порушених за вимушеного голодування, зменшує стресованість тварин. Вибір аргініну глутамату ґрунтується на його здатності відігравати роль донатора глутаміну та аргініну, усувати інтоксикацію, покращувати азотистий обмін, який страждає під час голодування від розпаду м'язової тканини. Аргінін, як відомо, є джерелом для утворення нітроген монооксиду (NO), що покращує мікроциркуляцію та доставку поживних речовин. Глутамін може послабити порушення нейротрансмісії, оскільки відіграє у мозку роль попередника нейромедіаторних амінокислот: збудливих амінокислот глутамату і аспартату, інгібуючої амінокислоти ГАМК, має антиоксидантну та протизапальну дію.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Нутритивний дефіцит у тварин викликає пригнічену стресостійкість та когнітивних процесів в організмі щурів.

2. Застосування аргініну глутамату на тлі харчової депривації супроводжується частковою нормалізацією поведінкових та когнітивно-мнестичних реакцій щурів.

Отримані дані є експериментальним підґрунтям для наступних клінічних досліджень можливості практичного застосування аргініну глутамату в комплексному лікуванні хворих за умов нутритивної недостатності.

Список посилань - References

- [1] Baek, J. H., Jung, S., Son, H., Kang, J. S., & Kim, H. J. (2020). Glutamine Supplementation Prevents Chronic Stress-Induced Mild Cognitive Impairment. *Nutrients*, 12(4), 910. doi: 10.3390/nu12040910
- [2] Berkhead, S. (Monday, May 16, 2022). Azovstal steel plant defenders 'hit with phosphorus bombs'. *J The Times* [Internet]. URL: www.thetimes.co.uk/article/azovstal-steel-plant-defenders-hit-with-phosphorus-bombs-pw1xl0t0k
- [3] Braun, P. (2022). How The Russia-Ukraine War Has Compounded The Global Food Crisis. *J Forbes* [Internet]. URL: <https://www.forbes.com/sites/phillipbraun/2022/03/31/how-the-russia-ukraine-war-has-compounded-the-global-food-crisis/?sh=3efc26134ae2>
- [4] Dos Santos Quaresma, M. V. L., Souza, W. Y. G., Lemos, V. A., Caris, A. V., & Thomatieli-Santos, R. V. (2020). The Possible Importance of Glutamine Supplementation to Mood and Cognition in Hypoxia from High Altitude. *Nutrients*, 12(12), 3627. doi: 10.3390/nu12123627
- [5] FAO, IFAD, UNICEF, WFP & WHO (2022). Repurposing food and agricultural policies to make healthy diets more affordable. *J The State of Food Security and Nutrition in the World 2022* [Internet]. <https://doi.org/10.4060/cc0639en>
- [6] Gozhenko, A. I., & Trusova, M. V. (2006). Вплив аргініну глутамату на діяльність нирок білих щурів за умов тривалого введення іфосфаміду [The effect of arginine glutamate on the activity of the kidneys of white rats under the conditions of long-term administration of ifosfamide]. *Одеський медичний журнал - Odessa medical journal*, 2(94), 9-12.
- [7] Grib, V. A., & Gerasimchuk, M. R. (2017). Оцінка когнітивних функцій у щурів при експериментальному гіпотиреозі [Cognitive functions assessment in rats with experimental hypothyroidism]. *Актуальні проблеми транспортної медицини - Actual Problems of Transport Medicine*, 2(48), 110-113.
- [8] Kaluev, A. V. (1998). *Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных) [Stress, anxiety and behavior (actual problems of modeling anxious behavior in animals)]*. Київ: Енигма - Kyiv: Enigma.
- [9] Kashtalyan, M. A., Gerasimenko, O. S., Tertyshnyi, S. V., & Enin, R. V. (2017). Новые направления в лечении огнестрельных ран [New trends in gunshot wounds treatment]. *Харківська хірургічна школа - Kharkiv surgery school*, 1(82), 112-115.
- [10] Khoroshinina, L. P., & Churilov, L. P. (2018). Метаболические и патофизиологические нарушения при длительном голодании человека [Metabolic and pathophysiological disorders during prolonged starvation in humans]. *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. Ситуациях - Med.-biol. and social psychology. prob. safety in emergency*

- situations, 2, 109-116.
- [11] Kushta, A. O., Shuvalov, C. M., & Taran, I. V. (2021). Патент України №147539 У. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця. [Patent of Ukraine No. 147539 U. Vinnytsia National Medical University named after E. Pirogov, Vinnytsia].
- [12] Lazarenko, I. A., Derkach, E. A., & Melnikova, N. M. (2012). Вплив аргініну глутамату на пул вільних амінокислот крові щурів за отруєння різними дисперсними формами свинцю [Effect of glutargin on the pool of free aminoacids in the rat blood, poisoned by different lead dispersed forms]. *Український журнал з проблем медицини праці - Ukrainian journal on problems of occupational medicine*, 2(30), 61-65.
- [13] Le, W., Sayana, P., & Jankovic, J. (2014). Animal models of Parkinson's disease: a gateway to therapeutics? *J Neurotherapeutics*, 11(1), 92-110. doi: 10.1007/s13311-013-0234-1
- [14] Ostroumova, O. D., Surkova, E. V., & Shikh, E. V. (2018). Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов [Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, influence of antidiabetic drugs]. *Сахарный диабет - Diabetus mellitus*, 21(4), 307-318.
- [15] Pervin, M., Unno, K., Konishi, T., & Nakamura, Y. (2021). L-Arginine Exerts Excellent Anti-Stress Effects on Stress-Induced Shortened Lifespan, Cognitive Decline and Depression. *Int J Mol Sci.*, 22(2), 508. doi: 10.3390/ijms22020508
- [16] Pisarev, S. A., Gaidabuka, V. E., & Sakun, O. V. (2016). *Радіаційний, хімічний, біологічний захист [Radiation, chemical, biological protection]*. Харків: Факультет військової підготовки Національного технічного університету "Харківський політехнічний інститут".
- [17] Xie, J., Xie, C., & Yang, W. (2020). The effect of hunger on cognition and social behavior and its mechanism. *J Advances in Psychological Science*, 28(1), 141-149. doi: 10.3724/SP.J.1042.2020.00141
-

STUDY OF THE EFFECT OF ARGININE GLUTAMATE ON COGNITIVE PROCESSES IN FOOD-DEPRIVED RATS

Kushta A. A., Perminov D. O., Melnyk A. V., Voloshchuk N. I., Taran I. V.

Annotation. In 2022, due to the COVID-19 pandemic and the aggravation of the food crisis, as a result of the full-scale Russian invasion of Ukraine, the share of the world's starving population has increased to 9.8% of the world's population. According to the literature, metabolic and neuroendocrine disorders during starvation have a negative impact on cognitive processes and social behavior. The aim of the study was to justify experimentally the feasibility of using glutargin for the correction of cognitive disorders in rats with partial food deprivation. The work includes such research methods as modeling of food deprivation according to the patented method, assessment of behavioral reactions and emotional state of rats using the "Open field" method, and study of working memory functions by the method of recognizing new objects. Statistical processing of the obtained results was carried out using non-parametric methods of analysis (MANOVA-test) using Statistica 6.0 software. Differences at $p < 0.05$ were considered significant. Partial food deprivation led to a decrease in the body weight of rats (about 30%, $p < 0.05$), and an increase in the level of anxiety, which is evidenced by an increase in the average indicators of grooming by 53.7% and the average value of vertical activity by almost three times compared to the control group, a decrease in horizontal activity by 64.07%, which may be the result of a decrease in research activity and a decrease in interest to the environment. In contrast, in rats treated with glutargin, scores of anxiety were almost constant throughout the experiment. The test of recognition of new objects conducted at the end of the treatment shows that glutargin statistically significantly increased the coefficient of discrimination (CD), which indicated the restoration of nonspatial memory disorders that occurred in rats with experimental food deprivation. The obtained results are an experimental basis for further clinical studies devoted to the possibility of the practical use of glutargin in the complex treatment of patients with nutritional deficiency.

Keywords: food deprivation, rats, behavioral reactions, arginine glutamate, stress resistance, cognitive disorders, tentative research activity.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-08

УДК: 616.2-053.2 : 616.895 : 615.356-099

ПСИХОЕМОЦІЙНІ РОЗЛАДИ У ДІТЕЙ З ПУЛЬМОНОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМІТЕРІВ І ВІТАМІНУ D У ЇХ ВИНИКНЕННІ

Неволя М. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: maria.nevoya2016@gmail.com

Статтю отримано 13 лютого 2023 р.; прийнято до друку 20 березня 2023 р.

Анотація. Метою роботи було дослідити наявність психоемоційних розладів та соматоформної вегетативної дисфункції дихальної системи у дітей з хворобами органів дихання в умовах пульмонологічного відділення та встановити роль порушення обміну серотоніну, ГАМК та вітаміну D в їх виникненні. До дослідження залучили 90 дітей віком 11,6±3,3 років з бронхіальною астмою (БА), амбулаторними пневмоніями та різноманітними соматоформними вегетативними дисфункціями дихальної системи (СВДДС) та 30 здорових дітей контрольної групи. Для виявлення депресії та тривоги використовували опитувальник дитячої депресії М. Kovacs та Спілбергера-Ханіна. Серотонін та вітамін D досліджували в сироватці крові методом ІФА, рівень ГАМК - методом високоєфективної рідинної хроматографії. Вірогідність оцінювали за допомогою t-критерію і побудовою 95% довірчого інтервалу (ДІ) для різниці середніх, а також методами кореляційного й регресійного аналізу. Загалом рівень серотоніну у хворих був нижчим порівняно з контрольною групою (95% ДІ, 0,27-0,73 мкмоль/л, $p < 0,0001$). Найнижчий рівень серотоніну виявили у хворих на БА (95% ДІ, 0,40-0,93 мкмоль/л, $p < 0,0001$) та СВДДС (95% ДІ, 0,32-0,82 мкмоль/л, $p < 0,0001$) порівняно з дітьми контрольної групи (95% ДІ, 0,2 - 8,0 нг/мл, $p < 0,04$). Виявлено помірний і зворотній зв'язок між рівнями серотоніну і тяжкістю депресії за шкалою М. Kovacs, де $r = -0,50$ ($p < 0,0001$), та сильний і зворотній зв'язок у хворих на БА - $r = -0,77$ ($p < 0,022$), у хворих на СВДДС встановлено помірний і зворотній зв'язок $r = -0,55$ ($p < 0,001$). Слабкий і зворотній зв'язок виявлено між рівнями ГАМК і реактивною тривогою за шкалою Спілбергера-Ханіна, де $r = -0,25$ ($p < 0,012$), та помірний і зворотній зв'язок у хворих на СВДДС, де $r = -0,42$ ($p < 0,01$). Серотонін може відігравати ключову роль в розвитку тривожних та депресивних порушень у дітей на респіраторні патології. Низький рівень вітаміну D у хворих на СВДДС може свідчити про його залучення в розвиток патології. Взаємозв'язок між рівнями ГАМК і вираженістю реактивної тривоги, особливо у дітей з СВДДС, може свідчити про опосередковане залучення ГАМК в розвитку тривожності.

Ключові слова: бронхіальна астма, пневмонія, соматоформні розлади, діти, вітамін D, нейротрансмітери.

Вступ

Захворювання органів дихання залишаються актуальною медико-соціальною проблемою, що пов'язано з їхньою високою частотою, складністю діагностики, ризиком формування хронічної респіраторної патології, яка призводить до інвалідизації [5].

Хронічні респіраторні захворювання впливають на особистість та емоційний стан людей, які на них хворіють. Зокрема, пацієнти з тяжкою астмою можуть мати супутні психопатологічні порушення, такі як тривога та/або депресія, що зі свого боку призводить до погіршення клінічного перебігу основного захворювання [4].

Іншою розповсюдженою патологією дитячого віку, яку необхідно враховувати і вчасно виявляти, яка може виникати як на тлі респіраторних патологій як коморбідний стан і погіршувати їхній перебіг, так і як окреме порушення зі схожою клінічною симптоматикою, є дисфункціональні дихальні порушення або соматоформна вегетативна дисфункція дихальної системи (в МКХ-10 має шифр F45.33).

Соматоформна вегетативна дисфункція дихальної системи (СВДДС) являє собою стани з дисфункціональним диханням, що не пояснюється структурними аномаліями. Ця гетерогенна група включає розлади з нейронною дисрегуляцією дихання (дисфункція голосових зв'язок) або з дисрегуляцією дихального патерну (гіпер-

вентиляція, задишка, зітхання), психогенні розлади, такі як невиправданий страх задихи, стереотипні стани, зокрема прокашлювання або звичний кашель. Багато симптомів є неспецифічними і значною мірою перекривають симптоми органічних захворювань органів дихання, що часто призводить до необґрунтованого лікування [11].

Маніфестними проявами дисфункціонального дихання часто є задишка або "повітряний голод", але воно також асоціюється з недихальними симптомами [32], до яких належать біль, м'язова напруга, озноб, серцебиття, почервоніння, втома та пітливість. Соматичні симптоми поширені при великих депресивних, тривожних та деяких інших емоційних розладах, однак етіологія цих симптомів залишається невизначеною [23]. Вони викликають у дітей сімейну й соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, а з часом - значний психосоціальний дистрес.

З виходом DSM-5 соматоформні розлади отримали нову назву - "розлад з соматичними симптомами", що характеризується соматичними симптомами, які є або дуже неприємними, або призводять до значного порушення функціонування, високого рівня тривоги щодо цих симптомів і відповідної поведінки стосовно до них [20].

Коморбідні емоційні розлади можуть передувати

розвитку соматичних симптомів. У дітей шкільного віку найчастіше виникає тривога і депресія [25].

У сучасній світовій літературі повідомляють про значний зв'язок між різними афективними розладами, зокрема депресією та/або тривогою, і астмою. Однак природа цієї асоціації залишається не до кінця зрозумілою. Зазвичай поєднання депресії і/або тривоги з БА призводять до погіршення стану дитини і поганого контролю захворювання з повторними госпіталізаціями [12].

Тривожні розлади значною мірою пов'язані з астмою, з можливим двонаправленим зв'язком тривога-астма, кожен з яких може бути спричинений або бути результатом іншого [6].

У дітей з бронхіальною астмою поширеність тривожних розладів більш ніж у три рази перевищує поширеність серед здорових дітей. Під час дослідження специфічних тривожних розладів було виявлено високі показники поширеності бронхіальної астми в осіб молодого віку [7].

Такі поєднання емоційних порушень з соматичними симптомами між різними легеневиими патологіями (особливо СВДДС та БА) може свідчити про можливі спільні механізми їх виникнення та взаємного впливу на перебіг цих захворювань.

Усе більше накопичується доказів, які вказують на роль серотонінергічної та норадренергічної нейротрансмісії при соматичних симптомах. Фізіологічні зміни, що лежать в основі зменшеної серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії, можуть сприяти порушенню передачі сигналу, зменшенню вивільнення серотоніну або норепінефрину від терміналів пресинаптичних нейронів і призводити до порушення функції та/або кількості рецепторів і зміни внутрішньоклітинної обробки сигналу [23].

Іншим медіатором, який може бути залучений в розвиток відповідних порушень, є гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), що є основним гальмівним нейромедіатором центральної нервової системи (ЦНС) і бере участь у 40% гальмівних синапсів. ГАМК утворюється в ЦНС шляхом декарбоксілювання глутамінової кислоти, що каталізується декарбоксілазою (GAD), і здійснює свій гальмівний ефект через два типи специфічних рецепторів: ГАМК (іонотропний) і ГАМК (метаботропний), які мають різні фармакологічні, структурні та молекулярні відмінності. Правильне функціонування ЦНС залежить від балансу між збуджувальними і гальмівними нейромедіаторними системами. Збуджувальна система регулюється глутаматом, а інгібіторна система регулюється ГАМК через інтернейрони, які модулюють збудливий рівень, створений вивільненням глутамату. Ці інтернейрони контролюють потік інформації та синхронізацію кори головного мозку, незважаючи на наявність пропорції 1:5 з глутаматергічними нейронами [28]. Дисбаланс у цій системі є згубним і може сприяти розвитку фізіопатологічних тривожних та інших емоційних розладів [9].

Одним з можливих механізмів патофізіології тривожних та депресивних розладів, які розглядаються на сучасному етапі, є окислювальний стрес і запалення. Враховуючи цей факт, важливо визначити зв'язок між антиоксидантними біологічно активними речовинами (такими як вітамін D) і цими захворюваннями. Є точки, де задіяні ділянки мозку, в яких патофізіологія депресії, тривоги та метаболізм вітаміну D перетинаються. Останні дані свідчать, що низький рівень вітаміну D пов'язаний із посиленням симптомів депресії та тривоги [1].

Дійсно, за останні кілька років вітамін D привернув увагу багатьох науковців, що розглядають його функції за межами впливу на кальцієво-фосфорний обмін. Зокрема антиоксидантні, протизапальні, пронеїрогенні та нейромодулюючі властивості сприяють його антидепресивному та анксиолітичному ефектам. Однак клінічних досліджень, які оцінюють ефективність добавок вітаміну D у лікуванні депресії та тривоги, все ще мало, а їхні результати часто суперечливі. Розбіжності результатів клінічних випробувань зумовлюють необхідність у проведенні в майбутньому досліджень для розробки ефективного протоколу додавання вітаміну D для того, щоб запобігати або послаблювати симптоми депресії та тривоги [16].

На жаль, дані щодо розповсюдженості емоційних порушень, зокрема тривоги та депресії, а також СВДДС у хворих дітей з основними захворюваннями органів дихання у дітей на стаціонарному лікуванні, щодо механізмів їх виникнення і факторів розвитку, особливо ролі ключових нейромедіаторів (серотонін, ГАМК), вітаміну D та їх впливу на перебіг основного захворювання, є досить обмеженими і потребують подальшого дослідження.

Мета роботи - дослідити наявність емоційних розладів та соматоформної вегетативної дисфункції дихальної системи у дітей з основними легеневиими патологіями в умовах пульмонологічного відділення та встановити роль порушення обміну серотоніну, ГАМК та вітаміну D в їх виникненні.

Матеріали та методи

Дослідження виконували на клінічній базі кафедри педіатрії, акушерства і гінекології ФПО ВНМУ ім. М.І. Пирогова, у пульмонологічному відділенні КНП "Хмельницька обласна дитяча лікарня" ХОР, м. Хмельницький.

Після підписання інформованої згоди батьків і дітей до дослідження залучили 90 хворих, у яких було діагностовано бронхіальну астму, гостру амбулаторну пневмонію та соматоформні дихальні розлади. Середній вік обстежених дітей складав $11,6 \pm 3,3$ років ($M \pm \sigma$), з яких хлопчиків було 63,3% ($n = 57$) і дівчаток - 36,7% ($n=33$). Хворі були поділені на три групи: з БА 30 (33,3%) дітей, з них 6 (20,0%) дівчаток, з пневмоніями 30 (33,3%) дітей, з них 16 (53,3%) дівчаток, та 30 (33,3%) дітей з СВДДС, з них 15 (50,0 %) дівчаток. Також було обстежено 30 дітей, середній вік яких складав $12,1 \pm 3,7$ років ($M \pm \sigma$), які ліку-

вались в інших соматичних відділеннях і не мали емоційних розладів та гострої чи хронічної респіраторної патології, які склали контрольну групу.

Відбір дітей і встановлення діагнозу проводили після загально-клінічного обстеження та згідно з критеріями МКХ-10. Для виявлення наявності депресії та її клінічних симптомів у відібраній групі дітей з соматоформними розладами (СР) використовували опитувальник дитячої депресії (Children's depression inventory) M. Kovacs, 1992. Опитувальник CDI розроблений Maria Kovacs (1992) і адаптований співробітниками лабораторії клінічної психології і психіатрії. Методика призначена для дослідження дітей і підлітків 6-17 років і дозволяє оцінити афективні й когнітивні симптоми депресії, соматичні скарги, соціальні проблеми та проблеми в поведінці. Загальний нормальний показник за CDI може варіювати від 0 до 54; 50 - це критичне значення, після якого глибина симптоматики зростає [17]. Наявність депресії діагностували при наявності Т-показника вище середнього (>60), у який переводили загальну суму балів за шкалою. Для дослідження тривоги використовували тест-опитувальник Спілбергера (STAI - State-Trait Anxiety Inventory) модифікований Ю. Л. Ханіним, який дозволяє виявити рівень реактивної й особистісної тривоги. Показники інтерпретуються так: до 30 балів - низька тривожність, 31-44 балів - помірна, 45 і більше - висока [10]. Для діагностики гіпервентиляційного синдрому (ГВС) як основного прояву СР використовували Наймігенський опитувальник (Nijmegen Questionnaire). Сума балів за Наймігенським опитувальником >23 володіє чутливістю 91% і специфічністю 95% для діагностики ГВС [33].

У всіх дітей, зокрема й контрольної групи, були взяті зразки крові для визначення в сироватці крові концентрації серотоніну, ГАМК та вітаміну D.

Серотонін досліджували в сироватці крові методом імуоферментного аналізу (ІФА) із застосуванням набору "Серотонін ІФА ВА Е-8900", виробник - LABOR DIAGNOSTIKA NORD GmbH & Co.KG, Німеччина. Дослідження проводили на аналізаторі Agilent Technologies 5977B MSD, США. Референтні значення: 0,28-1,62 мкмоль/л. Рівень ГАМК у сироватці крові визначали після його виділення методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Дослідження проводили на аналізаторі Agilent Technologies 5977B MSD, США із застосуванням набору "Florisil for chromatography 60-100 mesh". Референтні значення: діти до 2 років - 0,00-0,001 мкмоль/л, старше 2 років та дорослі - 0,00-0,015 мкмоль/л. Нейротрансмітери досліджували в лабораторії ТОВ "Діагностика плюс" м. Харків.

Для дослідження вітаміну D визначали в сироватці крові перший його метаболіт - 25(ОН)D за допомогою ІФА методу на аналізаторі "Bio Tek EL*800" з використанням набору реактивів "25-ОН-Vitamin D" (виробник - Diagnostics Biochem Canada). Дослідження 25-гідроксивітаміну D проведене в ПП "МІЛАМЕД" м. Хмельниць-

кий.

Статистичний аналіз виконали, застосовуючи пакет програми Statistica 8.0.360 (StatSoftInc., № GCHGG863UANG4WCDH2CG), MedCalc.7.4.4.1. (№ XXZVRKAHL4D4HQFZWYXZ) та Excel (2007). Кількісні ознаки наведені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє арифметичне \pm середньоквадратичне відхилення). Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою двовибіркового t-критерію Ст'юдента і побудовою 95% довірчого інтервалу (ДІ) для різниці середніх, а також методами кореляційного й регресійного аналізу з побудовою ДІ для коефіцієнта кореляції. Вірогідними вважали значення при $p < 0,05$.

Під час проведення досліджень ми керувались нормативно-правовими документами з біометричної етики: Женевською декларацією, Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1994, 2000, 2008), Міжнародним Кодексом медичної етики, Міжнародним керівництвом з етики біомедичних досліджень за участі людини, CIOMS (Женева, 1993 р.), Керівництвом з належної клінічної практики, яке підготовлене Міжнародною конференцією з гармонізації, ICH GCP (1996 р.), Конвенцією про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (Рада Європи, 1997 р.) з наступними "Додатковими протоколами", Наказом МОЗ України № 110 від 14.02.2012 р. "Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних".

Робота виконана в межах прикладної НДР кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти ВНМУ ім. М.І. Пирогова "Клініко-метаболичні та імуно-генетичні особливості перебігу органічних захворювань та соматоформних розладів у дітей". Номер держреєстрації 0120U101080.

Результати. Обговорення

Тривожні розлади є найбільш розповсюдженими емоційними порушеннями у дітей і підлітків, які виникають майже в 1 з 12 дітей і 1 з 4 підлітків. Цільова група профілактичних служб США (The U.S. Preventive Services Task Force) рекомендує проводити скринінг на тривожні розлади у дітей восьми років і старше (рекомендації класу В). Симптоми тривожних розладів у дітей і підлітків схожі з такими у дорослих і можуть включати фізичні та поведінкові симптоми, зокрема пітливість, прискорене серцебиття, вегетативні порушення, напруження м'язів, нудота та ін. [19].

У результаті дослідження зазначеної категорії хворих дітей пульмонологічного відділення особистісну тривожність виявили практично в кожній дитині з СВДДС (100%), її середній рівень за шкалою STAI складав $49,4 \pm 7,9$ балів, що відповідає високому рівню тривоги, з них помірна особистісна тривожність визначалась у 10 (33,3%) дітей, а висока тривожність - у 20 (66,7%) дітей.

У хворих на БА особистісна тривожність визначалась у 29 (96,6%) дітей, її середній рівень становив $44,4 \pm 7,5$ балів, що відповідає помірному рівню тривоги, з них помірна особистісна тривожність визначалась у 20 (69,0%) дітей та висока тривожність - у 9 (31,0%) дітей. У хворих на пневмонії особистісна тривожність зафіксована у 27 (90,0%) дітей, її середній рівень складав $40,1 \pm 7,5$ балів, що також відповідає помірному рівню тривоги, з них помірна особистісна тривожність визначалась у 19 (70,4%) дітей та висока тривожність - у 8 (29,6%) дітей. Особистісна тривога у хворих на СР була значуще вищою порівняно з хворими на БА (95% ДІ, 1,0 до 9,0 балів, $p < 0,015$) та з хворими на пневмонії (95% ДІ, 5,2 до 13,4 балів, $p < 0,0001$). У хворих на БА рівень особистісної тривоги був значуще вищим порівняно з хворими на пневмонії (95% ДІ, 0,3 до 8,3 балів, $p < 0,03$).

Реактивна тривожність зустрічалась також практично в кожній дитині з СВДДС (100%), середній рівень якої за шкалою STAI складав $40,5 \pm 12,0$ балів, що відповідає помірному рівню тривоги, з них помірна особистісна тривожність визначалась у 19 (63,3%) дітей та висока тривожність - в 11 (36,7%) дітей. У хворих на БА реактивну тривожність виявили у 26 (86,6%) дітей, її середній рівень складав $40,4 \pm 11,7$ балів, що відповідало помірному рівню тривоги також, з них помірна особистісна тривожність визначалась у 17 (65,4%) дітей та висока тривожність - у 9 (34,6%) дітей. У хворих на пневмонії реактивна тривожність визначалась у 26 (86,6%) дітей, її середній рівень становив $34,7 \pm 5,3$ балів, що відповідало помірному рівню тривоги, з них помірна особистісна тривожність визначалась практично в усіх 26 (100%) дітей. Реактивна тривога у хворих на СВДДС та БА була значуще вищою порівняно з хворими на пневмонії (95% ДІ, 0,7 до 10,9 балів, $p < 0,025$) та (95% ДІ, 0,6 до 10,7 балів, $p < 0,03$).

Значно вищий рівень як особистісної, так і реактивної тривоги у хворих дітей на СВДДС порівняно з іншими респіраторними патологіями є очікуваним, оскільки саме тривожні розлади, а передусім характерологічні особливості, які створюють основу типу реагування на стресову подію і формують основу тривожної особистості, лежать в основі розвитку соматоформних порушень і в більшості випадків є соматичними проявами самої тривоги.

Депресивна симптоматика найчастіше зустрічалась у хворих на СВДДС - у 28 (93,3%) дітей, її середній рівень за шкалою CDI складав $64,6 \pm 5,3$ балів, серед яких легка депресія визначалась у 23 (76,6%) дітей та помірна - у 7 (23,4%) дітей. Рідше депресивна симптоматика виявлялась у хворих на пневмонії - у 13 (43,3%) дітей, її середній рівень становив $61,5 \pm 4,7$ балів, що відповідало легкій депресії. Ще рідше депресивна симптоматика виявлялась у дітей з БА - у 8 (26,6%) осіб, середній рівень якої складав $62,4 \pm 5,8$ балів, що відповідало легкій депресії також. У хворих на СВДДС ступінь тяжкості депресії був вищим порівняно з іншими патологіями, хоча і

не був статистично значущим, однак все ж може свідчити, що депресія може також лежати в основі розвитку дисфункціональних соматичних симптомів поряд з тривожними порушеннями.

Серед хворих з депресивною симптоматикою не спостерігали значної різниці між статтями. Дівчата з СВДДС хворіли майже однаково, як і хлопці - 14 (48,3%) та 15 (51,7%) хворих відповідно. Подібна тенденція була і в хворих на БА - 4 (50%) проти 4 (50%) та у хворих на пневмонії - 6 (46,1%) дівчат проти 7 (53,9%) хлопців.

За даними Наймігенського опитувальника найбільш часто гіпервентиляційний синдром (ГВС) зустрічався у хворих на СВДДС - у 14 (46,6%), що може свідчити про його дисфункціональне походження та значну залежність від емоційних порушень, на ґрунті яких він найчастіше виникає. Значно рідше ГВС зустрічався у хворих дітей на БА - у 5 (16,6%) осіб, ще рідше у хворих на пневмонії - лише в 1 (3,3%) випадку. Однак вираженість ГВС була вищою у хворих на БА ($31,2 \pm 3,0$ балів) порівняно з хворими на СВДДС ($23,8 \pm 1,4$ балів) (95% ДІ, 5,3-9,5 балів, $p < 0,0001$). В інших 16 дітей з СВДДС зустрічались інші типи дисфункціонального дихання у вигляді грудного домінуючого дихання - у 8 (26,6%) дітей, форсованих черевних видохів - у 6 (20,0%) дітей та торакоабдомінальної асинхронії - у 2 (6,8%) дітей.

Рівень серотоніну в сироватці крові у хворих дітей з соматоформними розладами й органічними захворюваннями дихальної системи складав $0,62 \pm 0,53$ мкмоль/л та був значуще нижчим порівняно з контрольною групою здорових дітей, де його рівень складав $1,12 \pm 0,61$ мкмоль/л (95% ДІ, 0,27-0,73 мкмоль/л, $p < 0,0001$), що може свідчити про його окрему роль в розвитку психоемоційних порушень у цієї категорії хворих. Значущої різниці в концентрації серотоніну між хлопцями ($0,58 \pm 0,47$ мкмоль/л) і дівчатами ($0,69 \pm 0,61$ мкмоль/л) ми не отримали, хоча його рівень був дещо нижчим в осіб чоловічої статі ($p > 0,05$).

Неочікувано, але найнижчий рівень серотоніну (у 2,5 рази) визначався у хворих на БА, складаючи $0,45 \pm 0,38$ мкмоль/л, і був достовірно нижчим порівняно з дітьми контрольної групи, у яких його рівень складав $1,12 \pm 0,61$ мкмоль/л (95% ДІ, 0,40-0,93 мкмоль/л, $p < 0,0001$) (рис. 1). Рівень серотоніну в сироватці крові у хворих дітей на

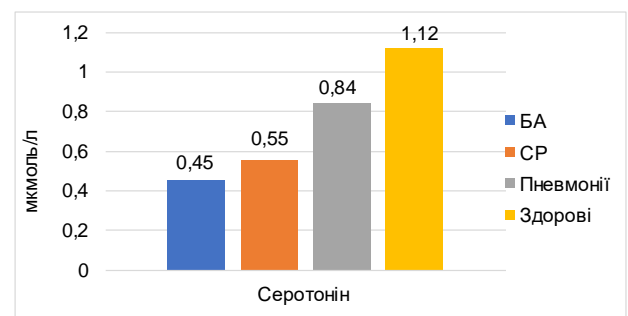


Рис. 1. Середній рівень серотоніну в сироватці крові дітей, хворих на легеневі патології.

Таблиця 1. Рівні серотоніну і ГАМК залежно від клінічної патології.

	Серотонін (мкмоль/л)				ГАМК (мкмоль/л)			
	n	M±s	95% ДІ	p	n	M±s	95% ДІ	P
БА	30	0,45±0,38	0,40-0,93	<0,0001	30	0,006±0,009	-	>0,05
Здорові	30	1,12±0,61			30	0,005±0,006		
Пневмонії	30	0,84±0,66	-	-	30	0,010±0,018	-	>0,05
Здорові	30	1,12±0,61			30	0,005±0,006		
СВДДС	30	0,55±0,43	0,32-0,82	<0,0001	30	0,005±0,005	-	>0,05
Здорові	30	1,12±0,61			30	0,005±0,006		

СВДДС також був достовірно нижчим (у 2 рази) порівняно з контрольною групою дітей і складав $0,55 \pm 0,43$ мкмоль/л (95% ДІ, $0,32-0,82$ мкмоль/л, $p < 0,0001$). У хворих на пневмонії рівень серотоніну хоча й був нижчим порівняно з дітьми контрольної групи, але статистичної значущості ця різниця не досягала (табл. 1). Такі дані свідчать про схожість механізмів виникнення афективних та соматичних симптомів при БА і СВДДС. Виявлений найнижчий рівень серотоніну в хворих на БА серед інших респіраторних патологій може свідчити про залучення серотоніну в патогенез захворювання як на центральному, так і на периферичному рівнях, включаючи механізми розвитку самої БА, що потребує подальших досліджень та відповідних підтверджень.

Ми не виявили значущої різниці в концентраціях ГАМК між хворими всіх трьох груп порівняно з дітьми контрольної групи, хоча тенденція до її зростання була у хворих на пневмонії (табл. 1). Однак такі дані не обов'язково свідчать про відсутність залучення ГАМК в патологічний процес розвитку психоемоційних порушень, що може залежати від різноманітних факторів, включаючи супутні патології, які можуть впливати на рівень ГАМК у сироватці крові. Тому цей аспект потребує подальших досліджень на більшій вибірці хворих.

Порівняння рівнів серотоніну між дітьми з БА і СВДДС не продемонструвало статистичної різниці, водночас порівняно з хворими на пневмонії рівень серотоніну був значуще нижчим у хворих на БА (95% ДІ, $0,11-0,67$ мкмоль/л, $p < 0,007$) та у хворих на СВДДС (95% ДІ, $0,002-0,58$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Такі дані можуть свідчити про схожість механізмів виникнення афективних та соматичних симптомів при БА і СВДДС. Слід зважати на те, що і БА, і СВДДС в переважній більшості є хронічними патологіями, а тому глибина афективних порушень і механізми їх виникнення можуть в достатній мірі відрізнятися від тих, які виникають при гострих соматичних патологіях, а саме пневмонії. Це і може зумовлювати зазначені відмінності, а відповідно й може змінювати підхід до їх корекції та лікування.

Схожі дані були отримані в одному з досліджень дітей на соматоформні розлади, де виявлено роль серотоніну в розвитку депресії у хворих на соматоформні розлади, але не встановлена його роль в розвитку соматоформного розладу без депресії [29]. Логічно припусти-

ти, що низький рівень серотоніну в нашому дослідженні у хворих на соматоформні респіраторні розлади та БА були саме за рахунок розвитку в них депресії, яка спостерігалась майже в 100% хворих на СВДДС.

Рівні серотоніну у хворих на БА можуть залежати також і від периферійних імунно-опосередкованих механізмів, які ймовірно також можуть мати певний взаємозв'язок з розвитком афективних станів. Це може мати значення в патогенезі їхнього розвитку та можливого підходу до корекції і також потребує подальшого дослідження.

Так, алергічні захворювання, а саме: астма та риніт, а також рання фаза atopічного дерматиту характеризуються порушенням Th2- імунної системи. Цитокіни Th2-типу підвищуються при алергічному запаленні, тоді як відбувається зниження регуляції імунної відповіді Th1-типу та споріднених цитокінів, зокрема інтерферон- γ . Останній є сильним індуктором індоламіну 2,3-діоксигенази-1 (indoleamine 2,3-dioxygenase-1), який розкладає незамінну амінокислоту триптофан як частину антипроліферативної стратегії імунокомпетентних клітин, щоб зупинити ріст інфікованих та злоякісних клітин, а також T-клітини, щоб уникнути надмірної активації імунної системи. Підвищені рівні триптофану в сироватці крові були зареєстровані у пацієнтів з пилковою алергією порівняно зі здоровими донорами крові. Крім того, вищі базові концентрації триптофану були пов'язані з поганою відповіддю на специфічну імунотерапію (SCIT) [13].

Відомо, що триптофан є попередником серотоніну. Порушення в ланцюгу метаболізму триптофану з різних причин може вплинути на утворення серотоніну як на периферії, так і в ЦНС, що може ймовірно робити внесок в розвиток афективних станів, пов'язаних з цими патологіями.

Результати інших досліджень підкреслюють ймовірну роль серотоніну в розвитку БА, опосередковану через 5-HT₂ рецептори серотоніну, і те, що агоністи цих рецепторів можуть бути ефективними щодо терапії БА [26].

Низка останніх досліджень, насправді, продемонстрували кореляцію між дефіцитом вітаміну D і психічними захворюваннями. Було знайдено рецептор вітаміну D, який опосередковує багато його біологічних дій у всьому організмі, зокрема й в ЦНС. Дефіцит вітаміну D часто

зустрічається у пацієнтів з серйозними психічними захворюваннями: депресією, шизофренією і нейрокогнітивними розладами. Біологічний механізм взаємозв'язку гіповітамінозу D та психічних захворювань, швидше за все, пов'язаний з дією вітаміну D на регуляцію запальних та імунологічних процесів, які, зі свого боку, можуть діяти як медіатори або модулятори для розвитку клінічних симптомів та/або відповіді на лікування [3].

Водночас дані щодо участі вітаміну D в розвитку афективних розладів можуть відрізнитися залежно від окремо взятих факторів. Так, у дослідженні L.J. Black et al. (2015) було встановлено, що збільшення в сироватці крові вітаміну D на 10 нмоль/л було пов'язано зі зниженням лише на 8% у рейтингових показниках депресії в осіб чоловічої статі, але не знайдено істотного зв'язку з симптомами тривоги та стресу [2]. Однак помірну зворотну залежність між рівнями вітаміну D у сироватці крові та депресією спостерігали в осіб похилого віку в іншому дослідженні [15].

Метааналіз доцільності додавання вітаміну D при БА у дітей для зменшення нападів астми засвідчив відсутність будь-якого захисного ефекту на перебіг БА (докази з низьким або середнім рівнем достовірності) [18]. Водночас інший метааналіз продемонстрував, що низький рівень вітаміну D пов'язаний з вищим ризиком несприятливих наслідків у хворих на пневмонію [34].

Отже, дані щодо впливу вітаміну D на перебіг різноманітних патологій, зокрема на респіраторні захворювання у дітей, є досі суперечливими і потребують подальших досліджень.

У нашому дослідженні виявлено, що рівень вітаміну D₃ в сироватці крові у хворих дітей з пульмонологічною патологією складав 21,2±7,5 нг/мл і практично не відрізнявся від дітей контрольної групи, де його рівень складав 21,3±9,7 нг/мл. Однак в загальному спостерігалась його нижча концентрація в осіб жіночої статі (18,4±4,9 нг/мл) порівняно з чоловічою статтю (22,1±9,0 нг/мл), що мало значущу різницю (95% ДІ, 0,3-7,0 нг/мл, p<0,03).

Неочікувані результати ми також отримали під час дослідження рівнів вітаміну D₃ в окремих категоріях хворих, що може свідчити про його специфічну роль в розвитку психоемоційних порушень при цих патологіях (рис. 2).

Рівень вітаміну D₃ був неочікувано найвищим саме у хворих на БА, склавши 26,1±8,1 нг/мл, і був достовірно вищим порівняно з дітьми контрольної групи, у яких складав 21,3±9,7 нг/мл (95% ДІ, 0,2-9,4 нг/мл, p<0,04). Рівень вітаміну D₃ в сироватці крові у хворих дітей на СР, навпаки, був найнижчим - 17,2±4,5 нг/мл, порівнюючи з іншими категоріями хворих дітей і порівняно з дітьми контрольної групи (95% ДІ, 0,2-8,0 нг/мл, p<0,04). У хворих на пневмонії рівень вітаміну D₃ практично не відрізнявся від дітей контрольної групи (табл. 2).

Порівнюючи показники вітаміну D у дітей залежно від нозологічної форми захворювання, виявлено, що у хворих на БА рівень вітаміну D₃ був значуще вищим по-

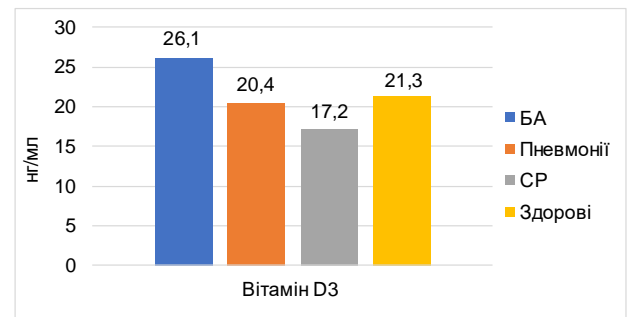


Рис. 2. Середній рівень вітаміну D₃ в сироватці крові дітей з пульмонологічною патологією.

Таблиця 2. Рівні вітаміну D₃ у дітей з пульмонологічною патологією та дітей контрольної групи.

	Вітамін D ₃ (нг/мл)			
	n	M±s	95% ДІ	P
БА	30	26,1±8,1	0,2-9,4	<0,04
Здорові	30	21,3±9,7		
Пневмонії	30	20,4±6,7	-	-
Здорові	30	21,3±9,7		
СВДДС	30	17,2±4,5	0,2-8,0	<0,04
Здорові	30	21,3±9,7		

рівняно з хворими на пневмонії (95% ДІ, 1,8-9,5 нг/мл, p<0,004) та порівняно з хворими на СВДДС (95% ДІ, 5,5-12,3 нг/мл, p<0,0001). У хворих на СВДДС рівень вітаміну D₃ був значуще нижчим порівняно з хворими на пневмонії (95% ДІ, 0,3-6,1 нг/мл, p<0,03), що відображено в таблиці 2.

Існують припущення, що при БА недостатній рівень або дефіцит вітаміну D призводить до підвищення запалення дихальних шляхів [21]. У зв'язку з цим очікувано, що низькі рівні вітаміну D можуть бути фактором погіршення перебігу БА. І дійсно, у дослідженні Q. Kang et al. (2018) низькі рівні вітаміну D в сироватці крові дітей з астмою були пов'язані зі збільшенням частоти гострих астматичних нападів [22]. В іншому спостереженні ризик розвитку астми в дітей з дефіцитом вітаміну D був у 6,3 рази вищий, ніж у дітей з нормальним рівнем вітаміну D [8].

У нашому дослідженні навпаки спостерігали збільшення рівнів вітаміну D у хворих на БА порівняно з контрольною групою дітей, а також порівняно з хворими на пневмонію та СР. Ми не досліджували взаємозв'язок між цими рівнями вітаміну та частотою нападів БА.

Вплив вітаміну D на можливий розвиток афективних станів у дітей з різними респіраторними патологіями також є суперечливим і може залежати як від окремо взятої патології, так і від генетичних, расових, вікових та екологічних чинників. Так, в рандомізованому контрольованому дослідженні не вдалося продемонструвати вплив добавок вітаміну D на самооцінку депресії у підлітків, однак батьки дітей, які відвідували дитячий дошкільний заклад, повідомили про зменшення деп-

ресивних симптомів наприкінці дослідження [24]. Дослідження Bin Han et al. (2018) показало, що низький рівень вітаміну D у сироватці крові дітей та підлітків, які перебувають на діалізі, пов'язано із розвитком у них занепокоєння [14].

У нашому дослідженні значуще низький рівень вітаміну D спостерігали лише у хворих на СР дихальної системи, що може свідчити про залучення вітаміну D в їхній розвиток через окремі механізми. Зокрема потребує дослідження взаємозв'язок між вітаміном D та обміном нейромедіаторів, які можуть бути залучені в розвиток СР. Так, у хворих з СР поряд з низьким рівнем вітаміну D паралельно спостерігався і знижений рівень серотоніну, однак явного кореляційного зв'язку між ними ми не знайшли. Це може вказувати на непрямий вплив вітаміну D на обмін серотоніну або взагалі мати окремий механізм впливу на розвиток СР без прямої залежності з серотоніном, що потребує подальших досліджень. В той же час поряд з низьким рівнем серотоніну у хворих на БА спостерігалось навпаки збільшення рівнів вітаміну D. Такі дані можуть свідчити про неоднакові механізми впливу вітаміну D на виникнення афективних розладів у дітей на різні респіраторні захворювання.

Було встановлено, що одна з активних форм вітаміну D, а саме 1,25-дигідроксивітамін D, індукує експресію триптофангідроксилази-2 (TPH2), одного з ферментів, що бере участь у перетворенні триптофану в серотонін шляхом приєднання -НО групи (гідроксилювання) до 5-гідрокситриптофану. Також було виявлено, що 1,25-дигідроксивітамін D може функціонувати як інгібітор MAO та подібно до селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, ймовірно, підвищуючи рівень серотоніну в ЦНС. Такі дані можуть підтверджувати, що вітамін D може сприяти покращенню емоційно-поведінкової патології в результаті регуляції серотонінергічної нейротрансмісії [31].

Враховуючи отримані дані, які вказують на можливий взаємозв'язок між концентраціями серотоніну, ГАМК і вітаміну D3 при афективних станах, асоційованих з респіраторними захворюваннями у дітей як одного з можливих ланцюгів патогенезу їх розвитку, були використані кореляційний і регресивний аналізи для встановлення цього взаємозв'язку.

Діаграма лінійної регресії (рис. 3) вказує на прямиий зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові серотоніну і збільшенням тяжкості депресії за шкалою CDI в обстежених дітей з пульмонологічною патологією.

Аналіз діаграми показав особливості взаємозв'язку між серотоніном і даними шкали CDI. Рівняння регресії $y = -0,5073x + 36,939$ вказує на зворотній зв'язок між серотоніном і ступенем тяжкості депресії за шкалою CDI. Коефіцієнт детермінації $R^2=0,2564$ показує, що в 25,6% випадків зміни концентрації серотоніну призводить до зміни (зростання) балів за шкалою CDI. Розрахований коефіцієнт кореляції r становить $-0,50$ (95% ДІ для r , $-0,6953$ до $-0,2510$, $p<0,0001$) і свідчить, що зв'язок між

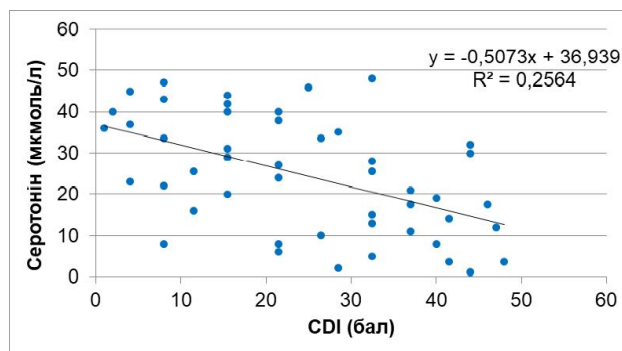


Рис. 3. Взаємозв'язок між концентрацією в сироватці крові серотоніну і тяжкістю депресії за шкалою CDI у дітей з респіраторною патологією.

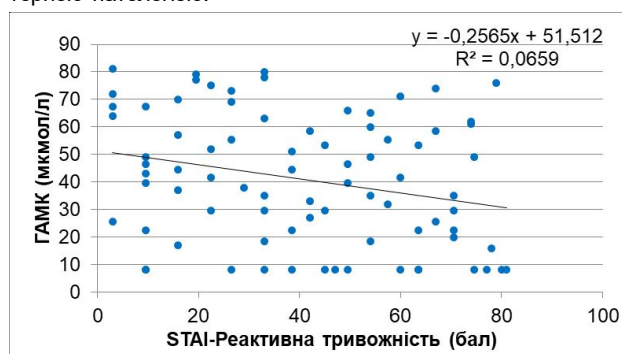


Рис. 4. Взаємозв'язок між концентрацією в сироватці крові ГАМК та тяжкістю реактивної тривоги за шкалою Спілберґера-Ханіна (STAI).

серотоніном та тяжкістю депресії за шкалою CDI помірний і зворотній.

Залежно від нозологічної патології подібний взаємозв'язок між серотоніном і ступенем тяжкості депресії за шкалою CDI було виявлено у хворих на БА і СВДДС.

Так, у хворих на БА, незважаючи на невелику вибірку, спостерігався сильний і зворотній зв'язок між рівнями серотоніну та ступенем тяжкості депресії за шкалою CDI, де розрахований коефіцієнт кореляції r становить $-0,77$ (95% ДІ для r , $-0,9668$ до $-0,0233$, $p<0,022$), рівняння регресії $y = -0,7678x + 7,0251$, де коефіцієнт детермінації $R^2=0,6068$. У хворих на СВДДС спостерігали помірний і також зворотній зв'язок між рівнями серотоніну та ступенем тяжкості депресії за шкалою CDI, де розрахований коефіцієнт кореляції r становить $-0,55$ (95% ДІ для r , $-0,7678$ до $-0,2198$, $p<0,001$), рівняння регресії $y = -0,5528x + 23,301$, де коефіцієнт детермінації $R^2=0,3052$. Значущого кореляційного зв'язку між цими показниками у хворих на пневмонії знайдено не було.

Низка досліджень доводить, що тривожні розлади виникають через дисфункцію модуляції мозкових ланцюгів, які регулюють емоційні реакції на потенційно загрозливий подразник. Вважають, що мозкові ланцюги в мигдалеподібному тілі містять гальмівні мережі ГАМК-ергічних інтернейронів, тому цей нейромедіатор відіграє ключову роль у модуляції реакцій тривоги як в нормальному, так і в патологічному стані. Ґрунтовне досліджен-

ня нейробиологічних мереж, що лежать в основі тривоги, і того, як вони дерегулюються при тривожних розладах, має вирішальне значення не тільки для розуміння клінічних особливостей, але й для пропозиції індивідуальних методів лікування [27].

Певна значуща залежність між рівнями ГАМК та тяжкістю саме реактивної, а не особистісної тривоги, спостерігалась як в загальному, так і в окремих категоріях хворих дітей. Зазначена діаграма лінійної регресії (рис. 4) вказує на прямий зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові ГАМК і збільшенням тяжкості реактивної тривоги за шкалою STAI в усіх обстежених дітей з пульмонологічною патологією.

Аналіз діаграми показав особливості взаємозв'язку між ГАМК і даними шкали STAI щодо реактивної тривоги. Рівняння регресії $y = -0,2565x + 51,512$ вказує на зворотній зв'язок між ГАМК і ступенем тяжкості реактивної тривоги за шкалою STAI. Коефіцієнт детермінації $R^2=0,0659$ показує, що в 6,6% випадків зміни концентрації ГАМК призводить до зміни (зростання) балів за шкалою STAI. Розрахований коефіцієнт кореляції r становить $-0,25$ (95% ДІ для r , $-0,4543$ до $-0,0332$, $p<0,012$) і свідчить, що зв'язок між ГАМК та тяжкістю реактивної тривоги за шкалою STAI значуще слабкий і зворотній.

У результаті дослідження за групами хворих з окремими респіраторними патологіями подібний взаємозв'язок між ГАМК і ступенем тяжкості реактивної тривоги за шкалою STAI було виявлено також у хворих на СВДДС. Так, у хворих на СВДДС спостерігали помірний і зворотній зв'язок між рівнями ГАМК та ступенем тяжкості ситуаційної тривоги за шкалою STAI, де розрахований коефіцієнт кореляції r становить $-0,42$ (95% ДІ для r , $-0,6871$ до $-0,0657$, $p<0,01$), рівняння регресії $y = -0,4255x + 22,076$, де коефіцієнт детермінації $R^2=0,1815$.

Щодо хворих на БА, то у цієї категорії хворих спостерігались кореляційні зв'язки ГАМК, пов'язані саме з депресивною симптоматикою, а не з тривогою. Виявлений сильний і прямий кореляційний зв'язок між рівнями ГАМК і рівнями серотоніну, де розрахований коефіцієнт кореляції r становить $0,77$ (95% ДІ для r , $0,0233$ до $0,9668$, $p<0,02$), рівняння регресії $y = 0,7673x + 0,9496$, де коефіцієнт детермінації $R^2=0,5963$. Такий зв'язок може свідчити про залучення ГАМК поряд з серотоніном в розвиток депресивної симптоматики у хворих на БА в синергічній дії. Зниження серотоніну може призводити до зниження рівнів ГАМК і навпаки. Ця залежність також простежується в іншій кореляції - між ГАМК та тяжкістю депресії за шкалою CDI. Виявлений сильний і зворотній кореляційний зв'язок між рівнями ГАМК та ступенем тяжкості депресії за шкалою CDI, де розрахований коефіцієнт кореляції r становить $-0,85$ (95% ДІ для r , $-0,9794$ до $-0,2579$, $p<0,006$), рівняння регресії $y = -0,8545x + 7,4182$, де коефіцієнт детермінації $R^2=0,7302$. Ці дані також підтверджують, що збільшення балів за шкалою CDI, тобто поглиблення депресії, призводить до зниження концентрації ГАМК у хворих на БА.

Отримані нами дані можуть мати певне підтвердження в окремих спостереженнях. В одному з метааналізів надано докази значення ГАМК при депресії та підкреслено важливість дисбалансу гальмівної та збуджувальної систем у пацієнтів з розладами настрою. Залишається з'ясувати, чи можуть бути рівні ГАМК корисні в клінічній практиці [30].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гіпервентиляційний синдром складає основу соматоформної вегетативної дисфункції дихальної системи у дітей і часто виникає на ґрунті тривожних і депресивних порушень.

2. Загальний рівень серотоніну в крові у хворих був майже вдвічі нижчим порівняно з контрольною групою дітей (95% ДІ, $0,27 - 0,73$ мкмоль/л, $p<0,0001$), але найнижчий рівень його визначався у хворих на БА (95% ДІ, $0,40 - 0,93$ мкмоль/л, $p<0,0001$) та СР (95% ДІ, $0,32 - 0,82$ мкмоль/л, $p<0,0001$).

3. Значуще низький рівень вітаміну D спостерігали у хворих на СВДДС порівняно з дітьми контрольної групи (95% ДІ, $0,2 - 8,0$ нг/мл, $p<0,04$), хворими на пневмонії (95% ДІ, $0,3 - 6,1$ нг/мл, $p<0,03$) та БА (95% ДІ, $5,5 - 12,3$ нг/мл, $p<0,0001$).

4. Виявлений чіткий помірний і зворотній взаємозв'язок між рівнем в сироватці крові серотоніну і ступенем тяжкості депресії за шкалою CDI (95% ДІ для r , $-0,6953$ до $-0,2510$, $p<0,0001$), зокрема сильний і зворотній при БА (95% ДІ для r , $-0,9668$ до $-0,0233$, $p<0,022$) та помірний і зворотній при СВДДС (95% ДІ для r , $-0,7678$ до $-0,2198$, $p<0,001$).

5. Не виявлено явної різниці в концентраціях ГАМК між хворими всіх трьох груп. Однак у хворих на респіраторні патології встановлено слабкий і зворотній взаємозв'язок між рівнями ГАМК та вираженістю реактивної тривоги за шкалою STAI (95% ДІ для r , $-0,4543$ до $-0,0332$, $p<0,012$), зокрема у хворих на СВДДС (95% ДІ для r , $-0,6871$ до $-0,0657$, $p<0,01$).

6. Для СВДДС, асоційованих з депресією, характерним було зниження рівня серотоніну без прямого залучення ГАМК, тоді як при БА спостерігалось синергічне залучення обох медіаторів (95% ДІ для r , $0,0233$ до $0,9668$, $p<0,02$). При СВДДС, асоційованих з тривогою, спостерігалась тенденція до зниження рівнів ГАМК, особливо при реактивній тривожності, і відсутність її залучення при БА. У хворих на пневмонії не спостерігалось явного порушення обох нейротрансмітерів.

Подальші дослідження цих порушень залежно від факторів їх виникнення, клінічних проявів, генетичних чинників, супутньої патології може дозволити диференційовано підходити до діагностики та лікування цих патологій з таргетним впливом на ті процеси, які їх викликають. Це може підвищити як ефективність, так і безпечність майбутнього лікування дітей та профілактивати хронічний перебіг цих порушень.

Список посилань - References

- [1] Akpınar, Ş., & Gezmen Karadam, M. (2022). Vitamin D Important in Anxiety or Depression? What Is the Truth? *Current Nutrition Reports*, 11, 675-681. <https://doi.org/10.1007/s13668-022-00441-0>
- [2] Black, L. J., Jacoby, P., Allen, K. L., Trapp, G. S., Hart, P. H., Byrne, S. M., ... & Oddy, W. H. (2014). Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adults. *Aust N Z J Psychiatry*, 48(5), 464-71. <https://doi.org/10.1177/0004867413512383>
- [3] Cuomo, A., & Fagiolini, A. (2019). Vitamin D and Psychiatric Illnesses. *Vitamin D - UpDates*, 2(1), 3-10. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2019-01e>
- [4] Dafaue, L., Romero, D., Carpio, C., Barga, P., Quirce, S., Villasante, C., ... & Alvarez Sala, R. (2021). Psychodemographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life. *BMC Psychol.*, 9(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40359-020-00498-y>
- [5] Duka, K. D., & Yefanova, A. O. (2015). Особливості діагностики захворювань органів дихання у дітей на сучасному етапі [Features of the diagnosis of respiratory diseases in children nowadays]. *Здоров'я дитини - Child's Health*, 8(68), 27-30. <https://repo.dma.dp.ua/671/>
- [6] Del Giacco, S. R., Cappai, A., Gambula, L., Cabras, S., Perra, S., Manconi, P. E., ... & Pinna F. (2016). The asthma-anxiety connection. *Respiratory Medicine*, 120, 44-53. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.014>
- [7] Dudeney, J., Sharpe, L., Jaffe, A., Jones, E. B., & Hunt, C. (2017). Anxiety in youth with asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.*, 52(9), 1121-1129. <https://doi.org/10.1002/ppul.23689>
- [8] Esfandiari, N., Alaei, F., Fallah, S., Babaie, D., & Sedghi, N. (2016). Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Italian Journal of Pediatrics*, 42, 108. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0300-5>
- [9] Gomes, F. I. F., Aragao, M. G. B., Bezerra, M. M., & Chaves, H. V. (2019). GABAergic transmission and modulation of anxiety: A review on molecular aspects. *Brazilian Journal of Biological Sciences*, 6(12), 9-16. <https://10.21472/bjbs.061202>
- [10] Greben, N. F. (2007). *Психологические тесты для профессионалов [Psychological tests for professionals]*. Минск-Минск, Современная школа - Modern school, 496.
- [11] Gruber, C., Lehmann, C., Weiss, C., & Niggemann, B. (2012). Somatoform respiratory disorders in children and adolescents - proposals for a practical approach to definition and classification. *Pediatr Pulmonol.*, 47(2), 199-205. doi: <https://10.1002/ppul.21533>
- [12] Galic, K., Dodaj, A., Corluca-Cerkez, V., Lasic, V., Pejic, R., Simic, J., & Vukojevic, M. (2019). Study of depression and anxiety in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Psychiatria Danubina*, 31(1), 112-117.
- [13] Gostner, J. M., Becker, K., Kofler, H., Strasser, B., & Fuchs D. (2016). Tryptophan Metabolism in Allergic Disorders. *Int Arch Allergy Immunol.*, 169, 203-215. <https://doi.org/10.1159/000445500>
- [14] Han, B., Zhu, F.-X., Yu, H.-F., Liu S., & Zhou J.-L. (2018). Low serum levels of vitamin D are associated with anxiety in children and adolescents with dialysis. *Sci Rep.*, 8(1), 5956. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24451-7>
- [15] Imai, C. M., Halldorsson, T. I., Eiriksdottir, G., Cotch, M. F., Steingrimsdottir, L., Thorsdottir, I., Launer, L. J., Harris, T., Gudnason, V., & Gunnarsdottir, I. (2015). Depression and serum 25-hydroxyvitamin D in older adults living at northern latitudes - AGES-Reykjavik study. *J Nutr Sci.*, 4, 37. <https://doi.org/10.1017/jns.2015.27>
- [16] Kouba, B. R., Camargo, A., Gil-Mohapel, J., & Rodrigues, A. L. S. (2022). Molecular Basis Underlying the Therapeutic Potential of Vitamin D for the Treatment of Depression and Anxiety. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 7077. <https://doi.org/10.3390/ijms23137077>
- [17] Kovacs, M. (1992). *The Children's Depression Inventory*. NY: North Tonawanda, USA: Multi-Health Systems.
- [18] Kumar, J., Kumar, P., Goyal, J. P., Thakur, C., Choudhary, P., Meena, J., ... & Gupta, A. (2022). Vitamin D supplementation in childhood asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *ERJ Open Res.*, 8(1), 00662-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00662-2021>
- [19] Kowalchuk, A., Gonzalez, S. J., & Zoorob, R. J. (2022). Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Am Fam Physician*, 106(6), 657-664.
- [20] Kurlansik, S. L., & Maffei, M. S. (2015). Somatic Symptom Disorder. *Am Fam Physician.*, 93(1), 49-54. <https://www.aafp.org/afp/2016/0101/p49.pdf>
- [21] Khan, A. M., Khan, S., Saleem, D. M., Khan, F., Abbas, U., & Siraj S. (2020). Serum vitamin D status in children of bronchial asthma. *Rawal Med J.*, 45, 607-610.
- [22] Kang, Q., Zhang, X., Liu, S., & Huang, F. (2018). Correlation between the vitamin D levels and asthma attacks in children: Evaluation of the effects of combination therapy of atomization inhalation of budesonide, albuterol and vitamin D supplementation on asthmatic patients. *Exp Ther Med.*, 15(1), 727-732. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5436>
- [23] Liu, Y., Zhao, J., Fan, X., & Guo, W. (2019). Dysfunction of Serotonergic and Noradrenergic Systems and Somatic Symptoms in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*, 10, 286. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00286>
- [24] Libuda, L., Timmesfeld, N., Antel, J., Hirtz, R., Bauer, J., Fuhrer, D., ... & Focke, M. (2020). Effect of vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients: results of a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 59(8), 3415-3424. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02176-6>
- [25] Mohapatra, S., Deo, S. J. K., Satapathy, A., & Rath, N. (2014). Somatoform Disorders in Children and Adolescents. *German J Psychiatry*, 17(1), 19-24. <https://doi.org/10.4236/psych.2014.514173>
- [26] Nau, Jr. F., Miller, J., Saravia, J., Ahlert, T., Yu, B., Happel, K. I., Cormier, S. A., & Nichols, C. D. (2015). Serotonin 5-HT₂ receptor activation prevents allergic asthma in a mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 308(2), 191-198. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00138.2013>
- [27] Nuss, P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 165-175. <https://doi.org/10.2147/NDT.S58841>
- [28] Ochoa-de la Paz, L. D., Gullias-Canizo, R., Ruiz-Leyja, E. D. A., Sanchez-Castillo, H., & Parodi J. (2021). The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. *Rev Mex Neurosci.*, 22(2), 67-76.
- [29] Пупа, Л., Лысыця, Ю., Свістільнік, Р., Рімша, С., & Кернычныі, В. (2020). Депрессія в структурі соматоформних расстройств у дітей, її значення, роль серотоніна і триптофану в виникненні цих порушень [Depression in the structure of somatoform disorders in children, its significance, the role of serotonin and tryptophan in the emergence of these disorders]. *Georgian medical news*, 303, 142-148.
- [30] Romeo, B., Choucha, W., Fossati, P., & Rotge, J.-Y. (2018). Meta-analysis of central and peripheral γ -aminobutyric acid levels in patients with unipolar and bipolar depression. *J Psychiatry Neurosci.*, 43(1), 58-66. <https://doi.org/10.1503/>

- jpn.160228
- [31] Sabir, M. S., Haussler, M. R., Mallick, S., Kaneko, I., Lucas, D. A., Haussler, C. A., ... & Jurutka, P. W. (2018). Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes & Nutrition*, 13, 19. [https://doi: 10.1186/s12263-018-0605-7](https://doi.org/10.1186/s12263-018-0605-7)
- [32] Vidotto, L. S., de Carvalho, C. R. F., Harvey, A., & Jones, M. (2019). Dysfunctional breathing: what do we know? *Bras Pneumol.*, 45(1), 20170347. [https://doi: 10.1590/1806-3713/e20170347](https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170347)
- [33] Van Dixhoorn, J., & Duivenvoorden, H. J. (1985). Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res.*, 29(2), 199-206. [https://doi: 10.1016/0022-3999\(85\)90042-x](https://doi.org/10.1016/0022-3999(85)90042-x)
- [34] Wang, Y. M., Tang, C., Che, M., Wang, X., & Li, A. (2017). Prognostic value of vitamin D in patients with pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(9), 2267-2273. [https://doi: 10.4314/tjpr.v16i9.31](https://doi.org/10.4314/tjpr.v16i9.31)
-

PSYCHOEMOTIONAL DISORDERS ASSOCIATED WITH PULMONARY PATHOLOGY IN CHILDREN, THE ROLE OF SEROTONIN, GABA AND VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF THESE DISORDERS

Nevoia M. V.

Annotation. *The present work aims to study psychoemotional disorders and somatoform autonomic dysfunction of the respiratory system in children-patients of the pulmonology department and to understand how serotonin, GABA, and vitamin D metabolism disorders contribute to their onset. The study involved 90 children with bronchial asthma (BA), community-acquired pneumonia, and somatoform autonomic dysfunction of the respiratory system (SADRS) aged 11,6±3,3 years, and 30 healthy children of the control group. The children's depression inventory of M. Kovacs and Spielberger-Khanin was used to diagnose depression and anxiety. ELISA method was used to test blood serum for serotonin and vitamin D, and high-performance liquid chromatography to measure GABA levels. Probability was estimated using the t-test and construction of a 95% confidence interval (CI) for the difference in means, as well as correlation and regression analysis methods. In general, the level of serotonin in patients was lower compared to the control group (95% CI, 0,27 - 0,73 μmol/l, p<0,0001). The lowest level of serotonin was found in patients with BA (95% CI, 0,40 - 0,93 μmol/l, p<0,0001) and SADRS (95% CI, 0,32 - 0,82 μmol/l, p<0,0001) compared to the control group (95% CI, 0,2 - 8,0 ng/ml, p<0,04). Overall, a moderate and inverse correlation between serotonin levels and the severity of depression was found on the M.Kovacs scale where r -0,50 (p<0,0001), a strong and inverse correlation in patients with BA r -0,77 (p<0,022), and a moderate and inverse correlation r -0,55 (p<0,001) in patients with SADRS. A weak and inverse correlation was found between GABA levels and reactive anxiety on the Spielberger-Khanin scale, where r -0,25 (p<0,012) and a moderate and inverse correlation in patients with SADRS, where r -0,42 (p<0,01). Serotonin can play a key role in the development of anxiety and depressive disorders in children with respiratory pathologies. A low level of vitamin D in patients with SADRS may contribute to the development of the pathology. The correlation between the levels of GABA and the severity of reactive anxiety in general and in patients with SADRS, in particular, may suggest the indirect involvement of GABA in the development of anxiety.*

Keywords: *bronchial asthma, pneumonia, somatoform disorders, children, vitamin D, neurotransmitters.*

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-09

УДК: 616.61-006-089-036.1

ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПРИ ПОЄДНАННІ ПУХЛИНИ НИРКИ ТА СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ (КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Слободянюк В. А., Соснін М. Д.

ДУ "Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України" (вул. В. Винниченка, 9а, м. Київ, Україна, 04053),
НУОЗ України ім. П. Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112)

Відповідальний за листування:
e-mail: inurol@amnu.gov.ua

Статтю отримано 13 квітня 2023 р.; прийнято до друку 17 травня 2023 р.

Анотація. Згідно з даними світової літератури, останнім часом збільшується абсолютна кількість хворих із сечокам'яною хворобою, а також із злоякісними пухлинами нирок. Водночас простежується тенденція до збільшення кількості пацієнтів, у яких спостерігається поєднання цих двох серйозних захворювань. Відкритими залишаються багато питань, що пов'язані із взаємозв'язком та взаємозалежністю цих непростих самостійних захворювань, одним із яких є їх лікування. Мета дослідження - визначення тактики лікування хворих із сечокам'яною хворобою в поєднанні з пухлиною нирки. У ДУ "Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України" за період з 2013 р. до 2021 р. був обстежений та пройшов лікування 21 пацієнт із сечокам'яною хворобою та пухлиною нирки. У 61,9% хворих пухлина і конкременти знаходилися іпсилатерально, у 14,3% - контрлатерально, у 14,3% пухлина супроводжувалась розташуванням каменів в обох нирках. У 4,75% пухлина поєднувалась із каменем у верхній третині сечовода з того ж боку і у 4,75% - у нижній третині сечовода з протилежного боку. Тактика лікування таких хворих була різною залежно від багатьох чинників: локалізації пухлини та конкремента, стадії пухлинного процесу, наявності метастазів, клінічних проявів тощо. Одномоментне видалення пухлини нирки і конкремента при їх іпсилатеральному розташуванні проведено у 52,4% пацієнтів. У всіх випадках ми прагнули до виконання органозберігальної операції. У 9,52% хворих спочатку була проведена ЧНЛТ, а вже на другому етапі - видалення пухлини. У 9,52% на першому етапі виконали уретеролітоекстракцію, а потім видалили пухлину нирки. У 71,4% хворих була проведена лапароскопічна резекція нирки з пухлиною, але у 28,6% хворих, на жаль, зберегти орган не вдалось. Отже, варіанти поєднання СКХ та пухлини нирки можуть бути різними, тому в кожному конкретному випадку необхідно застосувати індивідуальну тактику лікування. При нормальному функціональному стані нирки з пухлиною та технічній спроможності необхідно проводити органозберігальні операції.

Ключові слова: пухлина нирки, сечокам'яна хвороба, лапароскопічна резекція нирки, нефректомія, черезшкірна нефролітотрипсія, уретеролітоекстракція, клінічні спостереження.

Вступ

Останнім часом простежується чітка тенденція до неухильного росту кількості хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ). Вона продовжує утримувати одне із провідних місць у структурі урологічних захворювань. Розповсюдженість СКХ у світі складає до 20%, а в деяких країнах навіть і більше [2, 9, 11]. Зросла за останні роки й абсолютна кількість хворих на рак нирки. Нирково-клітинний рак (НКР) займає десяте місце у світі серед найбільш поширених злоякісних новоутворень, а також є найпоширенішим типом раку нирки у дорослих. Його частка складає біля 97% усіх пухлин нирок. Рак нирки в структурі онкологічної захворюваності займає третє місце після раку передміхурової залози та друге - серед причин смертності внаслідок онкоурологічних захворювань [4, 14]. Безумовно, це пов'язано не тільки зі справжнім зростанням захворюваності на цю патологію, а й з якісним покращенням діагностики, запровадженням принципово нових діагностичних апаратів та методик, зростанням середньої тривалості життя в переважній більшості розвинених країн.

Поряд зі збільшенням кількості хворих на СКХ та РН простежується й чітка тенденція до збільшення кількості пацієнтів, у яких діагностується поєднання цих двох серйозних захворювань. Однак треба зауважити, що частка

цих хворих у загальній структурі урологічних захворювань залишається невеликою. Нефролітіаз спостерігається в 0,9-11% хворих із пухлиною нирки [5]. L.M. Sun et al. [15] у своєму дослідженні зазначили, що співвідношення наявності раку нирки серед пацієнтів, що мали в анамнезі СКХ, у 5,13 рази вище, ніж аналогічний показник серед хворих, що не мали конкрементів. Конкремент та пухлина можуть знаходитись у хворих як іпсилатерально, так і контрлатерально.

Розвиток пухлини нирки в пацієнтів із СКХ пов'язують з наявністю інфекційно-запального процесу, що індукується каменем. Інфекція та хронічне запалення сприяють уротеліальній проліферації й розвитку злоякісного новоутворення. Запальні клітини секретують цитокини та хемокіни, що згодом сприяє росту пухлинних клітин і прогресуванню пухлини. У сечі пацієнтів хворих на СКХ виявлено фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, що сприяють росту пухлини та метастазуванню при різних типах раку. Сечові камені можуть індукувати системний онкогенез за рахунок концентрованих канцерогенів та запальних каскадів [12]. Крім того, камінь постійно травмує та подразнює перехідний епітелій миски та чашечок, що сприяє метаплазії перехідного епітелію в багаточаровий плесканий, який утворює основу для

розвитку пухлини. Водночас згустки крові та некротичні тканини, що утворюються під час розпаду пухлини нирки, також можуть стати ядром для утворення каменя в нирці. Чим довша тривалість впливу конкрементів, тим вищий ризик розвитку раку [3].

Як вважають деякі науковці, нирково-клітинний рак виникає з епітелію проксимальних ниркових каналців. Розвиток НКР відбувається внаслідок інактивації гена VHL (von Hippel Lindau), що викликана соматичними мутаціями, алельними делеціями, метилуванням. Ген інактивується у 75% розвитку захворювання [1]. Інактивація гена VHL відбувається на тлі хронічного запалення в нирковій паренхімі. Запальний процес запускає каскад реакцій, у результаті яких серед епітеліальних клітин з'являються субклони з різними наборами хромосом, що свідчить про накопичення в пухлині генетичних порушень та підсилення її генетичної нестабільності [10]. На тлі хронічного запального процесу знижується активність диференційованих епітеліальних клітин, відбувається посилення їхньої проліферації. Ці процеси стають причиною виникнення клітинного атипізму та розвитку злоякісного новоутворення [6]. Також треба зазначити, що проксимальні каналці знаходяться на межі гіпоксичного стану, тому навіть помірне зниження ниркового кровотоку сприяє наростанню гіпоксії в цій ділянці, що в свою чергу призводить до пошкодження клітин каналців та інтерстицію, а також синтезу цитокінів та міжклітинного матриксу. Присутність конкремента призводить до порушення мікроциркуляції з розвитком локальної ішемії, що запускає цілий каскад гемодинамічних та запальних змін. Ішемічні зміни можуть відбуватися як при вазоконстрикції судин (за рахунок збільшення вмісту ангіотензину-II, ендотеліну-1 або зменшення вмісту NO), так і при структурних змінах, що порушують нормальний кровотік у нирці. Важливим регулятором ангіогенезу є фактор росту ендотелію судин - мультифункціональний цитокін, що сприяє проліферації та міграції ендотеліальних клітин і, на відміну від усіх інших факторів росту, є мітогеном в основному стосовно ендотеліальних клітин. Він активує урокіназу та колагеназу, що веде до лізису ендотеліального матриксу та підвищення здатності ендотеліальних клітин до міграції, а пухлинних - до інвазії та метастазування [7].

Надзвичайно важливим з одного боку, а також складним з іншого є визначення тактики лікування таких хворих. Аналіз світової та вітчизняної літератури свідчить про незначну кількість на сьогодні публікацій щодо діагностично-лікувальної тактики пацієнтів, які страждають на СКХ та різні морфологічні форми раку нирки [8, 13]. Упровадження нових та постійне вдосконалення вже наявних в арсеналі уролога діагностичних та лікувальних методів, а саме: комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, 3D-моделювання патологічного процесу, ендоскопічних та робот-асистованих методик, ендоскопічних технологій; переваги на користь малоінвазивних методів лікування сприяють перегляду підходів до лікування урологічних захворювань, зокрема й хворих, у яких

поєднуються СКХ та пухлина нирки. Вибір методу лікування цієї непростої категорії хворих залежить від багатьох чинників, а саме: відповідних клінічних проявів, мають значення розміри пухлини та каменя, їхнє розташування, функціональний стан нирок, наявність супутніх хронічних захворювань тощо. Ураження іпсилатеральної та контрлатеральної нирки іншим поєднанням, але безсимптомним захворюванням нерідко залишається невиявленим, оскільки основна увага лікаря акцентована на захворюванні з активними проявами. Невчасна діагностика супутнього безсимптомного захворювання може призводити до розвитку ускладнень СКХ в післяопераційному періоді чи прогресування пухлинного процесу та виявлення його на більш пізній стадії, що, безумовно, погіршить прогноз.

Метою нашого дослідження є визначення тактики лікування хворих на рак нирки в поєднанні з сечокам'яною хворобою.

Матеріали та методи

У ДУ "Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України" за період з 2013 р. до 2021 р. був обстежений та пройшов лікування 21 пацієнт із сечокам'яною хворобою в поєднанні з пухлиною нирки. Під час дослідження хворих були дотримані правила та нормативні документи міжнародних і вітчизняних протоколів з біоетики, отримано інформаційні згоди пацієнтів, що були зафіксовані в історії хвороби.

У 13 (61,9%) хворих пухлина нирки і конкременти знаходилися іпсилатерально, у трьох (14,3%) - контрлатерально, у трьох (14,3%) пацієнтів пухлина супроводжувалася розташуванням каменів в обох нирках. В одного (4,75%) хворого пухлина нирки поєднувалася із каменем у верхній третині сечовода з того ж боку і в одного (4,75%) камінь знаходився у нижній третині сечовода з протилежного боку. Вік пацієнтів - від 48 до 77 років. Усім пацієнтам проведені загальноклінічні та біохімічні аналізи крові та сечі, УЗД органів черевної порожнини, МСКТ.

Наукова робота виконана як ініціативна, була проведена на базі ДУ "Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України".

Результати. Обговорення

Тактика лікування хворих була різною залежно від локалізації та стадії пухлини нирки, наявності чи відсутності метастазів, місцезнаходження каменя, його величини, відповідних клінічних проявів, наявності супутніх захворювань тощо. У наших пацієнтів мали місце цукровий діабет (2), доброякісна гіперплазія передміхурової залози (1), рак передміхурової залози (1), ішемічна хвороба серця (2), гіпертонічна хвороба (2). Двом хворим, у яких камінь був розташований контрлатерально, спочатку виконали видалення конкремента методом чресшкірної нефролітотрипсії (ЧНЛТ), одному пацієнту з каменем нижньої третини сечовода з протилежного від пухлини боку спочатку виконали уретеролітоекстракцію.

Щодо видалення пухлини, то у всіх випадках ми прагнули до виконання органозберігальної операції. 15 хворим (71,4%) була проведена лапароскопічна резекція нирки з пухлиною, але 6 (28,6%) пацієнтам, на жаль, зберегти орган не вдалося, п'ятьом із них проведена лапароскопічна нефректомія, одному - трансабдомінальна радикальна нефректомія. Одномоментне видалення каменя та пухлини при іпсилатеральному їх розташуванні виконано 11 (52,4%) хворим. Отже, більшості пацієнтів була виконана органозберігальна операція.

Наводимо кілька клінічних спостережень.

Пацієнтка В., 64 роки. Заключний клінічний діагноз: рак правої нирки pT1aN0M0, стадія 1, G1, клінічна група 3. Сечокам'яна хвороба. Коралоподібний конкремент лівої нирки. Хронічний пієлонефрит у стадії ремісії. ХНН - 0.

Госпіталізована 28.09.2020 р. зі скаргам на біль у поперековій ділянці зліва. Хворіє протягом року. У зв'язку з посиленням болю звернулася у клініку для обстеження та лікування. Загальний стан хворої задовільний. Гемодинамічні показники стабільні. АТ - 130/80 мм рт. ст., пульс - 75 уд/хв., ритмічний. Загальний аналіз крові без патологічних змін. Аналіз сечі: питома вага - 1005, білок - 0,432 г/л, еритроцити - 6-8 у полі зору, лейкоцити - 2-3 у полі зору. Креатинін - 67 мкмоль/л, сечовина - 4,8 ммоль/л. Симптом Пастернацького позитивний. МСКТ. У паренхімі верхнього сегмента правої нирки (на межі із заднім сегментом) визначається округле утворення - максимальний розмір 41 мм. Утворення розповсюджується на всю товщу паренхіми, злегка виступає за контур нирки. В артеріальну фазу контрастування утворення інтенсивно накопичує контраст, надалі відзначається швидке його вимивання. Розміри нирки не змінені. У місці лівої нирки визначається конкремент неправильної форми, розмірами 29x29x11 мм. Чашечки верхньої групи лівої нирки розширені до 15 мм, у просвіті однієї з чашечок знаходиться конкремент розмірами 2 мм. Екскреторна функція нирок не порушена, обидва сечоводи на всьому протязі без ознак патологічних змін. Лімфатичні вузли черевної порожнини та заочеревинного простору не збільшені. Заключення: КТ - ознаки неопроліферативного процесу правої нирки. Конкременти лівої нирки.

На клінічному розборі, враховуючи дані обстеження пацієнтки, постійний біль у лівій поперековій ділянці, наявність коралоподібного конкремента, було вирішено провести лікування у два етапи. На першому видалити камені з лівої нирки методом ЧНЛТ, на другому виконати лапароскопічну резекцію правої нирки з пухлиною. 29.09.2020 р. виконана черезшкірна нефролітотрипсія зліва. 08.10.2020 р. проведена лапароскопічна резекція правої нирки з пухлиною. У верхньому полюсі правої нирки по передній поверхні є утворення розміром 4 см. Утворення видалено в межах здорових тканин. Макропрепарат направлений на гістологічне дослідження. Патологістологічний висновок: світлоклітинна нирково-клітинна карцинома солідної будови pT1. Обидві операції пройшли успішно. Післяопераційний період пройшов без

ускладнень. 13.10.2020 р. пацієнтка виписана в задовільному стані. Вона отримала необхідні рекомендації. Спостереження за станом здоров'я пацієнтки показало, що через рік після операції рецидиву пухлини не виявлено, конкрементів немає. Нагляд продовжуємо.

Пацієнт Б., 58 років. Заключний клінічний діагноз: рак лівої нирки pT1aN0M0, стадія 1, G1, клінічна група 3. Сечокам'яна хвороба. Конкремент нижньої третини правого сечовода. Госпіталізований 01.06.2017 р. зі скаргами на дискомфорт та періодичний біль у поперековій ділянці справа. Вважає себе хворим з 2017 р., коли вперше виникли зазначені скарги. За місцем проживання була проведена дистанційна ударно - хвильова літотрипсія (ДУХЛ), але, зі слів пацієнта, конкременти не відходили. 31.05.2017 р. на МСКТ виявлені такі зміни. Права нирка розташована типово, звичайних розмірів. Товщина паренхіми не змінена. У верхньому сегменті визначається кістозної щільності утворення до 1,1 см. Порожнинна система не розширена. Сечовід розширений до рівня нижньої третини, де визначається конкремент розмірами 0,6x0,9x0,4 см. Ліва нирка розташована типово, звичайних розмірів. Товщина паренхіми не змінена. У верхньому сегменті визначається кістозної щільності утворення до 1,2 см. У нижньому сегменті по передньому контуру визначається багатовузлове утворення, що містить кальцинати розмірами до 2,6x2,6x3,0 см, інтенсивно неоднорідно нагромаджує контрастну речовину. Порожнинна система не розширена, у нижній групі чашечок конкременти розмірами 0,3 см. Сечовід не розширений, каменів не містить. Заключення: Пухлина лівої нирки. Конкремент нижньої третини правого сечовода.

Пацієнт був госпіталізований для дообстеження і проведення лікування. Стан його задовільний. Гемодинаміка стабільна. АТ - 110/80 мм рт. ст., пульс - 72 уд/хв. Тони серця ритмічні. Загальний аналіз крові без патологічних змін. Загальний аналіз сечі: питома вага - 1020. Лейкоцити - поодинокі. Креатинін - 91 мкмоль/л, сечовина - 4,9 ммоль/л. Враховуючи скарги пацієнта, результати огляду, лабораторні дослідження, дані МСКТ, на клінічному розборі було вирішено провести поетапне лікування: спочатку провести уретеролітоекстракцію справа, а потім - лапароскопічну резекцію лівої нирки з пухлиною. 07.06.2017 р. проведено уретеролітоекстракцію каменя правого сечовода, а 13.06.2017 р. виконана лапароскопічна резекція лівої нирки з пухлиною. Під час ревізії органів черевної порожнини метастазів не виявлено. По передній поверхні середнього сегмента візуалізується пухлина розміром 2,5x3 см. Виконано резекцію нирки з пухлиною до здорових тканин. Макропрепарат направлений на гістологічне дослідження. Патологістологічний висновок: світлоклітинна нирково-клітинна карцинома тубулярної будови, pT1a. Післяопераційний період пройшов без ускладнень. 19.06.2017 р. пацієнт виписаний в задовільному стані. Йому надані відповідні рекомендації. Уже чотири роки він знаходиться під динамічним лікарським наглядом за його здоров'ям як за місцем

проживання, так і в клініці ДУ "Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України". Рецидиву пухлини не виявлено, скарг не висловлює.

Пацієнт К., 48 років. Заключний клінічний діагноз: рак лівої нирки pT3aN0M0, стадія 2, G3, клінічна група 5. Сечокам'яна хвороба. Коралоподібний конкремент лівої нирки. Пацієнт був госпіталізований у клініку 12.07.2019 р. зі скаргами на періодичну появу домішки крові у сечі. Загальний стан задовільний. Гемодинаміка стабільна. АТ - 130/80 мм рт. ст., пульс 62 уд/хв. У загальному аналізі крові патологічних змін немає. Загальний аналіз сечі: питома вага - 1010, лейкоцити - 1-2 у полі зору, еритроцити - 1-3 у полі зору, не змінені. Креатинін - 125,0 мкмоль/л, сечовина - 9,4 ммоль/л. МСКТ. Права нирка розташована на рівні L2 - L4 хребців, розміри - 72,5x74,6x141 мм, товщина паренхіми не змінена, кортикострукулярна диференціація збережена, має бугристий контур. Додаткових утворень не виявлено. Порожнинна система не розширена, конкременти не візуалізуються. Екскреторно-евакуаторні функції не порушені. Судинна ніжка нирки не змінена. Сечовід не розширений, конкрементів не містить. Ліва нирка розташована на рівні L2 - L5 хребців, розміри 70x78x145,5 мм, паренхіма на рівні верхнього й частково середнього сегментів до 13-16 мм, кортикострукулярна диференціація простежується; у паренхімі середнього та нижнього сегментів, деформуючи передньолатеральний і задній контури, визначається вузлове об'ємне утворення з нечіткими контурами, умовні розміри 83,5x84x66 мм, неоднорідної структури й щільності, нерівномірно накопичує КР. Порожнинна система на рівні середньої та нижньої груп чашечок залучена в процес. Перифокально коралоподібному конкременту (розміри 33x41x65 мм), що тотально заповнює миску та блокує мисково-сечовідний сегмент, чашечки, на рівні середньої та нижньої групи чашечок визначається нечіткість зовнішнього та внутрішнього контурів порожнинної системи, верхня група чашечок різко розширена. У паренхімі нижнього полюса візуалізуються осередки з ділянками звапніння по периметру (18x13 мм, 23,7x19,7 мм). Екскреторно-евакуаторна функція - через одну годину після введення сліди КР визначаються у верхівках пірамідок верхнього сегмента. Судинна ніжка нирки не змінена, визначається дефект контрастування ниркової вени на рівні воріт, протяжністю до 9,8 мм, без ознак залучення нижньої порожнистої вени. На рівні судинної ніжки візуалізуються парааортальні лімфатичні вузли розміром від 5 мм до 18x13,7 мм, міжаортокавальні - до 13x9 мм. Паранефральна клітковина, листки фасції Герота ущільнені, визначаються покручені судинні колатералі. Сечовід - від кордону середньої і нижньої третини у просвіті визначається м'якотканинний компонент. Діаметр сечовода на цьому рівні - 11 мм, довжина до 45 мм, накопичує КР, перифокально, на тлі ущільненої клітковини, визначаються дрібні лімфатичні вузли до 3-4 мм, конкременти відсутні. Заключення: Пухлина лівої нирки. Пухлина лівого сечовода. Коралоподібний конкремент лівої нирки.

Під час обговорення на клінічному розборі плану лікування хворого було ухвалено таке рішення. Враховуючи зміни у лівому сечоводі (дані МСКТ), є підозра на рак лівого сечовода. Вирішено провести уретероскопію зліва. 16.07.2019 р. проведена уретероскопія. Лівий сечовід прохідний на всьому протязі. Уздовж сечовода утворень не визначено. Через п'ять днів на клінічному розборі стану хворого, враховуючи суттєві зміни у лівій нирці, за даними КТ, наявність великого коралоподібного каменя, що тотально виповнює миску і блокує мисково-сечовідний сегмент, вирішено провести лапароскопічну радикальну нефректомію зліва. 22.07.2019 р. ця операція була проведена. Під час ревізії органів черевної порожнини метастазів не виявлено. Визначена значно збільшена у розмірах ліва нирка. Виділені гострим та тупим шляхами ниркові судини (артерія та вена). У вені визначено пухлинний тромб, що не впадає в нижню порожнисту вену. Артерія та вена кліповані та пересічені, кліпси накладені нижче пухлинного тромбу. Нирка видалена через додатковий розріз у параумбілікальній ділянці. Видалена нирка з паранефральною клітковиною направлена на гістологічне дослідження. Висновок патологоанатома: світлоклітинна нирково-клітинна карцинома солідної будови pT3a. Післяопераційний період пройшов без ускладнень. 26.07.2019 р. у задовільному стані пацієнт виписаний, отримав необхідні рекомендації. За два роки нагляду за пацієнтом після операції нирка, що залишилася, функціонує нормально. Динамічний нагляд продовжується.

Пацієнт М., 71 рік. Заключний клінічний діагноз: рак правої нирки pT1aN0M0, стадія 1, G1, клінічна група 3. Рак передміхурової залози pT2bN0M0, стадія 2, G2, клінічна група 2. Сечокам'яна хвороба. Камені обох нирок. Хронічний калькульозний пієлонефрит у стадії ремісії.

Був госпіталізований 19.09.2017 р. у ДУ "Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України" із скаргами на періодичний біль у правій поперековій ділянці, слабкий струмінь сечі. Обстежився за місцем проживання, госпіталізований на дообстеження й лікування. Загальний стан пацієнта задовільний. Гемодинаміка стабільна. АТ - 130/80 мм рт. ст., пульс - 62 уд/хв. Симптом Пастернацького негативний. Показники загального аналізу крові без патологічних змін. Аналіз сечі: питома вага - 1010, лейкоцити - 2-3 у полі зору, еритроцити - 4-6 у полі зору. Креатинін крові - 65 мкмоль/л, сечовина - 7,2 ммоль/л. МСКТ. Нирки нормальних розмірів. Контури чіткі. У проєкції верхньої чашечки лівої нирки визначається конкремент овоїдної форми, з нерівними контурами, розмірами 13x10x10 мм. У проєкції середньої чашечки лівої нирки визначається конкремент неправильної форми, з нерівними контурами, розмірами 6x5x4 мм. У проєкції нижньої чашечки визначається конкремент овоїдної форми, з нерівними контурами, розмірами 3x3x2 мм. У проєкції нижньої чашечки правої нирки визначається конкремент неправильної форми, з нерівними контурами, розмірами 4x3x3 мм. У нижній третині паренхіми

визначається об'ємне утворення сферичної форми, діаметром до 33 мм, неоднорідної щільності, нерівномірно й активно накопичує КР. Оточуюча клітковина інфільтрована. Відзначається розширення чашечно - мискової системи правої нирки з розширенням сечовода до 14 мм. Нирка виділяє контраст зі значною затримкою. Передміхурова залоза. Розміри: поперечний - 81 мм, передньозадній - 70 мм, верхньонижній - 73 мм. Залоза неоднорідної щільності, без зонального розподілу, контур її чіткий, рівний. Нерівномірно накопичує контрастну речовину. Заключення: Пухлина правої нирки. Двобічний нефролітаз. Гіперплазія передміхурової залози. УЗД. Чашечно-мискова система правої нирки не розширена. Передміхурова залоза: форма овалу, асиметрична, значно ущільнена капсула, периферична зона ущільнена, потоншена. У проєкції капсули кальцирати 0,8, 0,9 см. Має місце гіперплазія перехідного сегмента у вигляді вузлів: справа - 4,74 см, зліва - 4,25 см. Розміри - 8,0x5,95x7,95, об'єм - 198,1 см³. Заключення: Гіперплазія передміхурової залози.

Простатспецифічний антиген, загальний - 13,120 нг/мл; простатспецифічний антиген, вільний - 2,480 нг/мл; індекс вільного ПСА - 18,9%; раково-ембріональний антиген - 1,1 нг/мл.

Після проведеного клінічного обстеження під час клінічного розбору було рекомендовано провести таке лікування - враховуючи суттєві зміни у передміхуровій залозі, було вирішено провести мультифокальну біопсію передміхурової залози під УЗ контролем. 21.09.2017 р. проведена трансректальна мультифокальна біопсія простати (12 фрагментів). Патологістологічний висновок: аденокарцинома передміхурової залози рТ2b. На наступному етапі лікування вирішили провести лапароскопічну резекцію правої нирки з пухлиною й одночасне видалення каменя правої нирки. 27.09.2017 р. проведена вищезгадана операція. Під час ревізії органів черевної порожнини метастазів не виявлено. У нижньому полюсі по передній поверхні візуалізується пухлина розміром 5,0x4,0 см. З незначними технічними труднощами виконано резекцію пухлини до здорових тканин і видалення каменя. Макропрепарат направлений на гістологічне дослідження. Висновок патологоанатома: папілярна нирково-клітинна карцинома рТ1а.

Післяопераційний період пройшов без ускладнень. У задовільному стані пацієнт виписаний 02.10.2017 р. Отримав відповідні рекомендації. Рекомендовано подальше лікування. Через місяць пацієнту проведена в ДУ "Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України" лапароскопічна радикальна простатектомія, а ще через місяць методом ЧНЛТ видалені конкременти лівої нирки. Динамічне спостереження за станом здоров'я пацієнта протягом майже чотирьох років не виявило рецидиву пухлин нирки та передміхурової залози й утворення каменів.

Пацієнтка З., 60 років. Заключний діагноз: рак лівої нирки рТ1bN0M0, стадія 1, G1, клінічна група 3. Сечокам-

'яна хвороба. Камені обох нирок. Стент правої нирки.

Госпіталізована 04.02.2019 р. у ДУ "Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України" зі скаргами на біль у правій поперековій ділянці. З анамнезу відомо, що у 1988 р. у хворої за місцем проживання був виявлений камінь у правому сечоводі, але від оперативного втручання вона відмовилася. На початку 2018 р. під час проведення УЗД нирок був виявлений гідронефроз справа та утворення в лівій нирці. Провели дообстеження. КТ: розміри правої нирки - 118x75 мм, ниркова паренхіма різко стоншена. Порожнинна система правої нирки різко розширена, чашечки - 33 мм, миска - 56 мм, у середній і нижній групі чашечок конкременти до 4 мм. У мисці пристінково визначається конкремент 6 мм. У середній третині сечовода - конкремент до 8 мм. У верхній третині сечовід розширений до 17 мм. Розміри лівої нирки - 113x60 мм, ширина ниркової паренхіми - 18-21 мм. Порожнинна система лівої нирки і лівий сечовід не розширені. У нижній групі чашечок конкремент до 12 мм. У нижньому сегменті нирки визначається об'ємне васкуляризоване утворення до 39x35x41 мм, активно накопичує КР. Утворення контактено прилягає до чашечок нижньої групи, контури їх нечіткі. Визначаються заочеревинні лімфовузли - 8 мм, клубові - до 7 мм. Заключення: пухлина лівої нирки. Камінь правого сечовода. Конкременти обох нирок.

За місцем проживання в різні терміни були виконані такі втручання. Уретероскопія справа. Контактна уретеролітотрипсія справа. Перкутанна нефролітолапаксія справа. Стентування правої нирки.

Для подальшого лікування була направлена у ДУ "Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України". Загальний стан задовільний, гемодинаміка стабільна, АТ - 120/80 мм рт. ст., пульс - 62 уд/хв. Симптом Пастернацького негативний. Загальний аналіз крові нормальний. Аналіз сечі - питома вага - 1012, білок - 0,1%, лейкоцити - 4-5 у полі зору, креатинін - 83 мкмоль/л, сечовина - 3,8 ммоль/л.

На клінічному розборі було вирішено провести лапароскопічну резекцію лівої нирки з пухлиною та пієлолітотомію. 06.02.2019 р. проведена вищезазначена операція. Під час ревізії органів черевної порожнини метастазів не виявлено. Визначається множинна жирова клітковина та множинні спайки. Останні розсічені за допомогою ультразвукових ножиць. Із значними технічними труднощами виконано резекцію пухлини до здорових тканин та проведено пієлолітотомію. Макропрепарат направлений на гістологію. Висновок патологоанатома: світлоклітинна нирково-клітинна карцинома солідно-тубулярної будови рТ1b. Післяопераційний період пройшов без ускладнень і 11.02.2019 р. пацієнтка виписана, їй надані необхідні рекомендації. За два роки після операції рецидиву пухлини немає, конкременти не візуалізуються. Спостереження за станом її здоров'я продовжується.

Під час лікування хворих із поєднаною патологією - злюякісна пухлина нирки та сечокам'яна хвороба, які зна-

ходились у ДУ "Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України", ми використовували різні комбінації методів лікування. Це свідчить про те, що підхід до лікування таких двох серйозних патологій в одного хворого має бути суто індивідуальним, обов'язково треба враховувати різні фактори, а саме: розташування пухлини, стадію пухлинного процесу, наявність метастазів, розміри та кількість конкрементів, їхнє місцезнаходження, розташування пухлини і каменя (іпсилатерально чи контрлатеральне), функціональний стан нирок, вік пацієнта, супутні захворювання. Вкрай важливо в кожному конкретному випадку визначити характер, послідовність втручання, найбільш ефективну тактику лікування. На кожному клінічному розборі щодо визначення лікування конкретного пацієнта обов'язково враховувалися усі зазначені вище чинники, результати клінічного обстеження, його стан, а також визначалися такі важливі питання: чи можливе одномоментне видалення пухлини й конкремента, чи необхідно провести поетапне лікування (при цьому обговорювали послідовність оперативних втручань, час, який має пройти між ними), доступ, метод найбільш ефективного лікування. Слід зазначити, що навіть після такого детального аналізу всіх моментів під час операції тактика може змінитися. Так, у двох хворих пухлина була розташована, згідно з даними МСКТ, у нижньому сегменті нирки і в нижній групі чашечок знаходилися камені до 12 мм. Пухлина прилягала до чашечок нижньої групи. В одному випадку вдалося провести одночасно лапароскопічну резекцію нирки з пухлиною та калікотомію, а в іншому - ні (пухлина, як виявилось на операції, локалізувалася не в місці нижньої групи чашечок та кровопостачалася великою кількістю судин і технічно виконати калікотомію було неможливо). Безумовно, що в першому випадку одночасна лапароскопічна резекція нирки з пухлиною та калікотомія позбавили хвору і від пухлини, і від конкремента, дозволили зберегти орган, попередили можливі ускладнення (міграцію каменя в післяопераційному періоді, можливе повторне хірургічне втручання).

Щодо етапності виконання хірургічного втручання, то за наявності проявів клінічних симптомів СКХ, як правило, на першому етапі з метою профілактики можливих ускладнень, обумовлених каменем нирки, видаляли конкремент. Використовували метод черезшкірної нефролітотрипсії (ЧНЛТ), який є вискоєфективним, мінімально інвазивним методом видалення великих та коралоподібних каменів, завдяки якому досягається можливість максимального видалення конкрементів, практично відсутній ризик післяопераційного блоку нирки фрагментами каменя, досягається мінімальна травматизація паренхіми нирки. Треба також зауважити, якщо заплановано на першому етапі видалення каменя, це потрібно виконувати в найкоротший термін, оскільки збільшення часу пов'язане з ризиком прогресування пухлинного процесу. У разі знаходження з одного боку і пухлини, і каменя одночасно видаляли і пухлину, і конкремент.

Основним принципом тактики лікування цих непрос-

тих хворих було прагнення до виконання, якщо дозволяв функціональний стан нирки, у якій знаходилася пухлина, органозберігальної операції. При видаленні пухлини нирки в більшості хворих була виконана лапароскопічна резекція нирки з пухлиною, але, на жаль, п'ятьом хворим була проведена лапароскопічна нефректомія, а одному пацієнту нефректомія проведена відкритим способом. Невеликий наш досвід лікування хворих на СКХ у поєднанні із злоякісною пухлиною нирки дозволяє зробити висновок, що, безумовно, перевагу, якщо дозволяють перераховані вище чинники, слід надавати органозберігальній операції, адже видалення конкрементів не позбавляє, на жаль, хворого від СКХ, тому існує загроза повторного утворення каменя, не виключається й розвиток хронічного пієлонефриту та хронічної хвороби нирок. Усе сказане свідчить про те, що наявність у хворого пухлини нирки та СКХ робить доцільним, якщо дозволяє функціональний стан нирок та технічна спроможність, виконання органозберігальної операції навіть при здоровій контрлатеральній нирці.

Рання діагностика поєднаної патології у цих хворих має велике практичне значення, оскільки дає можливість провести більш ефективну тактику лікування. Наші пацієнти звертались за допомогою на ранній стадії розвитку пухлини і саме це дозволило більшості хворих провести лапароскопічну резекцію нирки з пухлиною та зберегти орган. Динамічне спостереження за станом здоров'я пацієнтів у післяопераційному періоді протягом кількох років (від одного року до чотирьох) не виявило в жодного з них рецидиву пухлини та утворення нових конкрементів.

Отже, впровадження в повсякденну практику сучасних методів діагностики і малоінвазивних та ефективних методів лікування урологічних захворювань дає можливість при поєднанні у хворого злоякісної пухлини нирки та сечокам'яної хвороби застосовувати хірургічні втручання, що дозволяють позбавити пацієнта як від пухлини, так і від конкрементів, а також зберегти нирку.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Питання поєднання в одного хворого двох таких серйозних патологій, як рак нирки та сечокам'яна хвороба, є надзвичайно актуальним.

2. Варіанти поєднання СКХ і пухлини нирки можуть бути різними, тому в кожному конкретному випадку застосовується індивідуальна тактика лікування (вибір того методу, який в цій ситуації є найбільш ефективним і безпечним).

3. У хворих на рак нирки і СКХ при нормальному функціональному стані нирки з пухлиною та технічній спроможності необхідно проводити органозберігальну операцію.

4. При однобічному розташуванні пухлини нирки й каменя лапароскопічна органозберігальна операція дозволяє позбавити хворого за одне хірургічне втручання як від пухлини, так і від конкремента.

5. Лапароскопічний доступ не тільки забезпечує суттєве скорочення реабілітаційного періоду, але й, що важ-

ливо, усуває можливість масивної травми тканин.

6. Лапароскопічна резекція нирки з пухлиною, як показали наші динамічні спостереження за пацієнтами в післяопераційному періоді, забезпечує гарні онкологічні результати.

7. Оскільки між такими самостійними захворюваннями як сечокам'яна хвороба та рак нирки існує певна залежність, лікар при зверненні пацієнта із симптомами СКХ повинен провести необхідне клінічне обстеження щодо можливого виявлення у нього пухлини нирки вже на ранній стадії розвитку.

Порушена тема становить, безумовно, науково-практичний інтерес, оскільки є багато не вивчених повністю суттєвих питань. Це і ризики виникнення такого поєднання, і причинно-наслідкові зв'язки між цими самостійними захворюваннями, і механізми розвитку. Також немає чіткого визначення раціональної та найбільш ефективної тактики лікування цієї категорії хворих. Усе це зумовлює необхідність подальшого вивчення цієї важливої проблеми, тим більше, що спостерігається тенденція до зростання кількості пацієнтів із поєднанням таких двох серйозних і непростих захворювань.

Список посилань - References

- [1] Arpanovich, N. V., Peters, M. V., Korotaeva, A. A., Arpanovich, P. V., Markova, A. S., Kamolov, B. Sh., ... & Karpuhin A. V. (2016). Молекулярно-генетическая диагностика светлоклеточного почечно-клеточного рака [Molecular genetic diagnosis of clear cell renal cell carcinoma]. *Онкоурология - Oncourology*, 12(4), 16-21.
- [2] Apolikhin, O. I., Sivkov, A. V., Moskaleva, N. G., Beshliev, D. A., Solntseva, T. V., & Komarova, V. A. (2014). Анализ урологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.) по данным официальной статистики [Analysis of urological morbidity and mortality in the Russian Federation over a ten-year period (2002-2012) according to official statistics]. *Экспериментальная и клиническая урология - Experimental and clinical urology*, 2, 4-12.
- [3] Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C., O'Corragain, O. A., Edmonds, P. J., Ungprasert, P., Kittanamongkolchai, W., & Erickson, S. B. (2015). The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJ Med.* 108(3), 205-212. doi: 10.1093/qjmed/hcu195
- [4] Chinello, C., L'imperio, V., & Stella, M. (2016). The proteomic landscape of renal tumors. *Expert Rev Proteomics*, 13(12), 1103-1120.
- [5] Chung, S. D., Liu, S. P., Lin, & H. C. (2013). A population-based study on the association between urinary calculi and kidney cancer. *Can Urol Assoc.*, 7(11-12), 716-721. doi: 10.5489/auaj.366
- [6] Eruslanov, E., Stoffs, T., & Kim, W. J. (2013). Expansion of inflammatory CCR8 myeloid cells in patients with renal and urothelial carcinomas. *Clin Cancer Res.*, 19(7), 1670-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2091
- [7] Gasanov, M. Z., Batyushin, M. M., Terentiev, V. P., Tsvetkov, D. S., & Pasechnik, D. G. (2012). Молекулярные аспекты патогенеза рака почки [Molecular aspects of the pathogenesis of kidney cancer]. *Фундаментальные исследования - Basic Research*, 12, 244-49.
- [8] Laryngakis, N. A., & Guzzo, T. J. (2012). Tumor enucleation for small renal masses. *Curr Opin Urol.*, 22(5), 365-71. doi: 10.1097/MOU.0b013e3283551f84
- [9] Najeeb, Q., Masood, I., Bhaskar, N., Kaur, H., Singh, J., Pandey, R., ... & Mahajan, R. (2013). Effect of BMI and urinary pH on urolithiasis and its composition. *Saudi J Kidney Dis Transpl.*, 24(1), 60-66. doi: 10.4103/1319-2442.106243
- [10] Rini, B. I., Campbell, S. C., & Escudier, B. (2009). Renal cell carcinoma. *The Lancet*, 373(9669), 1119-132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60229-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60229-4)
- [11] Scales, C. D., Smith, A. C., Hanley, J. M., & Saigal, C. S. (2012). Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur. Urol.*, 62(1), 160-165. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052
- [12] Shih, C. J., Chen, Y. T., Ou, S. M., Yang, W. C., Chen, T. J., & Tarng, D. C. (2014). Urinary calculi and risk of cancer: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*, 93(29), 342-353. doi: 10.1097/MD.0000000000000342
- [13] Shpot, E. V., & Pshikhachev, A. M. (2016). Принципы хирургического лечения больных опухолью почки в сочетании с камнем противоположной стороны [Principles of surgical treatment of patients with kidney tumor in combination with a stone of the opposite side]. *Урология - Urology*, 6, 76-83.
- [14] Solarek, W., Czarnicka, A. M., & Escudier, B. (2015). Insulin and IGFs in renal cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*, 22(15), 253-264. doi: 10.1530/ERC-15-0135
- [15] Sun, L. M., Lin, C. L., Chang, Y. J., Liang, J. A., Liu, S. H., Sung, F. C., & Kao, C. H. (2013). Urinary tract stone raises subsequent risk for urinary tract cancer: a population-based cohort study. *BJU Int.*, 112(8), 1150-1155. doi: 10.1111/bju.12402

TREATMENT TACTICS FOR PATIENTS WITH COMBINED KIDNEY TUMOR AND UROLITHIASIS (CLINICAL CASES)

Slobodyanyuk V. A., Sosnin M. D.

Annotation. Global medical literature shows an ever-increasing number of patients suffering from urolithiasis and malignant kidney tumors. The number of patients suffering from both conditions also seems to be on the rise. Correlation and interdependence, as well as the preferable course of treatment for these diseases, remain uncertain. The present study aims to map out treatment strategies for patients presenting with both urolithiasis and kidney tumor. In 2013- 2021 21 patients with urolithiasis and kidney tumor were examined and treated in the SI "Acad. O.F. Vozianov Institute of Urology NAMS of Ukraine". In 61.9% of cases a tumor and calculi were located unilaterally, in 14.3% contralaterally, and in other 14.3% tumor was comorbid with bilateral urolithiasis. 4.75% of patients had a tumor combined with a stone in the upper third of the ureter on the same side, and 4.75% - in the lower third of the ureter on the opposite side. Depending on the localization of a tumor and a stone, the stage of the oncological process, the presence of metastases, clinical manifestations, etc, different treatment tactics have been employed. Simultaneous removal of a kidney tumor and a stone in case of their ipsilateral location was performed in 52.4% of patients. We prioritized organ-sparing surgery in all cases. 9.52% of patients underwent PNLT before the tumor removal. In 9.52% of patients ureterolith removal was followed by kidney tumor removal. 71.4% of patients underwent successful laparoscopic resection of a tumorous kidney, but in 28.6% of patients, attempts to save the organ failed. So, types of combinations of urolithiasis and kidney tumor can be different, hence, it is necessary to apply individual treatment tactics in each case. If the functional state of a tumorous kidney and technical capacity allow it, organ-sparing surgery is highly advisable.

Key words: kidney tumor, urolithiasis, laparoscopic kidney resection, nephrectomy, percutaneous nephrolithotripsy, ureterolithoextraction, clinical cases.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-10

УДК: 616-073.056; 616-005

БІОФІЗИЧНІ ПОКАЗНИКИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА, МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ТА РОТОВОЇ РІДИНИ У ХВОРИХ НА ЧЕРВОНИЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ

Поліщук О. О.¹, Скиба В. Я.²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

²Державна установа "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України" (вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, 65026)

Відповідальний за листування:
e-mail: polischuk07@ukr.net

Статтю отримано 05 квітня 2023 р.; прийнято до друку 09 травня 2023 р.

Анотація. Мета роботи - проведення у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая біофізичної оцінки зарядового стану клітин букального епітелію (КБЕ), мікроциркуляторного русла слизової оболонки порожнини рота та ротової рідини. Актуальність зазначеної проблеми зумовлена збільшенням кількості хворих на червоний плоский лишай, не визначеною етіологією цього захворювання і пошуками можливостей для лікування. Було досліджено 11 пацієнтів віком 50-60 років з червоним плоским лишаєм (ерозивно-виразкова форма). Усім хворим було проведено дослідження зарядового стану клітин букального епітелію за О.В. Денською (1997) і Л.В. Анісімовою, О.В. Денською (1997). Клітини букального епітелію брали натщесерце легким зіскрібком зі слизової оболонки порожнини рота після полоскання порожнини рота водою. Для оцінки стану мікрокапілярного русла слизової оболонки порожнини рота використовувався спектроколориметр типу "Пульсар". Окрім того, у пацієнтів з червоним плоским лишаєм була проведена оцінка стабільності рН ротової рідини (ДрН) як одного з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі та в порожнині рота зокрема. Для оцінки величини рН у кожного пацієнта брали п'ять проб ротової рідини по 1 мл, у яких визначалися значення величини рН за допомогою іономіра безпосередньо після забору проби. Розраховували середнє значення величини ДрН і довірчий інтервал відхилень (ДрН) від середнього значення з урахуванням коефіцієнта Ст'юдента для п'яти вимірювань і довірчою ймовірністю 0,95. Отримані результати біофізичних досліджень показують достовірне зниження всіх досліджуваних показників. Відсоток рухливих ядер у хворих з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота в 2 рази нижчий, ніж у здорових людей такого самого віку. Водночас зниженими порівняно з нормою виявилися й амплітуди зміщення плазмолем і ядер, а також їх співвідношення, що свідчить про зменшення їхнього заряду, погіршення фізіологічного стану клітин та організму в цілому. У людей з червоним плоским лишаєм виявлено зниження ефективності функціональних реакцій у тканинах порожнини рота, що потребує розробки та впровадження в практику ефективних лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: червоний плоский лишай, слизова оболонка порожнини рота, мікроциркуляторне русло, ротова рідина, діагностика, стоматологія.

Вступ

Проблема вивчення механізмів розвитку, моніторингу, розробки ефективних методів лікування та профілактики рецидивів червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота залишається актуальною проблемою в стоматології [9].

На сьогодні єдиної гіпотези про етіологію та патогенез червоного плоского лишая (ЧПЛ) не визначено. Різні автори виділяють декілька теорій виникнення цього захворювання: невrogenну, інтоксикаційну, інфекційну, імунологічну, спадкову та мембранодеструктивну. При цьому імунологічна теорія червоного плоского лишая є однією з основних, оскільки в гуморальній ланці імунітету спостерігається низка суттєвих змін: збільшується рівень імуноглобулінів G, M, знижується імуноглобулін A, а також в ротовій рідині знижується лізоцим [2, 3, 8].

Складність патогенезу червоного плоского лишая (ЧПЛ) диктує необхідність проведення комплексної етіопатогенетичної терапії, заснованої на індивідуальному підході до кожного хворого з урахуванням етіології, клініки та лабораторних досліджень.

Автори, які досліджують червоний плоский лишай, констатують порушення і в клітинному імунітеті, коли в крові хворих спостерігається зменшення числа Т-клітин, змінюється функціональна активність та структурно-метаболічна організація окремих Т-лімфоцитів, наявна перебудова Т-клітинної ланки імунітету. У патогенезі червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота важливу роль відіграє гіпоксія, зміна згортаючої системи і порушення властивостей реології крові. У хворих на червоний плоский лишай виявлені порушення в реології крові, а саме: підвищення агрегації тромбоцитів, швидкості агрегаційного процесу, збільшення вмісту фібриногену, розлади мікроциркуляції крові, спазм артеріолярної ланки, ознаки венозної гіперемії і венозного застою, що призводять до зміни трофіки слизової оболонки, зниження її резистентності, ускладненого перебігу захворювання [3, 4, 8].

Недостатність наявної в науковій літературі інформації про розробку диференційного підходу до діагностики та лікування ЧПЛ свідчить про необхідність пошуку

додаткової ефективною експрес-оцінки стану та результатів лікувально-профілактичних заходів щодо цього складного виду патології слизової оболонки порожнини рота.

Тому метою цієї роботи було проведення у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою ЧПЛ біофізичної оцінки зарядового стану клітин букального епітелію (КБЕ), мікроциркуляторного русла слизової оболонки порожнини рота та ротової рідини.

Матеріали та методи

Нами було досліджено 11 пацієнтів віком 50-60 років з червоним плоским лишаям (ерозивно-виразкова форма).

Оцінка зарядового стану клітин букального епітелію проводили за методом О.В. Деньги (1997) і Л.В. Анісімової, О.В. Деньги (1997) [1, 5]. Оцінювали відсоток електрофоретично рухливих ядер КБЕ, відсоток рухливих плазмолем клітин букального епітелію, амплітуди зміщення ядер і плазмолем, а також їх відношення один до одного. Усі ці величини пов'язані з рівнем неспецифічної резистентності в порожнині рота і залежать як від запальних процесів у тканинах пародонту, так і слизовій щоки. Це дозволяє оцінити рівень адаптаційних та функціональних реакцій в порожнині рота і перехідних процесах у результаті тих, що проводяться під час та після профілактики й лікування. Клітини букального епітелію брали на щесерце після полоскання порожнини рота водою, легким зіскрібком зі слизової оболонки порожнини рота. Препарати готували за спеціальною методикою [1, 5]. Відсоток рухливих ядер і плазмолем КБЕ оцінювали за допомогою біологічного мікроскопа при збільшенні 480 для 100 неушкоджених клітин в кожному препараті. Амплітуди зміщення ядер і плазмолем оцінювали за допомогою окулярної лінійки.

Для оцінки стану мікрокапілярного русла слизової оболонки порожнини рота застосовували спектроколориметр типу "Пульсар". Використання на вході приладу інтегруючої фотометричної кулі забезпечує освітлення вимірюваних відбивальних зразків розсіяним світлом, що значно збільшує чутливість приладу. Зображення відбивального зразка (слизової щоки, язика) спрямовується за допомогою спеціального фокусу на вхід фотометричної кулі. Фокус застосований для оптичного узгодження розміру зуба і розміру отвору фотометричної кулі. Світло, відбите від об'єкту, після фотометричної кулі по світлопроводу передається у вимірювальний, аналізуючий і оброблювальний блоки. Для компенсації змін енергії випромінювання імпульсної лампи від імпульсу до імпульсу існує опорний канал світлопроводу з відповідним вимірювальним забезпеченням. Крім того, по спектральному розподілу коефіцієнта відбиття світла яснами можна судити про вміст у крові оксигемоглобіну, метгемоглобіну, а також про інтенсивність потоку крові в мікрокапілярному їх руслі [7].

У пацієнтів з червоним плоским лишаям була прове-

дена оцінка стабільності рН ротової рідини (?рН) як одного з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі та в порожнині рота зокрема. Дослідження рН ротової рідини проводили за допомогою іоніметра PHscan 30 [6]. Запропонований метод заснований на тому, що коливання величини рН (Δ рН) в окремих пробах є репрезентативною характеристикою нестабільності гомеостазу і нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота. При цьому значення величини рН ротової рідини, що лежать в інтервалі 0,2-1,0, відповідають, зазвичай, низькій карієсрезистентності в порожнині рота, а значення 0,01-0,1 - високій карієсрезистентності. Для оцінки величини Δ рН у кожного пацієнта брали п'ять проб ротової рідини по 1 мл, у яких визначалися значення величини рН за допомогою іоніметра безпосередньо після забору проби. Потім розраховували середнє значення величини Δ рН і довірчий інтервал відхилень (Δ рН) від середнього значення з урахуванням коефіцієнта Ст'юдента для п'яти вимірювань і довірчою ймовірністю 0,95. Дані усереднювали по групі.

Під час проведення обстеження пацієнтів ми керувались міжнародними та вітчизняними нормативно-правовими документами з біометричної етики, а саме: Женевською декларацією, Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1994, 2000, 2008), Міжнародним Кодексом медичної етики, Міжнародним керівництвом з етики біомедичних досліджень за участю людини, CIOMS (Женева, 1993 р.), Декларацією з відстоювання прав пацієнтів у Європі, ВООЗ (1994 р.), Керівництвом з належної клінічної практики, яке підготовлене Міжнародною конференцією з гармонізації, ICH GCP (1996 р.), Конвенцією про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (Рада Європи 1997 р.) з наступними "Додатковими протоколами", Наказами МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р. Наше дослідження передбачало дотримання концепції інформованої згоди та заповнення документації відповідно до Наказу МОЗ України № 2670 від 1.12.2021 року "Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування", форма № 043/о "Медична карта стоматологічного хворого № ___", які й були заповнені для проведення дослідження. "Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних" отримала позитивний висновок комісії з питань біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол за №9 від 12.12.2022 р.).

Робота виконана в рамках НДР "Сучасні тенденції та новітні технології в діагностиці та лікуванні одонтопатології, захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота" (державна реєстрація №0118U005471).

Результати. Обговорення

У таблиці 1 наведені результати оцінки рухливості ядер і плазмолем клітин букального епітелію у хворих на червоний плоский лишай.

В отриманих результатах біофізичних досліджень спостерігаємо достовірне зниження всіх досліджуваних показників. Відсоток рухливих ядер у хворих з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота в 2 рази нижчий, ніж у здорових людей такого самого віку.

У разі низького відсотка рухомих ядер і плазмолем клітин букального епітелію (КБЕ), знижених значення їх амплітуд, зміщення та відношення цих амплітуд $A_{пл}/A_{я}$ порівняно з нормою, можна говорити про клітинні метаболічні процеси та реакції в організмі, властиві хронічному стресу, при яких втрати енергії клітиною не відновлюються, ентропія клітин зростає, а неспецифічна резистентність знижується. Відхилення від норми в меншу чи більшу сторону всіх зазначених вище параметрів КБЕ або частини з них з подальшою їх нормалізацією свідчить про активацію тих чи тих процесів у клітинах (посилення ядерно-цитоплазматичних відносин, проліферації, поліпшення структури та функціонування плазмолем та ін.), покращення адаптаційно-компенсаторних реакцій на початку на досить високому енергетичному рівні з подальшим переходом їх на низький енергетичний фізіологічний рівень, за якого може досить довго підтримуватися висока неспецифічна резистентність. Отже, зарядний стан клітин букального епітелію відображає рівень неспецифічної резистентності в організмі. Отримані результати свідчать про суттєве зниження у пацієнтів з червоним плоским лишаєм в тканинах слизової оболонки порожнини рота відсотка рухомих ядер та плазмолем клітин букального епітелію порівняно із середньостатистичною нормою. Водночас зниженими порівняно з нормою виявилися й амплітуди зміщення плазмолем і ядер, а також їх співвідношення, що свідчить про зменшення їхнього заряду, погіршення фізіологічного стану клітин та організму в цілому.

На основі проведеного спектроколориметричного дослідження 6 пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая слизової оболонки по-

Таблиця 1. Електрофоретична рухливість ядер та плазмолем клітин букального епітелію у пацієнтів із червоним плоским лишаєм, $M \pm m$.

Показники	Група пацієнтів, n = 11	Середньостатистична норма показників для віку 50-60 років при напруженості поля 25 В/см
Рухомість ядер (%)	27,5	50-55
Амплітуда зміщення ядер ($A_{я}$, мкм)	$0,80 \pm 0,10$ $p > 0,05$	1,4-1,8
Амплітуда зміщення плазмолем ($A_{пл}$, мкм)	$1,1 \pm 0,1$ $p > 0,05$	2,0-2,5
$A_{пл}/A_{я}$	1,19	1,7-2,0



Рис. 1. Спектральне розподілення коефіцієнта відбиття світла з щоки пацієнта А. з червоним плоским лишаєм порожнини рота.

рожнини рота у всіх пацієнтів отримані аналогічні результати досліджень. Тому в пропонованій статті подано дослідження одного пацієнта.

На рисунку 1 наведено спектральний розподіл відбитого світла від щоки пацієнта з червоним плоским лишаєм, де в ділянці 540 нм спостерігається невеликий мінімум, пов'язаний з наявністю в мікрокапілярному руслі метгемоглобіну, який є похідним гемоглобіну та позбавлений здатності переносити кисень. Метгемоглобін зазвичай утворюється в підвищеній кількості при деяких спадкових хворобах і отруєннях.

Водночас на кривій спектрального розподілу відбитого від щоки світла в ділянці 540 нм і 580 нм відсутні мінімуми поглинання світла, пов'язані з різними формами оксигемоглобіну. Оксигемоглобін - з'єднання гемоглобіну та еритроцитів (червоних кров'яних клітин) з киснем, що надходить з легень. У цій формі кисень в крові переноситься до усіх клітин організму. Коли оксигемоглобін передає кисень клітинам, відбувається хімічна реакція, при якій з речовин, більше розчинних в крові, виробляється вуглекислий газ (CO_2), що переноситься назад до легень і виводиться з організму. Отримані результати дозволяють уточнити механізм порушень в крові мікрокапілярного русла пацієнтів з червоним плоским лишаєм, пов'язаних з утворенням в крові метгемоглобіну і пониженою концентрацією оксигемоглобіну, що веде до зниження в організмі ефективності функціональних реакцій.

У таблиці 2 представлені результати дослідження коливань водневого потенціалу (рН) ротової рідини пацієнтів з червоним плоским лишаєм.

Ротова рідина має важливе значення для органів і тканин порожнини рота. Вона постійно знаходиться в

Таблиця 2. Усереднені показники довірчого інтервалу коливань величини рН ротової рідини (ΔpH) у пацієнтів з червоним плоским лишаєм, $M \pm m$.

Група пацієнтів, n=11	Середньостатистична норма для віку 50-60 років
0,31±0,03	0,10±0,02

порожнині рота і бере участь в травленні, виконує бактерицидну роль, механічну очистку та захист слизової оболонки від зовнішнього впливу бактеріальних та хімічних подразників, а також низку інших функцій. Тому закономірно, що відхилення в її складі та властивостях можуть призводити до порушення сформованих фізіологічних взаємних співвідношень з твердими тканинами зубів, слизовою оболонкою порожнини рота, спричиняючи цим патологічні зміни.

Усе це свідчить про важливість вивчення ротової рідини як для розуміння фізіологічних процесів в порожнині рота, так і для розуміння можливих механізмів розвитку патологічних змін в ній.

Відповідає за гомеорезис ротової рідини ціла група

Список посилань - References

- [1] Anisimova, L. V., & Denga, O. V. (1997). Возрастная зависимость электрофоретической подвижности ядер клеток буккального эпителия у детей при воспалительных процессах в тканях пародонта [Age dependence of the electrophoretic mobility of the nuclei of buccal epithelium cells in children with inflammatory processes in periodontal tissues]. *Вісник стоматології - Bulletin of Dentistry*, 3, 283-284.
- [2] Antonenko, M. Yu. (2017). Інтеграція неспецифічних чинників захисту організму в патогенезі червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота [Integration of non-specific factors of the body's defense in the pathogenesis of lichen planus of the oral mucosa]. *Современная стоматология - Modern dentistry*, 5, 16-18.
- [3] Barannik, N. G., Manukhina, O. M., Dementieva, O. V., & Tsybalyuk, R. Yu. (2004). *Етіологія, патогенез, клініка та лікування червоного плескатоного лишая слизової оболонки порожнини рота. Методичні рекомендації [Etiology, pathogenesis, clinic and treatment of lichen planus of the oral mucosa. Guidelines]*. Київ - Kyiv.
- [4] Bilovol, A. M., & Kolganova, N. L. (2019). Особливості порушень ліпідного обміну у хворих на червоний плоский лишай [Peculiarities of disorders of lipid metabolism in patients with lichen planus]. Харківський національний медичний університет. *Дерматологія та венерологія - Kharkiv National Medical University. Dermatology and venereology*, 3(85), 13-15.
- [5] Denga, O. V. (1997). Метод оценки поверхностного заряда плазматических мембран клеток буккального эпителия у детей [Method for assessing the surface charge of plasma

функціональних реакцій в організмі, що в нормі підтримують певний рівень її рН. У пацієнтів з червоним плоским лишаєм наявність значних коливань величини рН ротової рідини (ΔpH) є одним з факторів ризику виникнення карієсу зубів та патології тканин слизової оболонки порожнини рота (табл. 2).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведені біофізичні дослідження слизової оболонки порожнини рота та ротової рідини свідчать про те, що в людей з червоним плоским лишаєм спостерігається зниження функціональних реакцій у тканинах порожнини рота.

Отримані результати свідчать про необхідність розробки та проведення в цьому випадку ефективних лікувально-профілактичних заходів. Такі заходи при захворюванні на червоний плоский лишай повинні бути спрямовані насамперед на стабілізацію гомеорезису ротової рідини та організму в цілому.

- membranes of buccal epithelium cells in children]. *Вісник стоматології - Bulletin of Dentistry*, 3, 449-451.
- [6] Denga, O. V., Denga, E. M., & Levitsky, A. P. (1995). Информативность рН-теста слюни при проведении санационно-профилактических функциональных реакций в полости рта у детей [Informative value of saliva pH-test during sanation-prophylactic functional reactions in the oral cavity in children]. *Вісник стоматології - Bulletin of Dentistry*, 1, 42-45.
- [7] Denga, O. V., Denga, E. M., Denga, A. E. (2009). Патент 46671 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09531. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту [Patent 46671 Ukraine, IPC A61N 5/00, A61K 8/00, u2009 09531. Method of quantitative assessment of inflammation in periodontal tissues]. Державне патентне підприємство - State patent enterprise. Київ - Kyiv.
- [8] Kolosova, E. Yu., & Melnikov, O. F. (2015). Состояние локального иммунитета у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта при наличии сахарного диабета II типа [The state of local immunity in patients with lichen planus of the oral mucosa in the presence of type II diabetes mellitus]. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб - Journal of external, nasal and throat ailments*, 4, 78-83.
- [9] Skyba, V. Ya., Schneider, S. A., Skyba, O. V., Khromagina, L. M., & Sedletska, A. O. (2021). Біохімічні та цитологічні зміни в ротовій рідині у хворих на червоний плоский лишай [Biochemical and cytological changes in oral fluid in patients with lichen planus]. *Одеський медичний журнал - Odesa Medical Journal*, 6, 48-52.

BIOPHYSICAL INDICATORS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY, THE MICROCIRCULATORY CHANNEL AND THE ORAL FLUID IN PATIENTS WITH LICHEN RUBER PLANUS

Polishchuk O. O., Skyba V. Ya.

Annotation. The work aims to conduct a biophysical assessment of the charge state of the buccal epithelium cells (BEC), the microcirculatory channel of the oral mucosa and oral fluid in patients with the erosive-ulcerative form of lichen planus. The problem is relevant due to the increasing number of lichen planus patients, the uncertain etiology of the disease, and the ongoing struggle to find treatment solutions. 11 patients aged 50-60 years with lichen planus (erosive-ulcerative form) were examined. All patients underwent a study of the charge state of the buccal epithelium cells. Buccal cell samples were collected on an empty stomach after rinsing the oral cavity with water, applying a gentle swabbing technique. A spectrophotometer of type "Pulsar" was used to assess the condition of the microcapillary channel of the oral mucosa. In addition, in patients with lichen planus, the stability of the pH of the oral

fluid (ΔpH) was evaluated as one of the indicators of the level of non-specific resistance in the body and the oral cavity in particular. Five 1ml samples of oral fluid were taken from each patient to calculate the value of ΔpH , where pH value was determined using an ionometer immediately after sampling. An average value of ΔpH and the confidence interval of deviations (ΔpH) from the average value were calculated, taking into account the Student coefficient for five measurements and a confidence probability of 0.95. The results obtained from biophysical studies show a significant decrease in all studied indicators. The percentage of mobile nuclei in patients with the erosive-ulcerative form of lichen planus of the oral mucosa is two times lower than in healthy people of the same age. At the same time, the plasmalemma and nuclei displacement amplitudes, as well as their ratio, were reduced compared to the norm, which indicates a decrease in their charge and deterioration of the physiological state of cells and the body as a whole. We found that individuals with lichen planus exhibit a decreased efficiency of functional reactions in the oral cavity tissues, which requires the development and implementation of effective treatment and prevention measures.

Keywords: lichen ruber planus, oral mucosa, microcirculatory channel, oral fluid, diagnostics, stomatology.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-11

УДК: 616.31-0:616.31-085:616.895

ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Мунтян О. В., Гаджула Н. Г., Мунтян В. Л., Курдиш Л. Ф., Горай М. А.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: mulen77@ukr.net

Статтю отримано 03 квітня 2023 р.; прийнято до друку 08 травня 2023 р.

Анотація. Метою дослідження стало вивчення психоемоційного стану пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, а також оцінка ефективності лікування стоматологічної патології у поєднанні з корекцією психоемоційних розладів. Проведено аналіз психоемоційного стану в 48 пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS). У пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота до лікування виявлено субклінічну та клінічно виражену тривогу, а також розлади за типом легкої субклінічної та клінічно вираженої депресії. Пацієнти були розподілені на основну та порівняльну групи залежно від типу курації. Пацієнтам основної групи проведено аналіз психоемоційного стану та призначено комплексне лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота в поєднанні з психокорекцією. Пацієнтам порівняльної групи призначено комплексне лікування стоматологічних захворювань без психокорекції. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики з визначенням критерію достовірності Стьюдента з використанням комп'ютерних програм "Statistica 6.1" та Microsoft® Excel 2017. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Отримані результати дослідження свідчать, що психоемоційні розлади призводять до виникнення захворювань слизової оболонки порожнини рота; водночас стоматологічні захворювання посилюють тривожність і депресію, тому лікування такого контингенту пацієнтів потребує психологічної корекції. Після проведення лікування у пацієнтів основної групи відбулось покращення психоемоційного стану та зменшення клінічних проявів захворювань слизової оболонки порожнини рота в значно коротші терміни, ніж у пацієнтів порівняльної групи. Отримані позитивні результати покращення психоемоційного стану пацієнтів зі стоматологічною патологією потребують подальшого вивчення та удосконалення.

Ключові слова: стоматологія, захворювання слизової оболонки порожнини рота, психоемоційний стан, тривога, депресія, госпітальна шкала тривоги та депресії.

Вступ

На сьогодні у зв'язку з воєнними подіями в Україні значно збільшилась кількість пацієнтів, особливо серед внутрішньо переміщених осіб, які звертаються до лікарів-стоматологів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота (СОПР). За декілька останніх років в Україні відбулись зміни в соціально-економічних умовах життя серед населення (Covid-19, воєнні дії), що в свою чергу призвели до виникнення розладів психоемоційної сфери населення та вплинули на здоров'я [1, 10]. Кожна людина реагує індивідуально на стресову ситуацію, що пов'язано з генетичною схильністю, психотипом людини та адаптаційними можливостями організму.

Захворювання внутрішніх органів і систем організму, які виникають внаслідок впливу психогенних факторів (підвищена дратівливість, тривожність, депресія, фобії тощо) є психосоматичними [13, 15]. Серед захворювань СОПР психосоматичного генезу значне місце займають червоний плоский лишай [11, 15], хронічний рецидивуючий афтозний стоматит [2, 3, 15], глосодинія [4, 8, 12], ексфоліативний хейліт [5, 14], новоутворення [9] тощо. Більшість захворювань СОПР виникає та рецидивує на тлі загострення соматичної патології у поєднанні з порушенням психоемоційного стану пацієнтів, але, на превеликий жаль, лікарі-стоматологи не надають належ-

ної уваги психологічному стану таких пацієнтів і не проводять необхідної корекції [6]. Найчастіше при обстеженні хворих особливу увагу звертають на скарги, анамнез захворювання, соматичну патологію, особливості перебігу захворювання, але не враховують інтенсивність стресового чинника, його тривалість та повторюваність, який може бути одним з основних факторів ризику у розвитку захворювань порожнини рота [13]. Саме тому, вивчення впливу стресу на виникнення та перебіг захворювань СОПР, а також зв'язок цих захворювань з психоемоційними станами та методи їх корекції у практичній діяльності лікаря-стоматолога залишаються актуальними питаннями.

Метою дослідження стало вивчення психоемоційного стану пацієнтів із захворюваннями СОПР та оцінка ефективності лікування стоматологічної патології у поєднанні з корекцією психоемоційних розладів.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 48 пацієнтів віком 47-69 років із захворюваннями СОПР, пов'язаними з психоемоційними розладами, які звернулися на кафедру терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Усі пацієнти були розподілені на 2 групи залежно від типу курації:

основу групи склали 24 пацієнти (19 жінок та 5 чоловіків), яким окрім комплексного лікування захворювання СОПР було проведено дослідження психоемоційного стану та призначено терапію для його корекції; порівняльну - 24 пацієнти (18 жінок та 6 чоловіків), яким було призначено комплексне лікування захворювання СОПР та проведено дослідження психоемоційного стану без його корекції. Обидві групи осіб були схожі за віком, статтю та ступенем вираженості клінічних проявів. Критеріями включення були пацієнти з діагностованими психоемоційними розладами; критеріями виключення - пацієнти, які на момент звернення приймали психоактивні препарати (антидепресанти, транквілізатори, антипсихотичні та наркотичні засоби), вагітні.

Клінічне обстеження пацієнтів включало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, огляд, діагностику захворювань СОПР з використанням основних і додаткових методів дослідження залежно від нозології, встановлення діагнозу відповідно до національного класифікатора 025:2021 "Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я" (<http://surl.li/fwqjfh>).

Під час збору анамнезу з'ясували ймовірну причину виникнення захворювання; провокаційні чинники, що призвели до його загострення: наявність соматичної патології, стресових ситуацій, а також кількість, частоту та тривалість рецидивів. Окрім того, обов'язково з'ясували, чи звертався пацієнт щодо наявного захворювання до лікаря-стоматолога та лікаря-інтерніста, чи проводилось лікування та його ефективність.

Після проведення клінічного обстеження стоматологом і встановлення діагнозу кожному пацієнтові проведено скринінг за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії HADS (A.S. Zigmond та R.P. Snaith, 1983). Опитувальник складається з двох частин: частина I - оцінка рівня тривоги, II - оцінка рівня депресії. Кожна частина опитувальника містить 7 запитань, по 4 варіанти відповіді на кожне запитання, які відображають ступінь наростання симптоматики та вираженості ознаки від 0 балів (відсутність) до 3 балів (максимальна вираженість ознаки). Підрахунок балів у I та II частинах опитувальника проводили окремо. Інтерпретація отриманих результатів така: 0-7 балів - "норма" (відсутність достовірно виражених симптомів тривоги та депресії), 8-10 балів - "субклінічно виражена тривога / депресія", 11 балів і вище - "клінічно виражена тривога / депресія".

Опитування проводилось добровільно, відповідно до інформованої згоди осіб та після отримання письмової згоди пацієнта. Робота відповідає вимогам Гельсінської декларації; протокол дослідження ухвалений комісією з біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол №2 від 13.02.2023 р.).

Під час заповнення шкали HADS пацієнти знаходились у спокої та без сторонньої допомоги відповідали на запитання, обираючи відповідь, яка найбільше відповідала їх стану протягом останніх 7 днів. Перевагою опи-

тувальника є те, що заповнення не потребує великої кількості часу, не викликає труднощів у пацієнтів під час відповідей на запитання, є простим під час обробки отриманих даних, завдяки чому може бути рекомендований до використання лікарями-стоматологами [7].

Оцінка психологічного стану пацієнтів здійснювалась декілька разів: I раз скринінг проводили під час первинного обстеження пацієнта, II раз - через 7 днів після початку лікування, III раз - через 14 днів від початку лікування та IV раз - на 21-й день лікування. Всі отримані результати після статистичної обробки вносили в стоматологічну карту пацієнта.

Після виявлення тривоги чи депресії за методикою HADS, пацієнти обстежувались у психіатра з метою підтвердження діагнозу. Лікування хворих здійснювалось відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, затвердженого Міністерством охорони здоров'я України (Наказ №121 від 23.02.2016 р. <http://surl.li/cdgyi> - для тривоги; Наказ №1003 від 25.12.2014 р., переглянуто 12.2017 р. <http://surl.li/fwqkj> - для депресії). Пацієнти не мали важких загальносоматичних захворювань, проте за наявності супутньої патології були направлені на консультацію до лікарів загального профілю для отримання рекомендацій щодо загального лікування.

Стоматологічне лікування всіх пацієнтів розпочиналось з корекції раціону харчування, а також усунення шкідливих звичок та професійних шкідливостей. Пацієнтам рекомендували виключити з раціону продукти харчування, які мають подразнювальну дію на СОПР: гостре, кисле, солоне, а також консервовані продукти та їжу з великою кількістю прянощів. Окрім того, рекомендували обов'язково відмовитися від алкоголю та тютюнопаління.

Наступний етап лікування - санація порожнини рота: лікування карієсу та його ускладнень, видалення неякісних ортопедичних конструкцій, зішліфовування гострих країв зубів та пломб, видалення над'ясенних і під'ясенних зубних відкладень, а також видалення зруйнованих зубів з метою усунення вогнищ хронічної інфекції. Особливу увагу кожного пацієнта звертали на покращення індивідуальної гігієни порожнини рота, були надані рекомендації щодо засобів, які необхідно використовувати під час лікування: виключити подразливі та високоабразивні зубні пасти, а також під час лікування користуватись м'якими зубними щітками та флосами.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики з визначенням критерію достовірності Стьюдента з використанням комп'ютерних програм "Statistica 6.1" (номер BXXR901E246022FA) та Microsoft® Excel 2017 для Mac (корпоративна ліцензія, код продукту: 02984-001-000001). Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Виконане дослідження є складовою частиною

планової науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології "Сучасні тенденції та новітні технології в діагностиці та лікуванні одонтопатології, захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота", (номер державної реєстрації 0118U005471).

Результати. Обговорення

Пацієнти переважно зверталися зі скаргами на біль, відчуття печіння, дискомфорт у порожнині рота або на губах, сухість і стягнення слизової оболонки, неприємні відчуття під час прийому їжі, печіння, свербіж, а також наявність елементів ураження на СОПР. Окрім того, пацієнти скаржились на пригнічений настрій, порушення сну, дратівливість, тривожність, страх, зниження працездатності, плаксивість, онконастороженість. Також під час збору анамнезу пацієнти, як правило, повідомляли про те, що неодноразово звертались до лікарів різних спеціальностей, проводили різноманітні методи діагностики, використовували для лікування захворювання різні схеми та отримували короткотривалий ефект від лікування.

Під час поглибленого стоматологічного обстеження осіб із психоемоційними розладами виявлено 22,9% пацієнтів з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом (ХРАС), 18,8% з червоним плоским лишаям (ЧПЛ), 14,6% з глосодинією, 12,5% з ексфоліативним хейлітом, 10,4% з лейкоплакією, 8,3% з глоситами, 4,2% з новоутвореннями, 8,3% з іншими захворюваннями (рис. 1). Серед інших захворювань порожнини рота були виявлені ксеростомія, бруксизм, міофасціальний больовий синдром, вульгарна пухирчатка. В обох групах захворювання СОПР були достовірно вищими у пацієнтів жіночої статі.

Досить висока поширеність захворювань СОПР у пацієнтів із порушеннями психоемоційного стану пояснюється тим, що слизова оболонка надзвичайно швидко реагує на емоційні розлади, зокрема на стрес, тривогу та депресію, які призводять до порушень гормо-



Рис. 1. Поширеність захворювань СОПР у пацієнтів із психоемоційними розладами.

Таблиця 1. Показники рівня психоемоційного розладу за шкалою HADS

Терміни спостереження	Основна група (n=24)		Порівняльна група (n=24)	
	тривога	депресія	тривога	депресія
До лікування	11,04±0,87	8,04±0,68	10,87±0,91	8,08±0,69
На 7-й день лікування	9,83±0,52	6,62±0,25	10,41±0,73	8,04±0,64
На 14-й день лікування	7,91±0,35*	6,04±0,26*	10,29±0,67	7,95±0,18
На 21-й день лікування	7,04±0,28*	5,95±0,25*	10,04±0,64	7,79±0,35

Примітка. * - достовірність різниці між вихідними показниками (до лікування) та в процесі лікування.

нальних, судинних і м'язових функцій, що спричиняють фізіологічні зміни, проявами яких є біль, відчуття печіння, вираження слизової оболонки та ін. [15].

Результати дослідження з використанням госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS) наведені в таблиці 1, а також графічно зображені на рисунках 2, 3. При визначенні вихідного рівня тривоги у пацієнтів зі стоматологічною патологією у 54,17% (26/48) осіб показники відповідали субклінічно вираженій тривозі, у 45,83% (22/48) осіб - клінічно вираженій тривозі. При визначенні вихідного рівня депресії у 50,21% (24/48) пацієнтів виявлено розлади по типу легкої субклінічної депресії, у 10,2% (5/48) - клінічно вираженої депресії та у 39,59% (19/48) - депресії не виявлено.

Наведені дані свідчать про те, що захворювання СОПР були значно вищими у пацієнтів з тривогою, ніж у пацієнтів з депресією (1:0,6). Пацієнти з клінічно вираженою тривогою та депресією мали значно більшу кількість захворювань СОПР, ніж пацієнти з легкою субклінічно вираженою тривогою та депресією. У пацієнтів з тривогою переважали: ХРАС, ЧПЛ, глосит; у пацієнтів з депресією - глосодинія, ексфоліативний хейліт.

Використання психологічного експрес-тесту HADS дає можливість первинно виявляти тривогу та депресію у стоматологічних пацієнтів [7].

На 7-й день від початку лікування рівень тривоги у пацієнтів основної групи склав 9,83±0,52 балів, у порівняльній групі - 10,41±0,73 балів, що відповідало в обох групах субклінічно вираженій тривозі, але у пацієнтів основної групи спостерігали динаміку зниження показника. Показник рівня депресії у пацієнтів основної групи знизився до 6,62±0,25 балів, що відповідає верхній межі норми, у порівняльній групі практично не змінився і становив 8,04±0,64 балів, що відповідає нижній межі субклінічно вираженої депресії.

На 14-й день лікування у пацієнтів основної групи продовжувалась позитивна динаміка достовірного зниження показника тривоги до 7,91±0,35 балів (p<0,01), що відповідає нижній межі субклінічно вираженої тривоги, у порівняльній групі майже не відбулося змін показника рівня тривоги - 10,29±0,67 балів (p>0,05), що відповідало верхній межі субклінічно вираженої триво-

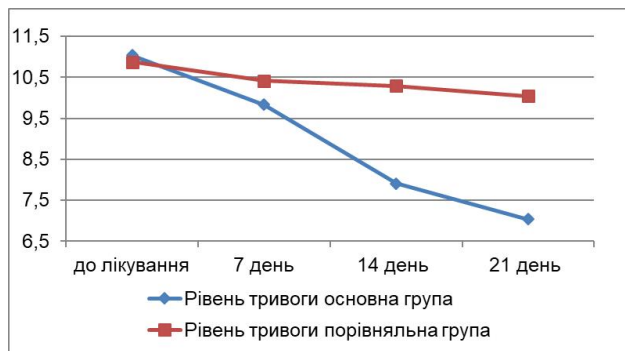


Рис. 2. Показники тривоги в основній і порівняльній групах до та під час лікування.

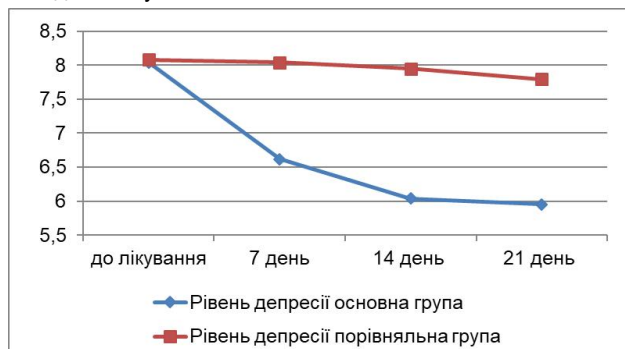


Рис. 3. Показники депресії в основній і порівняльній групах до та під час лікування.

ги. Рівень депресії у пацієнтів основної групи достовірно знизився до $6,04 \pm 0,26$ балів ($p < 0,05$), що за шкалою HADS відповідає верхній межі норми, у порівняльній групі склав $7,95 \pm 0,18$ балів ($p > 0,05$), що відповідає нижній межі субклінічно вираженої депресії.

На 21-й день спостереження у пацієнтів основної групи спостерігали достовірне зниження показника до $7,04 \pm 0,28$ балів ($p < 0,001$), що відповідало верхній межі норми, у порівняльній групі рівень тривоги практично залишився без змін і становив $10,04 \pm 0,64$ балів, що відповідало верхній межі субклінічно вираженої тривоги. Рівень депресії у пацієнтів основної групи знизився до $5,95 \pm 0,25$ балів ($p < 0,01$), що відповідало нормі; у порівняльній групі склав $7,79 \pm 0,35$ балів ($p > 0,05$), що відпо-

відало нижній межі субклінічно вираженої депресії.

В основній групі пацієнтів у процесі лікування значно знизились показники тривоги та депресії, а також спостерігалися позитивні зміни особистісних характеристик. Пацієнти відзначали зменшення больових відчуттів, покращення настрою, бадьорість, зниження тривожності, страху, покращення сну, а також відмічали бажання жити та будувати плани на майбутнє.

У порівняльній групі пацієнтів протягом усього лікування зберігалися або погіршувалися показники тривоги та депресії, які були виявлені до лікування. Пацієнти знаходились у пригніченому стані, були зациклені на собі та на своїх больових відчуттях, а також скаржились на тривожність, підвищену втомлюваність та розлади сну. Клінічна симптоматика захворювань СОПР у хворих цієї групи характеризувалась більш вираженими клінічними проявами, загостренням перебігу захворювань, що можна оцінити як негативний вплив супутньої патології на резистентність тканин порожнини рота.

Отримані результати дослідження дозволяють стверджувати, що психоемоційні розлади призводять до виникнення захворювань СОПР; водночас захворювання СОПР посилює тривожність і депресію, тому лікування такого контингенту пацієнтів потребує психологічної корекції.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, призначення комплексного лікування при захворюваннях СОПР у поєднанні з призначенням специфічної терапії, яка використовувалася з метою корекції психоемоційного стану пацієнтів, виявилось більш ефективним, ніж традиційне лікування без психокорекції. У пацієнтів основної групи в значно коротші терміни, ніж у пацієнтів порівняльної групи відбулося покращення психоемоційного стану та зменшилися клінічні прояви захворювань СОПР.

Отримані позитивні результати психокорекції у пацієнтів із захворюваннями СОПР, що пов'язані з порушенням психоемоційного стану, потребують подальшого вивчення та удосконалення.

Список посилань - References

- [1] Belov, O. O. (2022). Psychosomatic symptomatology in the structure of post-traumatic stress disorder and the main directions for improving the medical-psychological support of patients who have experienced the war stress. *International scientific conference "Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects": conference proceedings*, November 3-4. Riga, the Republic of Latvia, 7-10. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-260-9-1>
- [2] Cardoso, J. A., Dos Santos Junior, A. A., Nunes, M. L., de Figueiredo, M. A., Cherubini, K., & Salum, F. G. (2017). Salivary Alpha-Amylase Enzyme, Psychological Disorders, and Life Quality in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *International journal of dentistry*, 2017, 5269856. <https://doi.org/10.1155/2017/5269856>
- [3] Dhopte, A., Naidu, G., Singh-Makkad, R., Nagi, R., Bagde, H., & Jain, S. (2018). Psychometric analysis of stress, anxiety and depression in patients with recurrent aphthous Stomatitis-A cross-sectional survey based study. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 10(11), e1109-e1114. <https://doi.org/10.4317/jced.55012>
- [4] Galli, F., Lodi, G., Sardella, A., & Vegni, E. (2017). Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 37(3), 265-277. <https://doi.org/10.1177/0333102416646769>
- [5] Girijala, R. L., Falkner, R., Dalton, S. R., & Martin, B. D. (2018). Exfoliative Cheilitis as a Manifestation of Fictitious Cheilitis. *Cureus*, 10(5), e2565. <https://doi.org/10.7759/cureus.2565>
- [6] Guo, Y., Wang, B., Gao, H., He, C., Hua, R., Gao, L., Du, Y., & Xu, J. (2022). Insight into the Role of Psychological Factors in Oral Mucosa Diseases. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 4760. <https://doi.org/10.3390/ijms23094760>

- [7] Kulygina, V. M., & Muntian, O. V. (2015). Результати дослідження психологічних особливостей пацієнтів, що потребують анестезіологічного забезпечення лікування карієсу зубів та пульпіту [Results of psychological feature's researches in patients requiring anesthesia at treatment of caries and pulpitis]. *Вісник проблем біології і медицини - Bulletin of Problems in Biology and Medicine*, 1(117), 293-298.
- [8] Kulygina, V. M., Pylypyuk, O. Yu., Dorosh, I. O., Gadzhula, N. G., & Povsheniuk A. V. (2022). Indicators of studies of psychological peculiarities of patients with glossodynia after complex treatment. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*, 7(3), 217-224. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.03.217>
- [9] Kushta, A. O. (2022). Психоемоційний стан пацієнтів з раком порожнини рота та ротоглотки [Psychoemotional state of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx]. *Вісник Вінницького національного медичного університету - Reports of Vinnytsia National Medical University*, 26(3), 486-490. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(3\)-24](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(3)-24)
- [10] Mann, S. K., & Marwaha, R. (2022). Posttraumatic Stress Disorder. *StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559129/>
- [11] Porras-Carrique, T. D., Miguel Angel Gonzalez-Moles, M. A., Saman Warnakulasuriya, S., & Ramos-Garcia, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 26, 1391-1408. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04114-0>
- [12] Ritchie, A., & Kramer, J. M. (2018). Recent Advances in the Etiology and Treatment of Burning Mouth Syndrome. *Journal of dental research*, 97(11), 1193-1199. <https://doi.org/10.1177/0022034518782462>
- [13] Shamim, T. (2014). The psychosomatic disorders pertaining to dental practice with revised working type classification. *The Korean journal of pain*, 27(1), 16-22. <https://doi.org/10.3344/kjp.2014.27.1.16>
- [14] Sivabalasundram, S. S., Herawati, E., & Yohana, W. (2022). Evaluation of severity level, stress and bad habit among dental students with exfoliative cheilitis. *Padjadjaran Journal of Dentistry*, 34(1), 35-40. <https://doi.org/10.24198/pjd.vol33no1.28781>
- [15] Suresh, K. V., Shenai, P., Chatra, L., Ronad, Y. A., Bilahari, N., Pramod, R. C., & Kumar, S. P. (2015). Oral mucosal diseases in anxiety and depression patients: Hospital based observational study from south India. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 7(1), e95-e99. <https://doi.org/10.4317/jced.51764>

THE PSYCHOEMOTIONAL STATE OF PATIENTS WITH ORAL MUCOSAL DISEASES AND THE EFFECTIVENESS OF ITS CORRECTION

Muntian O. V., Gadzhula N. G., Muntian V. L., Kurdysh L. F., Gorai M. A.

Annotation. The work aims to study the psychoemotional state of patients with oral mucosal diseases and to evaluate the effectiveness of oral pathology treatment combined with psychological disorder management. Evaluation of the psychoemotional state of 48 patients with oral mucosal diseases was carried out using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The assessment showed subclinical (mild) and clinically expressed (moderate) anxiety, as well as mild and moderate depression in pre-treatment patients. Based on the type of management, patients were divided into the main and comparison groups. The psychoemotional state of the patients of the main group was analyzed, and comprehensive treatment of oral mucosal diseases was administered, enhanced by psychological management. Patients of the comparison group underwent complex treatment of dental diseases with no psychological management. Statistical processing of the research results was carried out using generally accepted methods of variation statistics with the determination of the Student's t-test and computer programs: "Statistica 6.1", Microsoft® Excel 2017. Differences between the groups were considered statistically significant at $p < 0.05$. The results of the study suggest that psychoemotional disorders lead to the development of oral mucosal diseases; at the same time, these oral diseases increase anxiety and depression. Hence, the treatment of patients suffering from oral mucosal diseases requires psychological management. After treatment, patients of the main group showed improved psychoemotional state and decreased clinical manifestations of oral mucosal diseases sooner than patients of the comparison group. Positive results of improving the psychoemotional state of patients with dental pathology invite inquiry into further study and improvement of the management strategies.

Keywords: dentistry, oral mucosa diseases, psychoemotional state, anxiety, depression, Hospital Anxiety and Depression Scale.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-12

УДК: 616.724-008.6-009.7:612.741.1

ДИСФУНКЦІЯ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СУГЛОБІВ НА ФОНІ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ

Сироїшко М. В., Костюк Т. М.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601)

Відповідальний за листування:
e-mail: k-tm@ukr.net

Статтю отримано 15 березня 2023 р.; прийнято до друку 17 квітня 2023 р.

Анотація. Дисфункційні розлади скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС) є однією з найпоширеніших патологій щелепно-лицевої ділянки людини та супроводжують до 75% захворюваності всіх стоматологічних пацієнтів. Психоемоційні порушення загострюють сприйняття патології пацієнтом та знижують ефективність проведеного лікування. А умови перебігу загострення симптоматики дисфункції СНЩС на фоні ПТСТР потребують залучення до стандартного мультидисциплінарного лікувально-діагностичного алгоритму психологічної та психосоматичної корекції. Метою дослідження є вивчення та порівняльний аналіз характеру та ступеня психологічних проявів у пацієнтів з дисфункцією скронево-нижньощелепних суглобів на фоні ПТСТР шляхом вивчення ступеня клінічних проявів патології для підвищення якості надання стоматологічної допомоги. Обстеження та лікування пацієнтів з дисфункцією СНЩС проходилося на базі Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця. Репрезентативний контингент хворих нараховував 234 особи. Для оцінки психологічного статусу пацієнтів з патологією СНЩС, виявлення розладів внаслідок ПТСТР та з метою кореляції відповідних даних, ми використовували такі методики: модифіковану шкалу FPS-R (на основі Bayers), коротку шкалу тривоги, депресії та ПТСТР за Hart, Гіссенський опитувальник соматичних скарг, проективну методику. Результати дослідження дозволили зазначити суттєві зміни суб'єктивного сприйняття пацієнтами своїх відчуттів у кожній окремо взятій клінічній групі. У II клінічній групі, яка зазнала найбільших змін, відсоток відчуття болю як надто сильного та нестерпного зріс відповідно на 3,9 та 4,2%, у III клінічній групі вразила повна наявність (100%) скарг на біль різної інтенсивності, періодичності та характер малюнка болю. Отже, на тлі перенесеного ПТСТР, поряд з основними змінами в нейро-м'язовому й оклюзійно-артикуляційному компоненті складової біосистеми СНЩС, домінантними стали загальносоматичні та емоційно-психологічні складники патології.

Ключові слова: м'язово-суглобова дисфункція, скронево-нижньощелепний суглоб (СНЩС), клінічний індекс, психологічні прояви, психокорекція стану.

Вступ

Дисфункційні розлади скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС) - одна із найпоширеніших патологій щелепно-лицевої ділянки людини. Ця патологія супроводжує до 75% захворюваності всіх стоматологічних пацієнтів [4, 5, 7, 15]. Пацієнти із дисфункційними клінічними проявами СНЩС становлять досить складний контингент для лікарської діяльності через наявні психофізіологічні та психоемоційні зміни. Ці зміни є досить лабільними й не завжди можуть бути контрольовані лікарем. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСТР) - це повторювані (більше 1 місяця), нав'язливі спогади про стресову (травматичну) подію [3, 8, 9, 13]. В умовах воєнного стану, в якому перебуває наша країна, поширеність ПТСТР постійно зростає та варіює у своєму ступені поглиблення. Діагноз ПТСТР ґрунтується переважно на суб'єктивних даних: анамнезі життя пацієнта та скаргах. Симптоми ПТСТР зазвичай тривають від 3 до 18 тижнів та мають підлягати психоневрологічному лікуванню. Патології СНЩС є найскладнішими в практиці лікаря-стоматолога через те, що досить часто захворювання СНЩС набуває психосоматичного характеру. Пацієнти в анамнезі зазначають наявність стресу, порушення сну, головний біль, хронічну втому, часту дратівливість. Переважну більшість хворих на больову дисфункцію СНЩС складають жінки періоду менопаузи (гормональна трансформація організму),

коли змінюється як фізичний, так і психічний стан [6, 7, 10, 12, 14]. Психоемоційні порушення загострюють сприйняття патології пацієнтом та можуть знизити ефективність проведеного лікування [1, 2, 6, 11]. Умови перебігу загострення симптоматики дисфункції СНЩС на фоні ПТСТР створюють несприятливі стосунки "пацієнт-лікар" та потребують залучення до стандартного мультидисциплінарного лікувально-діагностичного алгоритму розширеного пункту психологічної та психосоматичної корекції.

Метою нашого дослідження є аналіз характеру та глибини психологічних проявів у пацієнтів з дисфункцією скронево-нижньощелепних суглобів на фоні ПТСТР шляхом вивчення ступеня клінічних проявів патології для підвищення якості надання стоматологічної допомоги.

Матеріали та методи

Протягом 2009-2023 років на базі СМЦ (стоматологічного медичного центру) та кафедри ортодонції та пропедевтики ортопедичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця нами було проведено обстеження та лікування пацієнтів з дисфункцією СНЩС. Репрезентативний контингент рандомної вибірки хворих нараховував 234 особи (172 жінки та 62 чоловіка), вікового діапазону від 16 до 65 років (табл. 1). За стандартизованим алгоритмом було про-

Таблиця 1. Кількість обстежених пацієнтів з дисфункцією СНЩС.

Клінічні групи	Всього	Жінки		Чоловіки	
		Абс.	%	Абс.	%
0	20	15	5,9	5	1,9
I	39	21	8,3	18	7,1
II	136	82	32,3	54	21,3
III	59	38	15,0	21	8,3
Всього	254	156	61,4	98	38,6

ведено детальний аналіз даних комплексу клінічних та параклінічних методів дослідження. Аналіз проводили зі сталою періодичністю на всіх етапах лікування пацієнтів. Для зручності проведення дослідження всі пацієнти були розподілені на три групи (за інтегративним аналізом клінічного обстеження). Групу 0 (контрольну) склали 20 осіб, які були соматично та психологічно здорові та не мали клінічних ознак дисфункцій СНЩС ($h=0$). До першої клінічної групи ($n=59$) увійшли пацієнти, які не мали скарг з боку СНЩС і жувальних м'язів, звернулися до клініки щодо санації ротової порожнини чи протезування, але мають ранні ознаки дисфункції, виявлені під час обстеження. Клінічний індекс дисфункції зазначених пацієнтів був в межах $h=1-5$. Другу клінічну групу ($n=136$) становили пацієнти зі скаргами на порушення функції СНЩС та жувальних м'язів. Усі пацієнти цієї досліджуваної групи мали виражені клінічні ознаки м'язово-суглобової дисфункції (хрускіт, девіація, дискомфорт тощо). Клінічний індекс дисфункції (Helkimo) зазначених пацієнтів відповідав середньому ступеню тяжкості перебігу патології та становив $h=6-15$. Третю клінічну групу ($n=39$) склали пацієнти з вираженими ознаками больової дисфункції СНЩС (біль без причини, біль під час рухів нижньої щелепи, біль під час пальпації поверхневих жувальних м'язів, девіації та дефлексії нижньої щелепи, тривожний стан тощо). Клінічний індекс дисфункції у цієї групи пацієнтів становив $h=16-25$ (тяжкий ступінь). Отримані дані всіх досліджуваних пацієнтів були наповненням і тестом для аналізу створеної нами індивідуалізованої системи оцінки [7].

Для оцінки психологічного статусу пацієнтів з патологією СНЩС, виявлення розладів внаслідок ПТСР та з

метою кореляції відповідних даних, ми використовували такі методики: модифіковану шкалу FPS-R (на основі Bayers, має десять ступенів оцінки) для суб'єктивного оцінювання болю, коротку шкалу тривоги, депресії та ПТСР за Hart, Гіссенський опитувальник соматичних скарг, проективну методику "Я здоровий - я хворий".

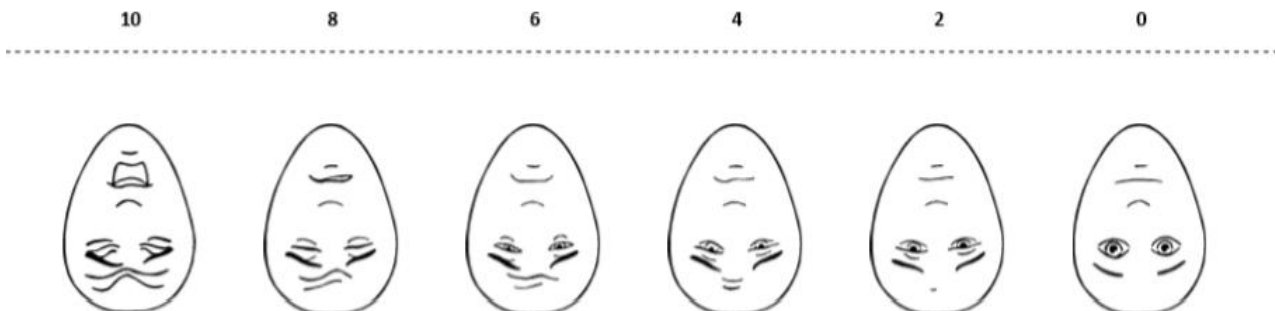
Метод оцінки болю за модифікованою шкалою FPS-R (рис. 1) рекомендовано Міжнародною асоціацією з вивчення болю (IASP) та Українською асоціацією з вивчення болю. Перевагою цього методу є легке розуміння його пацієнтами, доступність опрацювань результатів, малі витрати часу за достатньої об'єктивності суб'єктивних даних [6]. Як достовірну зараховували ту відповідь пацієнта на той заданий тест, термін формування якої не перевищив 3 секунди. Критерії оцінювання тесту наведені в таблиці 2.

Статистичний аналіз отриманих в результаті дослідження параметрів проводили в програмному середовищі MedStat. Для порівняння груп досліджуваних пацієнтів використовували непараметричний критерій Уїлксона-Манна-Уїтні. У запропонованому дослідженні як критичний був прийнятий рівень 1 значущості $p=0,01$. Для порівняння розподілів двох сукупностей було використано критерій χ^2 (Хі-квадрат).

Експертний висновок на матеріали дослідження "Комплексне лікування дисфункції скронево-нижньощелепних суглобів, ускладненої больовим міофасціальним синдромом" аспіранта кафедри ортодонції та пропедевтики ортопедичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця Сироїшко Маріанни Василівни. Протокол №162 від 31.10.2022 р.

Таблиця 2. Критерії оцінювання відповідно до характеристики болю.

Градація болю	Вираженість болю, бали	Характеристика болю	
Відсутність болю	0	Нестерпний Нижчий Давлячий Роздавлюючий Стиснення Пронизуючий Стріляючий	Гострий
Легкий біль	1-4		Пекучий
Помірний біль	5-6		Пульсуючий
Надто сильний біль	7-8		Судомний
Нестерпний біль, який виснажує	9-10		Спастичний Тупий Напружений Тривожний

**Рис. 1.** Модифікований тест FPS-R (на основі Bayers).

Результати. Обговорення

У результаті обстеження 234 осіб з дисфункцією СНЩС, проведеного на різних етапах лікування, було виявлено, що 65,8% наших пацієнтів констатували погіршення свого стану, пов'язуючи це переважно зі стресорним чинником в анамнезі життя (унаслідок початку повномасштабного вторгнення та воєнних дій в Україні).

За проаналізованими та обробленими нами даними питома вага скарг пацієнтів була такою: 49,6% (116 осіб) всіх досліджених пацієнтів відзначали загострення симптоматики та появу нових симптомів за останні 3-5 місяців. Серед цих симптомів: головний біль - 17,5%; акцентоване відчуття рухів власних суглобів - 13,2%; шум чи закладеність у вухах - 7,7%; дискомфорт в жувальних м'язах - 16,2%; сухість у роті - 3,3%; біль і хрускіт в інших суглобах - 63,8%; швидка втома та порушення сну - 34,1%; трансформована тактильна та больова чутливість в периметрі ділянок іннервації II та III гілок трійчастого нерва - 4,2%. Відчуття слабкості відзначили 49,6% респондентів, підвищене серцебиття та порушення в роботі ССС - 27,4%, схильність до безпричинного плачу - 21,7%, відчуття свербіжів чи печіння в ділянці СНЩС - 6%, поява панічних атак - 27,8%; на наявність неприємності в анамнезі вказали 9%. Надмірна сонливість властива 65,8% опитаних; запаморочення різного ступеня тяжкості характерне для 49,5% опитаних, біль у спині - 51,7% респондентів; на біль у шиї або плечових суглобах покаржилися 49,6% опитаних, відчуття порушеної координації було виявлено у 21,8% респондентів. Слід зауважити, що питома вага зазначених скарг (>65%) належить пацієнтам вікового діапазону 36-48 років.

За результатами проведеного моніторингу досліджуваних пацієнтів нами було встановлено, що труднощі під час ковтання відчували 4,7% пацієнтів, на відсутність апетиту вказали 23,9% опитаних, на періодичний гострий біль у горлі та розлади мовлення покаржилися 5,1% опитаних. Виникнення чи загострення перерахованих вище симптомів, а також скарги на наявність болю чи дискомфорту інших органів та систем організму, депресивний стан, зміну ваги пацієнти пов'язували із стресорними розладами та зміною психологічного стану через початок воєнних дій. Аналіз симптомів, які були зазначені в методиці, але виражені незначно (менше 0,5%) вважали як такі, що не мають суттєвого діагностичного, а також профілактичного значення.

Дослідження типу ставлення пацієнта до своєї хвороби дозволило отримати такі результати: тривожний (56,5%) - хворі відчувають безперервне занепокоєння, постійне бажання змінити лікаря чи збільшити кількість лікарів навколо себе, виявляють підозру та недовіру до запропонованих методів лікування та призначень лікаря, вважають, що їм приділено недостатньо уваги з боку лікарів; паранояльний (34,6%) - вважають, що всі лікарі винні у прогресуванні перебігу їхнього захворювання та скаржаться на відсутність полегшення страждання. Така сформована у пацієнта інтрапсихічна спрямованість

його особистості на власну хворобу свідчить про погіршення та зниження умов його соціальної адаптації. Паранояльний, егоцентричний, дисфоричний типи ставлення пацієнта до своєї хвороби є саме тим блоком інтерпсихічної спрямованості особистості, який перешкоджає нормалізації та підвищенню соціальної адаптації пацієнта.

За аналізом індивідуальних тестів пацієнтів на тему "Я здоровий - я хворий", нами були виявлені такі характерні особливості: 8% хворих зовсім не виконали завдання. 11,9% пацієнтів відобразили на малюнках саме ті фігури, які свідчать про агресію та стійкий негативний емоційний стан. Диференціація емоцій 5,4% пацієнтів за отриманими нами малюнками взагалі була неможливою, що прямо вказує на вираженість алекситимічного радикала. Слід зауважити, що 78,6% пацієнтів під час виконання завдання за цією методикою зобразили на малюнках лише людську голову, де була чітко промальована ділянка рота. Ця ознака вказала на наявність у пацієнтів психологічних проблем, пов'язаних саме із цією частиною тіла. Якісний аналіз малюнків дозволив нам зробити висновок, що незалежно від статі та віку всім нашим досліджуваним пацієнтам усіх трьох клінічних груп властива надмірна концентрація на власній хворобі, а саме на патології СНЩС. Цей факт дуже важливо враховувати під час лікування та ведення таких пацієнтів.

Як метод активної психодіагностики, характеристика болю пацієнтів за модифікованою 10-ступеневою шкалою FPS-R (на основі Bayers) виявилася найбільш зручною з методів миттєвого визначення власної больової оцінки пацієнтом. І хоча ці обстеження були доволі суб'єктивними, проте саме вони є одним із провідних показників вихідного психологічного стану пацієнта та дозволяють здійснити прогнозування результату лікування в цілому. Ми провели порівняння вихідного стану пацієнтів до перенесення обтяжливо-стресорної ситуації та під час неї. Результати наведені в таблицях 3-4.

На основі аналізу зазначених вище параметрів можна стверджувати, що суттєво змінилося суб'єктивне сприйняття пацієнтами своїх відчуттів у кожній окремо взятій клінічній групі. Так, у I клінічній групі суттєвих суб'єктивних змін не виявлено, у II клінічній групі, яка зазнала найбільших змін, відсоток відчуття болю як надто сильного та нестерпного зріс відповідно на 3,9 та 4,2%, у III клінічній групі вразила повна наявність (100%) скарг на біль різної інтенсивності, періодичності та характеру малюнка болю.

Отже, на підставі об'єктивного аналізу отриманих нами суб'єктивних даних слід зазначити, що на стан пацієнтів вплинула перенесена стресорно-травматична подія. Обраний напрям аналізу відповідав завданню щодо вивчення динаміки індивідуально-особистісних характеристик під впливом стресової ситуації (ПТСР), при емоційній напруженості, особливу увагу зосереджено на індивідуально окресленому власному

Таблиця 3. Суб'єктивний критерій болю FPS-R пацієнтів досліджуваних клінічних груп до обтяжливо-стресорного впливу*.

Градация болю	Виразеність болю	Кількість осіб КГ I		Кількість осіб КГ II		Кількість осіб КГ III	
	Бали	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Відсутність болю	0	12	5,1	34	14,5	2	0,1
Легкий біль	1-4	32	13,7	57	24,4	11	4,7
Помірний біль	5-6	15	6,4	34	14,5	10	4,3
Надто сильний біль	7-8	0	0	8	3,4	9	3,8
Нестерпний біль	9-10	0	0	2	0,1	7	3,0

Примітки: * - кількість проявів негативних симптомів, %, нормована щодо загальної кількості пацієнтів у клінічних групах, прийнятої за 100%.

Таблиця 4. Суб'єктивний критерій болю FPS-R пацієнтів досліджуваних клінічних груп після перенесеного обтяжливо-стресорного впливу*.

Градация болю	Виразеність болю	Кількість осіб КГ I		Кількість осіб КГ II		Кількість осіб КГ III	
	Бали	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Відсутність болю	0	11	4,7	14	6,0	0	0
Легкий біль	1-4	32	13,7	41	17,5	0	0
Помірний біль	5-6	15	6,4	54	23,1	21	9,0
Надто сильний біль	7-8	1	0,4	17	7,3	9	3,8
Нестерпний біль	9-10	0	0	10	4,3	9	3,8

Примітки: * - кількість проявів негативних симптомів, %, нормована щодо загальної кількості пацієнтів у клінічних групах, прийнятої за 100%.

діапазоні мінливості. Внутрішньогрупові норми включених до вибірки пацієнтів досліджуваних клінічних груп показали за своїми результатами різке збільшення кількості осіб, яким властиво проявляти риси емотивності, тривожності та сенситивності. У поєднанні з екстраверсією зазначені риси пацієнтів проявилися підвищеною агресивністю та надмірною відкритістю в організації міжособистісних стосунків. У результаті таке ком-

плектування і виразність зазначених вище ознак сприяли формуванню конфліктного за характером типу поведінки пацієнта. І саме ці прояви поведінки ми власне й спостерігали в наших пацієнтів, хворих на м'язово-суглобову дисфункцію СНЩС.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Клінічна картина проявів дисфункції скронево-нижньощелепних суглобів є різноманітною, з великою кількістю клінічних симптомів та скарг. На тлі перенесеного ПТСР, поряд з основними змінами в нейро-м'язовому й оклюзійно-артикуляційному компоненті складової біосистеми СНЩС, домінуючими стали загальносоматичні та емоційно-психологічні складники патології.

2. У результаті проведеного нами дослідження були визначені мішені психологічного впливу на пацієнтів з дисфункцією СНЩС та скоригована тактика їх психологічного супроводу на етапах лікування. Долучення до мультидисциплінарного алгоритму психолога (психіатра) є рекомендованим, навіть обов'язковим. Під час основного стоматологічного лікування з метою підвищення якості надання стоматологічної допомоги населенню, психокорекційні заходи слід поєднувати з психопрофілактикою вторинних порушень психологічного здоров'я пацієнтів. За умов відсутності зазначених заходів, комплаєнтність хворого знижується, а його загальний стан погіршується.

Надалі плануємо поглибити дослідження психологічного стану пацієнтів з дисфункцією скронево-нижньощелепних суглобів. Зважаючи на проаналізовані нами дані дослідження, їх доцільно проводити і як початкову діагностику, так і періодично під час лікування - з метою виявлення змін та коригування алгоритму лікувальних заходів. Удосконалення діагностичного алгоритму пацієнтів, що мають м'язово-суглобову дисфункцію СНЩС, дозволить підвищити якість надання стоматологічної допомоги населенню.

Список посилань - References

- [1] Bisson, J. I., Berliner, L., Cloitre, M., Forbes, D., Jensen, T. K., Lewis, C., ... & Shapiro, F. (2019). The international society for traumatic stress studies. New guidelines for the prevention and treatment of PTSD: Methodology and development process. *Journal of Traumatic Stress*, 32(4), 471-4. doi: 10.1002/jts.22421
- [2] Florjanski, W., & Orzeszek, S. (2021). Role of mental state in temporomandibular disorders: a review of the literature. *Dent Med Probl.*, 58(1), 127-33. doi: 10.17219/dmp/132978
- [3] Korolchuk, O. L. (2016). Посттравматичний стресовий розлад як новий виклик сучасній Україні [Post-traumatic stress disorder as a new challenge for modern Ukraine]. *Інвестиції: Практика та досвід - Investments: Practice and experience*, 17, 104-111.
- [4] Kostiuk, T. (2019). Особливості психологічного супроводу хворих на м'язово-суглобову дисфункцію скронево-нижньощелепного суглоба [Peculiarities of the psychological support of ailments to the m'yazovo-loam dysfunction of the skeletal-lower-slit loam]. *Вісник Вінницького національно-*
- го медичного університету - Reports of Vinnitsa National Medical University*, 4(23), 594-598. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(4)-06
- [5] Kostiuk, T., Kaniura, A., & Lytovchenko, N. (2020). Analysis efficiency of the temporomandibular disorders treatment. *Medical Science of Ukraine*, 1(16), 48-51. doi:10.32345/2664-4738.1.2020.07
- [6] Li, D. T., & Leung, Y. Y. (2021). Temporomandibular disorders: current concepts and controversies in diagnosis and management. *Diagnostics* (Basel), 11(3), 459. doi: 10.3390/diagnostics11030459
- [7] Reis, P. H., Laxe, L. A., Lacerda-Santos, R., & Munchow, E. A. (2022). Distribution of anxiety and depression among different subtypes of temporomandibular disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil.*, 49(7), 754-67. doi: 10.1111/joor.13331
- [8] Lewis, C., Roberts, N., Andrew, M., Starling, E., & Bisson, J. (2020). Psychological therapies for post-traumatic stress disorder in adults: Systematic review and meta-analysis.

- European Journal of Psychotraumatology*, 11(1), 1729633. doi:10.1080/20008198.2020.1729633
- [9] Li, Annan, Bingmei, Shao, & Zhan, Liu. (2022). Comparison of stress distribution of TMJ with different mandibular deformities under incisal clenching. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 25(2), 148-155. doi: 10.1080/10255842.2021.1939316
- [10] Malanchuk V., Volovar O., Lytovchenko, N., & Kostiuk, T. (2017). Clinical manifestations of somatic pathology in patients with temporomandibular joint disorders. *Journal of Research in Medical and Dental Science*, 2(5), 26-32. DOI: 10.5455/jrmds.2017525
- [11] Malanchuk, V. O., Volovar, A. S., Timoshchenko, N. M. (2015). Діагностика положення моторних і тригерних точок жувальних м'язів при переломах вилицевого комплексу [Diagnostics of position of the motor and trigger points of the chewing muscles for zygomatic complex fractures]. *Лікарська справа - Medical case*, 3-4, 109-115.
- [12] Manfredini, D., Cocilovo, F., Favero, L., Ferronato, G., Tonello, S., & Guarda-Nardini, L. (2011). Surface electromyography of jaw muscles and kinesiographic recordings: diagnostic accuracy for myofascial pain. *J. Oral Rehabil.*, 38(11), 791-795. doi: 10.1111/j.1365-2842.2011.02218.x
- [13] Roberts, N. P., Kitchiner, N. J., Kenardy, J., Lewis, C. E., & Bisson, J. I. (2020). Early psychological intervention following recent trauma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Psychotraumatology Supplement*, 10(1), 1695486. doi:10.1080/20008198.2019.1695486
- [14] Singva, Park. (2020). Theory and usage of tensiomyography and the analysis method for the patient with low back pain. *J. Exercise Rehabilitation*, 16(4), 325-331. doi: 10.12965/jer.2040420.210
- [15] Wolowski, A., Eger, T., Braas, R., Gohr, J., Weber, N., Witanski, K., & Worner, F. (2020). Long-term effects of splint therapy in patients with posttraumatic stress disease (PTSD). *Clin Oral Investig*, 24, 1493-1497. doi: 10.1007/s00784-019-03184-5

DYSFUNCTION OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINTS ASSOCIATED WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDERS IN PATIENTS

Syroishko M. V., Kostiuk T. M.

Annotation. Temporomandibular joint disorders (TMJs) are among the most common maxillofacial pathologies found both in Ukraine and abroad, being comorbid in 75% of cases with other issues in dental patients. Psychoemotional disorders exacerbate the patient's perception of pathology and reduce the effectiveness of the treatment. Progressive exacerbation of TMJ symptoms associated with PTSD negatively affects patient-doctor relations and calls for the application of psychological and psychosomatic correction methods in addition to the standard multidisciplinary treatment and diagnostic algorithm. The purpose of the present research is to study and compare the nature and degree of psychological manifestations in patients with temporomandibular joint dysfunction associated with PTSD by examining the degree of clinical manifestations of the pathology to improve the quality of dental care. Examination and treatment of patients with TMJ dysfunction were carried out at the Dental Medical Center of NMU named after O.O. Bogomolets. The representative contingent of patients included 234 individuals. We used the modified FPS-R scale (based on Bayers), the short scale of anxiety, depression, and PTSD according to Hart, the Giessen Questionnaire of Somatic Complaints, projective technique. The results of the study made it possible to note significant changes in the patients' subjective perception of their feelings in each individual clinical group. In the II clinical group, which underwent the greatest changes, the percentage of feeling pain as too strong and unbearable increased by 3.9 and 4.2%, respectively, in the III clinical group, one was struck by the complete presence (100%) of pain complaints of various intensity, periodicity and the nature of the pain picture. Thus, general somatic and emotional-psychological components of the pathology became dominant along with the main changes in the neuromuscular and occlusive-articulatory components of the TMJ biosystem due to post-traumatic stress disorder.

Keywords: muscle and joint dysfunction, temporomandibular joint (TMJ), clinical index, psychological manifestations, psychocorrection of the condition.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-13

УДК: 616.12-008.331.1/.46-055.28:575.113:618.17

ПОКАЗНИКИ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХСН, НОСІВ РІЗНИХ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА ГАЛЕКТИНУ-3

Поліщук Т. В., Жебель В. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: tatyapolishchyk99@gmail.com

Статтю отримано 24 лютого 2023 р.; прийнято до друку 29 березня 2023 р.

Анотація. Мета дослідження - покращити прогнозування та діагностику структурно-функціональної перебудови серця у вигляді гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) при гіпертонічній хворобі (ГХ) та розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) на її тлі у жінок - носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (LGALS3, rs2274273). Обстежено 180 жінок постменопаузального віку (середній вік $58,51 \pm 0,45$ р.), мешканок Подільського регіону України. Основна група складалася зі 113 жінок, хворих на гіпертонічну хворобу, з них 62 особи хворіли на ГХ II, 51 особа - на ГХ III з ХСН II А стадії. До контрольної групи увійшло 67 жінок без ознак серцево-судинної патології. Проведено загальноклінічне обстеження, метод імуноферментного аналізу для визначення рівня галектину-3 у плазмі крові, генотипування гена LGALS3 (rs2274273) із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції, УЗД серця. Відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваних популяціях рівновазі Харді-Вайнберга перевіряли за допомогою програмного калькулятора MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php та розраховували відношення шансів (OR) розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) та ХСН. $OR=1$ розглядали як відсутність асоціації, $OR>1$ - як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), $OR<1$ - як негативну асоціацію (знижений ризик патології). Результати вважали вірогідними при $p<0,05$. Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням пакета статистичних програм SPSS, STATISTICA v. 10.0. Достовірність різниці відсотків кількісних величин між групами розрахована за критерієм χ^2 . У жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології, виявлено такий розподіл частот варіантів генотипів гена галектину-3 (rs2274273): GA - 49,25%, GG - 40,30%, AA - 10,45%, що відповідає рівновазі Харді-Вайнберга. Зазначене співвідношення достовірно не відрізняється від такого у жінок, хворих на ГХ різних стадій. Отже, поліморфізм гена галектину-3 (rs2274273) не асоціюється з ризиком розвитку ГХ: $OR=0,88$; 95% CI 0,47-1,63; z statistic 0,417; $\chi^2=0,1744$, $p=0,6763$. Під час аналізу структурно-функціональних показників міокарда в носіїв алелі А виявлено більш виражене ремоделювання міокарда з ексцентричною ГЛШ, з гіршим ступенем діастолічної дисфункції (ДД) та формуванням порушень насосної функції ЛШ, ніж у GG гомозигот (ФВ ЛШ $47,63 \pm 0,49\%$ проти $50,61 \pm 0,63\%$, $p<0,05$). Отже, носійство генотипу GG гена галектину-3 (rs2274273) є маркером обмежених змін у структурі міокарда в процесі перебігу ГХ.

Ключові слова: галектин-3, поліморфізм гена галектину-3, жінки постменопаузального віку, гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, діастолічна дисфункція.

Вступ

Останнім часом увага медичної спільноти зосереджена на біомаркерах гіпертонічно-опосередкованих уражень органів, що відповідають за подальші функціональні порушення в організмі й відповідні клінічні прояви. Одним із найнебезпечніших за наслідками проявом структурно-функціональної перебудови серця при гіпертонічній хворобі є гіпертрофія міокарда. Процеси ремоделювання серця зумовлені різними нейрогуморальними чинниками, які мають генетичну детермінацію. Серед останніх слід виділити галектин-3, який опосередковує несприятливе ремоделювання серця через патологічний процес запалення й фіброзу [8, 13]. Ген (LGALS3), що кодує галектин-3 в геномі людини, розташований на 14-й хромосомі, локус q21-22, і складається з шести екзонів та п'яти інтронів, що охоплюють близько 17 кілобаз [14]. Науковці виявили вплив різних поліморфних варіантів гена галектину-3 в локусі rs2274273 на ступінь неадаптивного ремоделювання лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда [4]; на

сприйнятливості і прогноз дилатаційної кардіоміопатії [18], на ризик розвитку ревматоїдного артриту (РА) у популяції Хань південного Китаю [17]. Надмірна експресія та секреція галектину-3 доведена при гіпертрофії міокарда, що розвинулися на тлі ГХ та атеросклерозу [1, 7, 15]. В. О. Ружанська та ін. (2018) виявила асоціації між плазмовими рівнями галектину-3 та ступенем структурно-функціональних ушкоджень серця при розвитку гіпертензивної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у чоловіків - мешканців Подільського регіону України [11]. До сьогодні подібних досліджень у жінок не проводили, значення носійства різних поліморфних варіантів гена галектину-3 у жінок в процесі ремоделювання міокарда при ГХ та маркуванні його наслідку у вигляді хронічної серцевої недостатності не вивчали.

Мета дослідження - покращити прогнозування та діагностику структурно-функціональної перебудови серця у вигляді гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) при ГХ та розвитку хронічної серцевої недостатності

(ХСН) на її тлі у жінок - носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (LGALS-3, rs2274273).

Матеріали та методи

На базі Вінницького обласного клінічного медичного реабілітаційного центру ветеранів війни та радіаційного захисту населення Вінницької обласної ради обстежено 180 жінок постменопаузального віку (середній вік $58,51 \pm 0,45$), мешканок Подільського регіону України, які проживають на цій території в третьому поколінні. Усі учасники були ознайомлені з метою та методами дослідження, після чого кожна жінка підписала інформовану згоду на участь в дослідженні та на обробку персональних даних. Обстеження жінок проводили з дотриманням засад Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) [9] відповідно до протоколу дослідження, який був затверджений локальною етичною комісією при лікарні. Наявність менопаузи встановлювали анамнестично (відсутності місячних протягом одного року і більше) та лабораторно (знижений рівень естрадіолу, підвищені показники фолікулоstimулювального гормону в сироватці крові). Основна група складалася зі 113 жінок, яким був встановлений діагноз - гіпертонічна хвороба, з них 62 особи хворіли на гіпертонічну хворобу без ознак хронічної серцевої недостатності (ГХ II), 51 особа хворіла на гіпертонічну хворобу з хронічною серцевою недостатністю II A стадії II-III функціонального класу (ФК) за NYHA (ГХ III з ХСН II A стадії). Діагноз - гіпертонічна хвороба, а також її ускладнення у вигляді хронічної серцевої недостатності верифікували відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів [16] та Європейської спілки кардіологів [5] на підставі скарг хворих, даних анамнезу, об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження, враховуючи плазмовий рівень мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) та галектину-3. Критерії виключення: порушення серцевого ритму, порушення функції нирок та печінки, наявність бронхіальної астми чи хронічного обструктивного захворювання легень, ревматичні, автоімунні й ендокринні захворювання, хвороби системи крові та новоутворення. До контрольної групи увійшло 67 жінок, у яких за результатами збору анамнезу, об'єктивного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження не виявили ознак серцево-судинної патології та гіпертрофії міокарда за інших причин. Середній вік обстежених осіб контрольної групи складав $56,43 \pm 0,64$ роки, який достовірно не відрізнявся від середнього віку жінок основної групи ($57,34 \pm 0,62$), ($p > 0,05$).

Усім учасникам дослідження вимірювали офісний артеріальний тиск тонометром фірми Microlife BP AG1-20, згідно з рекомендаціями Європейської спілки кардіологів [5]. Схема призначеного лікування та його ефективність не впливала на формування груп дослідження, у протоколі дослідження не врахована. Дослідження проводили за стабілізації стану пацієнтів.

У дослідженні застосовано метод імуноферментного аналізу для визначення рівня галектину-3 в плазмі крові. Генотипування гена LGALS3 в локусі rs2274273 із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції проводили спільно з Науково-дослідним інститутом генетичних та імунологічних основ розвитку патології і фармакогенетики Полтавського державного медичного університету. Дослідження морфофункціональних особливостей серця проводили за допомогою ехокардіографії в М- та В-режимах з імпульсною міокардіальною доплерографією відповідно до рекомендацій Американської асоціації ехокардіографії (ASE) з визначенням основних гемодинамічних показників. Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням пакета статистичних програм SPSS, STATISTICA v. 10.0. Достовірність різниці відсотків кількісних величин між групами розрахована за критерієм χ^2 .

За допомогою програмного калькулятора MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php (Версія 20.109; станом на 21 травня 2022 р.) перевіряли відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваних популяціях рівновазі Харді-Вайнберга та розраховували відношення шансів (OR) розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) та ХСН. OR=1 розглядали як відсутність асоціації, OR >1 - як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), OR <1 - як негативну асоціацію (знижений ризик патології). Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Проведене дослідження є складовою частиною планової науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України на тему: "Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що беруть участь у формуванні фенотипу хвороби" (державна реєстрація № 0116U005376).

Результати. Обговорення

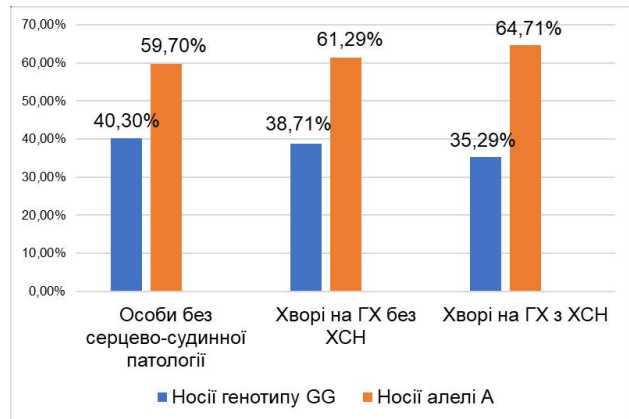
Як повідомлено в попередніх публікаціях [12], у жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології, виявлено такий розподіл частот варіантів генотипів гена галектину-3 (rs2274273): GG - 40,30%, GA - 49,25%, AA - 10,45%, який відповідає рівновазі Харді-Вайнберга. Отже, генотипи GA та GG зустрічаються майже з однаковою частотою, а генотип AA достовірно рідше. Подібний розподіл генотипів гена галектину-3 локус rs2274273 виявили Ana Djordjevic et al. (2017) серед 167 здорових осіб сербської національності: GG - 37,95% (n=63); GA - 50,00% (n=84); AA - 12,05% (n=20) [3] та Yuhui Zhang et al. (2018) серед 363 здорових осіб китайської популяції із Північної Хані: GG 63,71%, (n=230), AG 31,86% (n=115), AA (4,43%, n=16) [18].

У зв'язку з низькою чисельністю носіїв генотипу AA, їх об'єднали з носіями генотипу GA в групу 2 - носії алелі A, 1-а група включала носіїв генотипу GG. Зазначене співвідношення достовірно не відрізняється від такого у жінок, хворих на ГХ різних стадій (рис. 1). Отже, поліморфізм гена галектину-3 (rs2274273) не асоціюється з ризиком розвитку ГХ: OR =0,88; 95 % CI 0,47 - 1,63; z statistic 0,417; $\chi^2 = 0,1744$, p=0,6763. Ana Djordjevic et al. (2016) також не встановили асоціації поліморфізму гена галектину-3 (rs2274273) з розвитком атеросклерозу сонних артерій, що прогресує, і його ускладнень [2].

Під час аналізу структурно-функціональних показників міокарда виявлено гіпертрофію міокарда лівого шлуночка в усіх хворих на ГХ (іММЛШ на зріст перевищує показник $45 \text{ г/м}^{2,7}$). Виявлено, що показники розмірів та об'ємів лівого шлуночка у кінці діастолі та в систолу (КДР, КСР та КДО, КСО), іММЛШ на площу та на зріст достовірно вищі у хворих жінок - носіїв алелі A, порівняно з гомозиготами алелі G (p<0,05). Зокрема показники іММЛШ на зріст у хворих на ГХ без ХСН носіїв алелі A та GG генотипу відповідно дорівнюють: $69,36 \pm 1,37 \text{ г/м}^{2,7}$ та $58,78 \pm 1,55 \text{ г/м}^{2,7}$, p<0,001; а у хворих на ГХ з ХСН відповідно: $81,75 \pm 1,56 \text{ г/м}^{2,7}$ та $75,02 \pm 3,51 \text{ г/м}^{2,7}$, p<0,005. Отже, у всіх хворих на ГХ носії алелі A мають більш виражену гіпертрофію міокарда ЛШ. Водночас у хворих з ХСН товщина стінок ЛШ суттєво не відрізняється у носіїв різних генотипів гена галектину-3, а показник ВТС у носіїв алелі A нижчий, ніж у гомозигот алелі G (відповідно ВТС - 0,45 проти 0,47, p<0,01), що відображає тенденцію до розвитку ремоделювання міокарда з ексцентричною ГЛШ та формуванням порушень насосної функції ЛШ. Показники ФВ ЛШ достовірно нижчі у носіїв алелі A порівняно з носіями генотипу GG і відповідно дорівнюють: $47,63 \pm 0,49\%$ та $50,61 \pm 0,63\%$, p<0,03. Серед хворих з помірним зниженням ФВ ЛШ (40-49%) 79,31% (n=23) є носії алелі A, і тільки 20,69% (n=6) - носії GG генотипу (p<0,001). У той час як серед хворих з ФВ?50% носії генотипу GG та носії алелі A зустрічаються майже з однаковою частотою: 54,55% (n=12) та 45,45% (n=10) (p >0,05) (рис. 2).

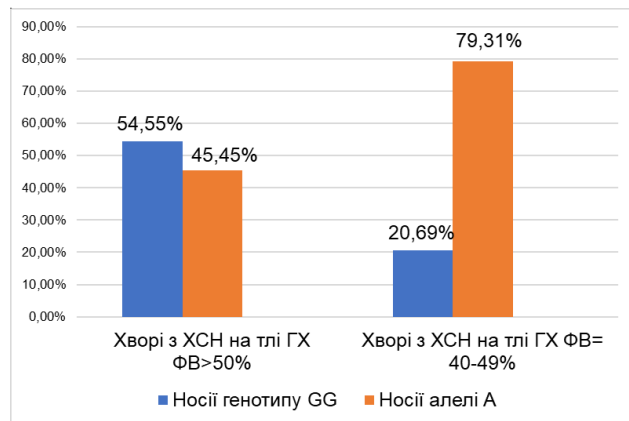
Під час розрахунку відношення шансів (OR) за допомогою MedCalc Software Ltd. (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) виявлено, що варіант успадкування алелі A гена галектину-3 асоціюється з ризиком розвитку ХСН з ФВ ЛШ < 50%, що розвинулась на тлі ГХ (OR 4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 p<0,01).

Згідно з даними наукової літератури у хворих з дилатаційною кардіоміопатією в популяції північно-ханських китайців (642 неспоріднених учасники, що склалися з 279 пацієнтів і 363 осіб контрольної групи, середній вік - 63,3 роки) носії генотипу AA порівняно з носіями GG та GA генотипів гена галектину-3 (rs2274273) мали достовірно нижчі показники ФВ ЛШ (рецесивна модель, p=0,018; адитивна модель, p =0,039), більші значення кінцевого діастолічного діаметру лівого шлуночка (LVEDD) та діаметра лівого передсердя (LDA) (домінан-



$\chi^2=0,31$; p=0,86

Рис. 1. Розподіл частот поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273) серед жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України, без ознак серцево-судинної патології та хворих на ГХ різних стадій (%)



$\chi^2=6,28$; p=0,01

Рис. 2. Розподіл частот поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273) серед жінок, хворих на ГХ з ХСН за різної ФВ ЛШ (%)

тна модель, p=0,05; адитивна модель, p=0,033) [18]. Зниження систолічної функції ЛШ та більш виражене збільшення розмірів ЛШ (діаметр p=0,037 і об'єм p=0,034) у носіїв рідкісних варіантів rs2274273, rs17128183 гена LGALS-3, порівнюючи з гомозиготами частішої алелі, виявили Ana Djordjevic et al. (2018) у результаті спостереження протягом 6 місяців за пацієнтами сербської національності (167 осіб) після перенесеного інфаркту міокарда [4].

Відомо, що ранньою ознакою порушення гемодинаміки у хворих на ГХ є діастолічна дисфункція як початковий етап ремоделювання ЛШ внаслідок фіброзу міокарда [6]. Враховуючи наявність більш вираженого ремоделювання міокарда лівого шлуночка в носіїв алелі A порівняно з GG гомозиготами гена галектину-3, проведено порівняння показників діастолічної функції у носіїв його різних поліморфних варіантів (табл. 1)

Ступінь діастолічної дисфункції визначали за алгоритмом оновлених рекомендацій Американського то-

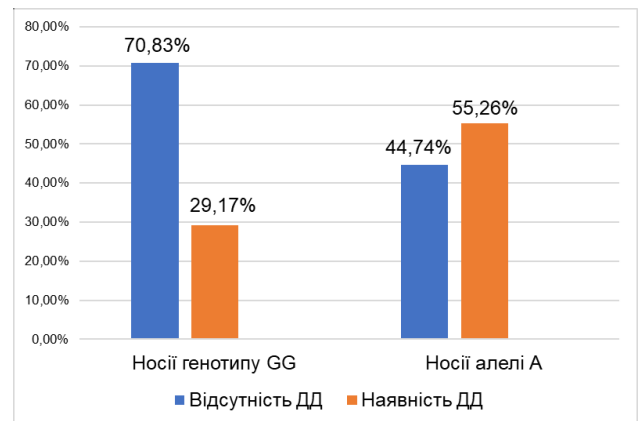
Таблиця 1. Показники діастолічної функції у жінок, хворих на ГХ без та з ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3, локус rs2274273.

	Жінки з ГХ без ХСН (n=62)		Жінки з ГХ з ХСН (n=51)	
	Носії генотипу GG (n=24)	Носії алелі А (n=38)	Носії генотипу GG (n=18)	Носії алелі А (n=33)
Е, м/с	0,69±0,03	0,67±0,02	0,61±0,03	0,73±0,03
А, м/с	0,63±0,01	0,65±0,01	0,72±0,03	0,64±0,02
Е/А ум. од.	1,11±0,06	1,06±0,04	0,86±0,06	1,22±0,08
е', м/с	0,086±0,005	0,066±0,003	0,062±0,003	0,051±0,002
Е/е' ум. од.	8,30±0,37	10,79±0,67	10,52±1,03	15,01±0,87
ЛП см	3,47±0,08	3,64±0,06	4,02±0,06	4,22±0,04
ЮЛП, мл/м ²	29,52±0,65	30,91±0,52	34,14±0,52	35,88 0,35

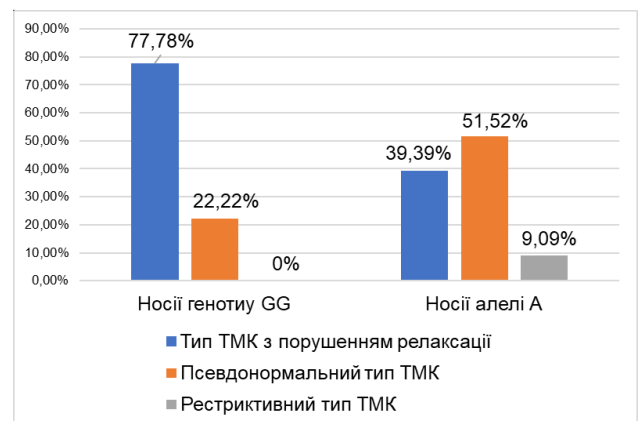
Примітки: Е (м/с) - максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення, А (м/с) - максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення, Е/А (ум. од.) - їхнє співвідношення, е' (м/с) - рання діастолічна швидкість руху мітрального кільця, Е/е' (ум. од.) - відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до швидкості мітрального кільця, ЛП (см) - поперечний розмір лівого передсердя, ЮЛП (мл/м²) - індекс об'єму лівого передсердя.

вариства ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації [10]. Жінки, у яких за наповнення шлуночка серця переважав кровообіг під час передсердної систоли, тобто Е/А? 0,8 ум. од., при нормальному тиску в лівому передсерді, були зараховані до групи хворих з діастолічною дисфункцією I ступеня (ДД I) - порушення релаксації, тобто уповільненого розслаблення міокарда. Такий тип ТМК зазвичай виявляється в осіб з початковими порушеннями діастолічної функції. Коли показники спектра трансклапанного кровотоку нагадували картину нормального потоку, тобто Е/А в межах 0,8-2,0 ум. од., оцінювали співвідношення Е/е' та індекс об'єму ЛП. У разі, якщо один із показників: або співвідношення Е/е' становило >14, або індекс об'єму ЛП був >34 мл/м², таким хворим також встановлювали ДД I ступеня. Якщо ж обидва параметри перевищували межові значення, то у таких осіб діагностували ДД II ступеня - псевдонормальний тип ТМК. У хворих, що мали Е/А ≥ 2, а індекс об'єму ЛП >34 мл/м² встановлювали ДД III ступеня - рестриктивний тип ТМК, який відображає значне збільшення тиску в лівому передсерді та найважчі порушення діастолічної функції серця.

Виявлено, що більшість хворих на ГХ без ХСН носіїв генотипу GG (70,83%, n=17) не мають діастолічної дисфункції, у 29,17% (n=7) осіб реєструвався I ступінь діастолічної дисфункції. Псевдонормальний і рестриктивний типи ТМК у цієї групи осіб не виявлені, тоді як в носіїв алелі А відсутність та наявність діастолічної дисфункції зустрічається майже з однаковою частотою: 44,74% (n=17) та 55,26% (n=21) (рис. 3). Серед хворих з діастолічною дисфункцією також переважає тип ТМК, пов'язаний з порушенням релаксації - 71,43% (n=15), а у 28,57% (n = 6) виявлений псевдонормальний тип ТМК.



$\chi^2=4,05$; $p=0,04$

Рис. 3. Частота виявлення ДД у жінок, хворих на ГХ без ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3, rs2274273 (%).

$\chi^2=6,89$; $p=0,01$

Рис. 4. Частота виявлення різних типів ТМК у жінок, хворих на ГХ з ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3, rs2274273 (%).

У всіх хворих на ГХ з ХСН виявлена діастолічна дисфункція. Однак у носіїв генотипу GG гена галектину-3 достовірно частіше зустрічається тип ТМК, пов'язаний з порушенням релаксації 77,78% (n=14), лише у 22,22% (n=4) осіб виявлений псевдонормальний тип ТМК. Причому у всіх хворих носіїв генотипу GG з псевдонормальним типом ТМК виявляється помірно знижена ФВ ЛШ (40-49%). Рестриктивний тип не зустрічається. У носіїв алелі А спостерігається наступний розподіл типів ТМК: порушення релаксації - 39,39% (n=13), псевдонормальний тип - 51,52% (n=17), рестриктивний тип - 9,09% (n=3). Причому відмінності між першим і другим типами ТМК не достовірні ($p>0,05$), а частка рестриктивного типу є найменшою ($p<0,01$) (рис. 4).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Носійство генотипу GG гена галектину-3 (rs2274273) є маркером обмежених змін у структурі міокарда в процесі перебігу ГХ, тоді як наявність алелі А

асоціюється з більш вираженими процесами ремоделювання лівого шлуночка з достовірним зниженням його ФВ ($47,63 \pm 0,49\%$ проти $50,61 \pm 0,63\%$, $p < 0,05$).

2. Апель А гена галектину-3 (rs2274273) асоціюється з більш вираженим порушенням діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ГХ без та з ХСН.

Надалі плануємо дослідження кореляції концентрації галектину-3 в плазмі крові зі структурно-функціональними показниками серця у жінок, хворих на ГХ без та з ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273).

Список посилань - References

- [1] Cheng, Z., Cai, K., Xu, Ch., Zhan, Q., Xu, X., Xu, D., & Zeng, Q. (2022). Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: Met-Analysis. *Front Cardiovasc. Med., Sec. Heart Failure and Transplantation*, 18(9), 783707. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.783707>
- [2] Djordjevic, A., Zivkovic, M., Stankovic, A., Zivotic, I., Koncar, J., Davidovic, L., ... & Djuric, T. (2016). Genetic Variants in the Vicinity of LGALS-3 Gene and LGALS-3 mRNA Expression in Advanced Carotid Atherosclerosis: An Exploratory Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 30(6), 1150-1157. <https://doi.org/10.1002/jcla.21996>
- [3] Djordjevic, A., Dekleva, M., Zivkovic, M., Stankovic, A., Markovic, N., Alavantic, D., & Djuric, T. (2017). Heart failure development and RS2274273 in the vicinity of LGALS-3 locus, LGALS-3 relative mRNA expression in patients with first myocardial infarction. *European Heart Journal*, 38(1). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P5296>
- [4] Djordjevic, A., Dekleva, M., Zivkovic, M., Stankovic, A., Markovic, N., Alavantic, D., & Djuric, T. (2018). Left ventricular remodeling after the first myocardial infarction in association with LGALS-3 neighbouring variants rs2274273 and rs17128183 and its relative mRNA expression: a prospective study. *Molecular Biology Reports*, 45(6), 2227-2236. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4384-4>
- [5] McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumgartner, A., & Skibellund, A. K. (2021). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 42, 3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [6] Dong, T., Li, H., Wang, S., & Chen, W. (2020). Efficacy evaluation of serum galectin-3 in hypertension complicated with diastolic dysfunction. *Exp Ther Med.*, 19(1), 147-152. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8215>
- [7] Gao, Z., Liu, Z., Wang, R., Zheng, Y., Li, H., & Yang, L. (2020). Galectin-3 is a Potential Mediator for Atherosclerosis. *Journal of Immunology Research*, 2020, ID 5284728. <https://doi.org/10.1155/2020/5284728>
- [8] Hara, A., Niwa, M., Kanayama, T., Noguchi, K., Ayumi, A., Matsuo, M., & Tomita, H. (2020). Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules*, 10(9), 1277. <https://doi.org/10.3390/biom10091277>
- [9] Helsinki Declaration of the World Medical Association (2010). *Morphology*, 4(2), 65-68. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Morphology_4_2_10
- [10] Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., & Co-Chair, M. D. (2016). ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 29(4), 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- [11] Ruzhanskaya, V. O., Sivak, V. G., Sakovych, O. O., Pashkova, J. P., & Zhebel, V. M. (2018). Galectin-3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes. *Biomedical research & therapy*, 5(8), 2633-2644. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i8.471>
- [12] Polіshchuk, T. V. (2022). Плазмові рівні галектину-3 у мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології носіїв різних варіантів кодуючого гена (LGALS-3, rs 2274273) [Plasma levels of galectin-3 in residents of the Podillya region of Ukraine without signs of cardiovascular pathology carriers of different variants of the coding gene (LGALS-3, rs 2274273)]. *Вісник Вінницького національного медичного університету - Reports of Vinnytsia National Medical University*, 26(4), 540-544. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(4\)-03](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-03)
- [13] Sabnis, R. W. (2021). Novel Galectin-3 Inhibitors for Treating Fibrosis. *ACS Med. Chem. Lett.*, 12(2), 174-175 <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00671>
- [14] Suthahar, N., Meijers, W. C., Sillje, H. H. W., Ho, J. E., Liu, F., & de Boer, R. A. (2018). Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update. *Theranostics*, 8(3), 593-609. <https://doi.org/10.7150/thno.22196>
- [15] Sygitowicz, G., Maciejak-Jastrzebska, A., & Sitkiewicz, D. (2022). The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Biomolecules*, 12(1), 46. <https://doi.org/10.3390/biom12010046>
- [16] Voronkov, L. G., & Berezin, A. E. (2019). *Консенсус Української асоціації кардіологів, Всеукраїнської асоціації фахівців зі серцевої недостатності та Української асоціації фахівців зі невідкладної кардіології із застосування біомаркерів при серцевій недостатності [Consensus of the Ukrainian Association of Cardiologists, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiology Specialists on the Use of Biomarkers in Heart Failure]*. Київ. 33 с. <https://www.researchgate.net/publication/332>
- [17] Xu, W. D., Wu, Q., He, Y. W., Huang, A. F., Lan, Y. Y., Fu, L., ... & Liu, X. Y. (2021). Gene polymorphisms of LGALS2, LGALS3 and LGALS9 in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol.*, 368, 104419. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2021.104419>
- [18] Zhang, Y., Wang, Y., Zhai, M., Gan, T., Zhao, X., Zhang, R., ... & Zhang, J. (2018). Influence of LGALS3 gene polymorphisms on susceptibility and prognosis of dilated cardiomyopathy in a Northern Han Chinese population. *Gene*, 5(642), 293-298. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.11.026>

PARAMETERS OF INTRA-CARDIAC HEMODYNAMICS IN WOMEN WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND HEART FAILURE, CARRIERS OF DIFFERENT POLYMORPHIC VARIANTS OF THE GALECTIN-3 GENE (LGALS-3, RS 2274273)

Polіshchuk T. V., Zhebel V. M.

Annotation. The study aims to improve the prediction and diagnostics of cardiac remodeling, specifically left ventricular myocardial hypertrophy (LVH) in essential hypertension and the development of chronic heart failure (CHF) in carriers of polymorphic variants of the galectin-3 gene (LGALS-3, rs2274273). 180 postmenopausal women, on average aged 58.51 ± 0.45 , residents of the Podillya region of Ukraine, were examined. The main group consisted of 113 women with EH, of which 62 had EH II, and 51 had EH III with CHF II A

stage. The control group included 67 women without signs of cardiovascular pathology. General clinical examination, enzyme immunoassay method for determining the level of galectin-3 in blood plasma, genotyping of the LGALS3 gene (rs2274273) using polymerase chain reaction, and ultrasound of the heart were performed. Compliance of the frequency distribution of genotypes in the studied populations to the Hardy-Weinberg equilibrium was checked using the MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php and calculated the odds ratio (OR) of developing left ventricular myocardial hypertrophy (LVH) and chronic heart failure (CHF). OR = 1 was considered as no association, OR>1 - as a positive association (increased risk of pathology), and OR<1 - as a negative association (reduced risk of pathology). The results were considered reliable at $p<0.05$. Statistical processing of the obtained results was performed using the SPSS statistical program package, STATISTICA v. 10.0. The reliability of the difference in percentages of quantitative values between groups was calculated according to the χ^2 criterion. In postmenopausal women, residents of the Podillya region of Ukraine, without signs of cardiovascular pathology, the following frequency distribution of galectin-3 gene genotype variants (rs2274273) was found: GA - 49.25%, GG - 40.30%, AA - 10.45%, which corresponds to the Hardy-Weinberg equilibrium. The specified ratio does not reliably differ from that in women with EH of different stages. Therefore, the galectin-3 gene polymorphism (rs2274273) is not associated with the risk of EH: OR = 0.88; 95% CI 0.47 - 1.63; z statistic 0.417; $\chi^2 = 0.1744$, $p=0.6763$. Analysis of the structural and functional parameters of the myocardium in carriers of the A allele shows more pronounced remodeling of the myocardium with eccentric LVH, a more advanced diastolic dysfunction (DD), and lower left ventricular ejection fraction than in GG homozygotes (LVEF $47.63\pm 0.49\%$ vs. $50.61\pm 0.63\%$, $p<0.05$). Therefore, the GG genotype of the galectin-3 gene (rs2274273) is a marker of limited changes in the structure of the myocardium in EH.

Keywords: galectin-3, galectin-3 gene polymorphism, postmenopausal women, essential hypertension, chronic heart failure, left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-14

УДК: 616.12-008.331.1-06:616.13/.14]-085.22/.272.4

ВПЛИВ СТАТИНОТЕРАПІЇ НА ПРУЖНЬО-ЕЛАСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СУДИН У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Золотарьова Н. А., Гуненко І. І.

Одеський національний медичний університет (вул. Ольгіївська, 2, м. Одеса, Україна, 65000)

Відповідальний за листування:
e-mail: korona0704@gmail.com

Статтю отримано 17 лютого 2023 р.; прийнято до друку 22 березня 2023 р.

Анотація. Загальновідомо, що з віком відбуваються зміни еластичних властивостей судин. За визнанням багатьох вітчизняних і зарубіжних авторів підвищення жорсткості та зниження еластичності великих артерій відіграє важливу роль у патогенезі більшості серцево-судинних захворювань і насамперед - у розвитку артеріальної гіпертензії. Мета - оцінити порівняльну ефективність аторва- та розувастатину на судинну ригідність у хворих на артеріальну гіпертензію. Обстежено 75 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком $44,4 \pm 0,99$ років. Для контрольної групи було відібрано 15 умовно здорових осіб. Усі пацієнти були розподілені на 3 групи залежно від терапії. Вимірювання швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) проводили двічі за загальноприйнятною каротидно-феморальною методикою. Критеріями включення до участі в дослідженні були: вік пацієнтів до 59 років; артеріальна гіпертензія I та II ступенів. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistica 10.0. Достовірність відмінностей між групами за кількісними ознаками оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента. У всіх досліджуваних групах вихідний показник ШРПХ перевищував свою норму. На тлі лікування спостерігалось достовірне зниження цього показника в усіх 3-х групах. Найбільш позитивний ефект був отриманий у пацієнтів, що додатково отримували статини. Кращі результати показав розувастатин. Отже, сучасна стратегія лікування хворих на артеріальну гіпертензію повинна бути спрямована також на досягнення регресу ремоделювання судин. Використання статинів дозволяє покращити пружньо-еластичні властивості судин.

Ключові слова: швидкість розповсюдження пульсової хвилі, пружньо-еластичні властивості судин, артеріальна гіпертензія, аторвастатин, розувастатин.

Вступ

В останні роки доведено, що показники пружньо-еластичних властивостей судин можуть бути незалежними критеріями прогнозу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) [19]. Згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ) [15] запропоновано досліджувати показники, що характеризують жорсткість судин, зокрема швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) як один із критеріїв ураження органів-мішеней, поруч із гіпертрофією лівого шлуночка, порушенням функції нирок, збільшенням товщини комплексу інтима-медіа, мікроальбумінурією тощо. Такі рекомендації зумовлені доведеним самостійним прогностичним значенням та можливістю використання цих показників для оцінки сумарного ризику ускладнень АГ.

Відомо, що ремоделювання судинної стінки є компенсаторно-приспосувальною реакцією у відповідь на тривале підвищення артеріального тиску (АТ). При розвитку та прогресуванні АГ структурно-функціональні зміни відбуваються в усіх типах судин - від великих до мікроциркуляторного русла. На сучасному етапі дослідження проблеми розвитку та прогресування АГ найбільша увага зосереджена на вивченні особливостей ремоделювання саме магістральних судин, зокрема на каротидно-феморальному сегменті, що є "золотим стандартом" у вивченні швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ).

Слід наголосити, що під час вивчення жорсткості у хворих з артеріальною гіпертензією визначальні патофізіологічні механізми досить поширені та не обмежуються процесом атеросклерозу та потовщенням медії судин. Одночасно запускається процес ремоделювання судин, що передбачає стадії функціональних і морфологічних змін, відбувається активація утворення сполучнотканинного матриксу з переважанням синтезу колагену і в результаті розвивається фіброз судинної стінки. Саме внаслідок формування фіброзу в судинах зростає їхня жорсткість.

Одночасно слід зазначити, що в останнє десятиліття в літературі з'явилися дані щодо васкулопротекторного ефекту статинів. Інгібітори 3-гідрокси-3-метил-глутарилкоферменту А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) можна назвати своєрідною "візитною картою" не лише кардіолога, а й спеціалістів загального профілю. Сучасному лікарю під час вибору ліпідзнижувальної терапії слід орієнтуватися, окрім досягнення цільового рівня ліпідів, на можливість покращення й інших показників, які відіграють важливу роль у патогенезі серцево-судинної патології. Широка доказова база підтверджує, що така група препаратів поряд з можливістю покращувати ліпідний обмін, має низку додаткових "неліпідних" або плейотропних ефектів, а саме: покращення ендотеліальної функції, зниження прозапальних маркерів, зменшення тромбоутворення тощо [4, 9]. Враховуючи, що зазначені механізми є одночасно патогенетичними скла-

довими жорсткості, теоретично можна припустити також і сприятливий вплив статинів на судинну ригідність. Статини дозволяють не лише покращувати функцію клітин ендотелію, але й зберегти його нормальну морфологічну структуру. Лікування статинами сприяє відновленню необхідного клітинного складу адвентиціального, ендотеліального та м'язового шарів артерії [14]. Збереження їхньої архітекτονіки, насамперед - структури м'язового шару, лежить в основі запобігання прогресуванню артеріальної жорсткості й механічному пошкодженню атеросклеротичних бляшок із подальшим розвитком атеротромботичних ускладнень [7].

Так, у дослідженні SHIPAS (Shiga Pravastatin Atherosclerosis Study) 6-місячний прийом статинів у пацієнтів віком 60-65 років з АГ та помірною гіперхолестеринемією (середній рівень загального холестерину - 6,6 ммоль/л) дозволив достовірно зменшити жорсткість артеріальної стінки. Водночас у хворих, які не приймали статинів, навіть за кращих початкових параметрів ліпідного обміну (середній рівень загального холестерину - 4,6 ммоль/л) спостерігали підвищення показників артеріальної жорсткості [8], а в субаналізі дослідження ASCOT-LLA показано здатність аторвастатину в дозі 10 мг/добу знижувати ШРПХ, що свідчило про покращення еластичних властивостей великих артерій [12].

Серед статинів особливе місце також займає розувастатин. Дослідження JUPITER продемонструвало ефективність розувастатину в первинній профілактиці серцево-судинних і цереброваскулярних подій в осіб з низьким ризиком розвитку [11]. В інших дослідженнях була показана здатність розувастатину викликати регрес атеросклерозу в коронарних судинах [3, 13], але досліджень щодо його здатності впливати на пружньо-еластичні властивості судин в літературі немає.

Підсумовуючи слід зазначити, що питання артеріальної жорсткості як раннього маркера судинної патології загалом та артеріальної гіпертензії зокрема є дуже актуальними, терапія ригідності судин вивчена недостатньо, ще менше даних щодо впливу статинів на жорсткість, а робіт, присвячених порівняльній ефективності найуживаніших статинів (аторвастатин, розувастатин), ми в літературі взагалі не виявили.

Мета роботи - оцінити порівняльну ефективність аторва- та розувастатину на судинну ригідність у хворих на артеріальну гіпертензію.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 90 осіб, з яких 15 умовно здорових осіб склали контрольну групу для верифікації рівня ШРПХ та 75 пацієнтів з різним ступенем АГ, які перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічній клініці Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (м. Одеса).

Критеріями включення були інформована згода пацієнта та наявність АГ I та II ступеня. Критерії виключен-

ня: вік понад 59 років, ішемічна хвороба серця, порушення ритму та провідності, ревматологічні захворювання з ураженням судин, гострий коронарний синдром, цукровий діабет 1-го чи 2-го типу, хронічні захворювання внутрішніх органів у стадії декомпенсації, онкологічні захворювання.

Середній вік здорових осіб склав 23,4±1,96 років, чоловіків - 8, жінок - 7. Пацієнти з АГ перебували у віковому діапазоні від 27 до 59 років, середній вік становив 44,4±0,99 років, 44 чоловіки та 31 жінка.

У таблиці 1 представлена клінічна характеристика обстежуваних хворих.

Усі пацієнти були розподілені на 3 групи: 1-а група - 45 пацієнтів з різним ступенем АГ, які отримували стандартну антигіпертензивну терапію у відповідності з клінічними рекомендаціями [16]: (як препарат першої лінії призначався інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (Раміпріл), у разі недостатнього ефекту монотерапії до нього додавався блокатор кальцієвих каналів (Амлодипін); 2-а група - 15 пацієнтів, які окрім стандартної терапії отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу; 3-я група - 15 пацієнтів, які окрім стандартної терапії отримували розувастатин у дозі 10 мг на добу.

Період спостереження становив 21,68±0,68 днів. Слід зазначити, що на тлі лікування у всіх пацієнтів були досягнуті цільові рівні АТ (<140/90 мм рт.ст.). Також треба підкреслити, що пацієнти 2 та 3 групи, які отримували статини, мали високий та дуже високий ризик за шкалою SCORE, що відповідно до протоколу потребувало призначення статинів.

На автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas Mira Plus (Швейцарія) з використанням наборів реактивів фірми "BIOLABTEST" (Чехія) усім пацієнтам був проведений аналіз показників ліпідного профілю, за яким відмінностей між групами виявлено не було ($p>0,05$).

Клінічна характеристика хворих трьох груп представлена у таблиці 2.

Із таблиці 2 видно, що пацієнти всіх трьох груп, окрім ліпідного спектру, були також зіставні за статтю, віком та тривалістю захворювання ($p>0,05$), що уможливило їхнє подальше порівняння.

Вимірювання ШРПХ проводили в день надходження та наприкінці дослідження за допомогою спеціаль-

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежуваних хворих.

Показник	Абс.	%
Вік (середнє значення), років	44,4±0,99	
Стать		
чоловіча	44	58,7
жіноча	31	41,3
Ступінь АГ		
АГ I ст.	39	52
АГ II ст.	36	48

Таблиця 2. Розподіл хворих відповідно до віку, статі та тривалості захворювання.

	Середній вік, роки	Ч/Ж	Тривалість захворювання, років
АГ (n=45)	43,4±1,2	30/15	5,4±0,5
Аторвастатин (n=15)	45,7±2,6	10/5	5,7±0,9
Розувастатин (n=15)	45,8±2,1	4/11	5,5±0,9

но розробленого пристрою (патент України №145472 від 10.12.2020 року) за загальноприйнятою каротидно-феморальною методикою. Механочутливі датчики накладалися на поверхню шкіри в ділянці сонної (1-й датчик) і стегнової (2-й датчик) артерій з наступним одномоментним записом двох пульсових хвиль одночасно. За даними, отриманими на екрані, розраховували ШРПХ за формулою: L/t , де L - відстань між датчиками, а t - час запізнення пульсової хвилі.

У проведенні дослідження керувалися Протоколом засідання Комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету № 7/С від 04 березня 2021 р.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistica 10.0. Отримані результати були адаптовані для математичного обчислення та оброблені з використанням варіаційної статистики. Насамперед всі 3 досліджувані групи були перевірені на нормальність Гауса з використанням тесту Шапіро-Вілка. У зв'язку з отриманими результатами про нормальність розподілу в усіх групах, достовірність відмінностей в них за показником СРПВ до та після лікування оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Дані представлені як $M \pm m$, де M - середнє арифметичне, m - стандартна помилка середнього, p - рівень значущості. Відмінності середніх величин вважали достовірними за рівня значущості $p < 0,05$.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи "Особливості судинних порушень у хворих кардіоревматологічного профілю: сучасні методи діагностики і терапії", номер держреєстрації 0119U003576.

Результати

Насамперед треба зауважити, що в результаті накопичення низки доказів, Європейське товариство кардіологів та Європейське товариство з гіпертонії окремо наголосили у своїх рекомендаціях на важливості артеріальної ригідності щодо ведення хворих на АГ (2007, 2013) [17]. Відповідно до цього, ще з 2007 р. Європейське товариство кардіологів надало рекомендації, за якими для виявлення субклінічного ураження органів-мішеней запропоновано використовувати рівень ШРПХ більш ніж 12 м/с [5]. Але згодом ця норма була переглянута і з 2013 р. пороговим значенням для виявлення підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень визнана величина ШРПХ > 10 м/с [16]. Зазначимо, що в літературі представлені дослідження, у яких надані більш уточнені дані щодо нормального рівня ШРПХ залежно від віку [1]. Так, у здорових осіб не старше 30 років цей показник має бути в

Таблиця 3. Показник ШРПХ залежно від медикаментозної терапії.

АГ	ШРПХ до	ШРПХ після	p
Умовно здорові особи (n=15)	6,7±1,4		
Протокольне лікування (n=45)	10,0±0,2	9,4±0,2	p=0,0000 при t=6,09
+ Аторвастатин (n=15)	10,8±0,4	9,7±0,4	p=0,0036 при t=3,49
+ Розувастатин (n=15)	10,9±0,3	9,5±0,2	p=0,0003 при t=5,98

діапазоні від 5,3 до 7,1 м/с, що збігається з отриманими нами даними (6,7±1,4 м/с) у здорових осіб відповідного віку (23,4±1,96). Ці дані, а також дані, що були отримані у хворих з артеріальною гіпертензією, представлені в таблиці 3.

З таблиці 3 видно, що хворі на АГ усіх трьох груп мали перевищений рівень ШРПХ (= та > 10 м/с), що свідчить про порушення пружно-еластичних властивостей судин у цієї категорії хворих. Такий висновок стає ще більш переконливим з урахуванням їхнього віку (44,4±0,99), адже, як було наведено вище [1], у здорових осіб аналогічного віку рівень ШРПХ має бути в діапазоні 5,9-8,6 м/с.

Аналіз впливу медикаментозної терапії на ригідність судинної жорсткості показав, що в групі протокольного лікування спостерігалось зменшення ШРПХ з 10,0±0,2 до 9,4±0,2 м/с ($p < 0,001$), що, на наш погляд, пояснюється впливом антигіпертензивних препаратів. Адже існують дослідження, у яких показано, що деякі інгібітори АПФ та окремі антагоністи кальцієвих каналів мають також плеїотропні ефекти, один з яких - покращення пружно-еластичних властивостей [2, 6, 10]. Додавання до протокольного комплексу аторвастатину також дозволило зменшити рівень ШРПХ з 10,8±0,4 до 9,7±0,4 м/с ($p < 0,01$), а при використанні розувастатину цей показник зменшився з 10,9±0,3 до 9,5±0,2 м/с ($p < 0,01$). З урахуванням того, що після лікування в усіх трьох групах ШРПХ зменшилась приблизно до одного рівня (9,4±0,2 м/с, 9,7±0,4 та 9,5±0,2 м/с відповідно), достовірної міжгрупової різниці зафіксовано не було ($p > 0,05$). Проте більш детальний аналіз показав, що найменший вихідний рівень ШРПХ був у хворих з використанням протокольного комплексу лікування, а найбільший з використанням аторвастатину та розувастатину (10,0±0,2, 10,8±0,4 та 10,9±0,3 м/с відповідно). Це свідчить про позитивний вплив статинотерапії на жорсткість і підтверджується також вивченням ступеня зниження ШРПХ у кожній із груп. Так, найбільшим він був при використанні розувастатину - зменшення ШРПХ на 12,8% від вихідного рівня ($p < 0,01$), при аторвастатині - зменшення на 10,2% ($p < 0,01$), тоді як в групі протокольного лікування - тільки на 6% ($p = 0,01$).

Обговорення

Отримані результати свідчать, що у хворих на АГ спостерігаються порушення пружно-еластичних властиво-

стей судин, що підтверджується аналізом рівня

ШРПХ, яка на сьогодні є "золотим стандартом" оцінки цих порушень. При цьому, як представлено в даному дослідженні, підвищення жорсткості спостерігається не тільки у хворих з АГ похилого віку, але й у більш молодих пацієнтів (44,4±0,99 років). Також треба зауважити, що використання протокольного для АГ медикаментозного комплексу дозволило зменшити ригідність на 6% ($p < 0,05$), що важливо, але недостатньо. Додавання до терапії аторвастатину теж достовірно дозволило зменшити жорсткість на 10,2%, а розувастатину - на 12,8%.

У зв'язку з вищесказаним стає очевидним необхідність призначення додаткових препаратів, здатних впливати на еластичні властивості судин. Також треба зауважити, що хворі з серцево-судинною патологією, включаючи артеріальну гіпертензію, приймають одночасно достатню кількість ліків (гіпотензивні, сечогонні, нітрати, метаболіти та ін.), що підвищує ризик побічних явищ та знижує прихильність хворого до лікування. З цієї точки зору, статини, які наразі, як гіполіпідемічні засоби, входять майже до всіх протоколів лікування кардіологічної патології, викликають неабиякий науковий інтерес, і, в першу чергу, у зв'язку з їх можливим впливом на жорсткість судин.

Відомо, що аторвастатин та розувастатин є одними з найбільш уживаних статинів, які мають схожі механізми дії та показання для застосування. Але одночасно є роботи, які демонструють, що аторвастатин має більш виражений гіполіпідемічний ефект, в той час як розувастатин володіє більш потужними плейотропними ефектами, зокрема позитивним впливом на прозапальні цитікіни та дисфункцію ендотелію [18]. Ця робота опосередковано співпадає з нашими даними, оскільки відомо, що основними механізмами формування підвищеної судинної жорсткості є порушення окисно-відновного гомеостазу, запалення та ендотеліальна дисфункція, а в літературі давно показано, що статинотерапія здатна позитивно впливати на всі ці механізми [3, 4, 9, 11, 13].

Треба зауважити, що в літературі вже надані пооди-

нокі спостереження щодо позитивного впливу аторвастатину на ШРПХ [12] і це співпадає з отриманими нами даними, але порівняти отримані результати по впливу розувастатину та їх порівняння не було можливості у зв'язку з тим, що таких досліджень ми в літературі не виявили.

Таким чином, отримані дані надають підстави зробити висновок, що розувастатин може бути препаратом вибору (порівняно з аторвастатином) при необхідній корекції не тільки ліпідного спектру крові, але й еластичних властивостей артерій. Водночас треба зауважити, що, на наш погляд, вплив статинів на жорсткість може бути потужнішим за більш тривалого використання статинів, адже в представленому дослідженні період спостереження обмежувався стаціонарним етапом і не перевищував 3 тижнів (21,68±0,68).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Хворі на АГ мають підвищену жорсткість судин, причому не тільки в похилому, але і в молодому віці.

2. Використання статинотерапії дозволяє покращити пружньо-еластичні властивості судин порівняно з використанням протокольного комплексу для артеріальної гіпертензії. На стаціонарному етапі реабілітації хворих на АГ для покращення ригідності судин рекомендована статинотерапія, причому перевагу треба надавати розувастатину, вплив якого був більш вираженим, ніж аторвастатину.

Враховуючи те, що хворі з високим і дуже високим ризиком за шкалою SCORE потребують тривалого використання статинів також і на амбулаторному етапі, можливо припустити, що такий плейотропний ефект буде зберігатися, а може й наростати. Питання потребує вивчення. Підсумовуючи наголосимо на тому, що стратегія лікування хворих на АГ повинна бути спрямована не тільки на досягнення цільових значень АГ, але й на регрес або профілактику ремоделювання судин.

Список посилань - References

- [1] Boutouyrie, P. (2010). Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur. Heart J.*, 31(19); 2338-2350. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165
- [2] Briet, M., & Schiffrin, E. L. (2013). Treatment of arterial remodeling in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep.*, 15(1), 3-9. doi: 10.1007/s11906-012-0325-0
- [3] Hong, Y. J., Jeong, M. H., Hachinohe, D., Ahmed, K., Choi, Y. H., Cho, S. H., ... & Kang, J. C. (2011). Comparison of Effects of Rosuvastatin and Atorvastatin on Plaque Regression in Korean Patients With Untreated Intermediate Coronary Stenosis. *Circ. J.*, 75, 398-406. doi: 10.1253/circj.CJ10-0658
- [4] Hou, J., Xing, L., Jia, H., Vergallo, R., Soeda, T., Minami, Y., ... & Jang, I-K. (2016). Comparison of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Fibrous Cap and Atheroma Volume of Coronary Lipid-Rich Plaque Using Serial Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound Imaging. *Am J Cardiol.*, 117(5), 800-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.062
- [5] International Society of Hypertension. (2020). Hypertension Clinical Practice Guidelines (ISH, 2020). *Medscape*, May 29.
- [6] Карпов, Ю. А., & Соркин, Е. В. (2015). Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования Advant'age [The effect of combined antihypertensive therapy on the risk of cardiovascular complications and vascular age: results of the multicenter open study Advant'age]. *Новости кардиологии*, 3, 2-10.
- [7] Mach, F., Ray, K. K., Wiklund, O., Corsini, A., Catapano, A. L., Bruckert, E., ... & Chapman, M. J. (2018). European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*, 39(27), 2526-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182
- [8] Mancini, G. B., Tashakkor, A. Y., Baker, S., Bergeron, J., Fitchett,

- D., Frohlich, J., ... & Pope, J. (2013). Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can. J. Cardiol.*, 29(12), 1553-1568. doi: 10.1016/j.cjca.2013.09.023
- [9] Nissen, S. E., Tuzcu, E. M., Schoenhagen, P., Brown, B. G., Ganz, P., & Vogel, R. A. (2004). Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 291(9), 1071-80. doi: 10.1001/jama.291.9.1071
- [10] Prokofieva, E. B., & Glezer, M. G. (2015). Жесткость артериальной стенки и показатели центральной гемодинамики на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии [Arterial wall stiffness and central hemodynamic parameters during long-term combined antihypertensive therapy]. *Кардиология - Cardiology*, 55(4), 19-24.
- [11] Ridker, P. M., Macfadyen, J. G., Nordestgaard, B. G., et al. (2010). Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity c-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for "intermediate risk". *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 3(5), 447-452. doi: 10.1161/circoutcomes.110.938118
- [12] Sever, P. S., Dahlof, B., Poulter, N. R., Wedel, H., Beevers, G., Caulfield, M., ... & Ostergren, J. (2003). Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 361(9364), 1149-1158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0)
- [13] Soeda, T., Uemura, S., Okayama, S., Kawakami, R., Sugawara, Y., Nakagawa, H., ... & Saito, Y. (2011). Intensive Lipid-Lowering Therapy With Rosuvastatin Stabilizes Lipid-Rich Coronary Plaques (Evaluation Using Dual-Source Computed Tomography). *Circ. J.*, 75, 2621-2627. doi:10.1253/circj.CJ-11-0139
- [14] Stroes, E. S., Thompson, P. D., Corsini, A., Vladutiu, G. D., Raal, F. J., Ray, K. K., ... & Ginsberg, H. N. (2015). Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*, 36(17), 1012-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043
- [15] Svischenko, E. P. (moderator). (2008). *Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії*. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. (Четверте вид., виправ. і доп.) [Recommendations of the Ukrainian Association of Cardiologists on the prevention and treatment of arterial hypertension. Guide to the National program of prevention and treatment of arterial hypertension. (Fourth ed., corrections and additions)]. Київ: ПП ВМБ - Kyiv: PP VMB.
- [16] Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., ... & Schutte, A. E. (2020). International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334-1357. doi: 10.1161/hypertensionaha.120.15026
- [17] Zheng, X., Jin, C., Liu, Y., Zhang, J., Zhu, Y., Kan, S., ... & Wu, S. (2015). Arterial Stiffness as a Predictor of Clinical Hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*, 17(8), 582-591. doi: 10.1111/jch.12556
- [18] Zolotariova N.A., Romanchenko M.I. (2016). Influence of rosuvastatin on the lipid profile and inflammatory markers in patients with gout and arterial hypertension. *Journal of Education, Health and Sport*, 7(9), 627-635
- [19] Zuo, J., Chang, G., Tan I., Butlin, M., Chu, S-L., & Avolio, A. (2020). Central aortic pressure improves prediction of cardiovascular events compared to peripheral blood pressure in short-term follow-up of a hypertensive cohort. *Clin Exp Hypertens*, 42(1), 16-23. doi: 10.1080/10641963.2018.1557682

THE EFFECT OF STATIN THERAPY ON THE ELASTIC PROPERTIES OF BLOOD VESSELS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Zolotaryova N. A., Gunenko I. I.

Annotation. It is common knowledge that the elastic properties of blood vessels change with age. Many domestic and foreign authors acknowledge the impact of the increase in stiffness and decrease in elasticity of large arteries on the pathogenesis of most cardiovascular diseases, particularly in the development of arterial hypertension. The aim is to evaluate the comparative effectiveness of atorvastatin and rosuvastatin on vascular stiffness in patients with arterial hypertension. 75 patients with arterial hypertension aged 44.4±0.99 years were examined. 15 apparently healthy individuals were selected for the control group. All patients were divided into 3 groups depending on the therapy. Pulse wave velocity (PWV) measurements were performed twice using the generally accepted carotid-femoral technique. The inclusion criteria for participation in the study were: patient age up to 59 years; arterial hypertension of the I and II degrees. Statistical data processing was carried out using the Statistica 10.0 program. The significance of the differences between the groups in quantitative terms was assessed using the Student's t-test. In all the studied groups, the initial index of PWV exceeded its norm. Against the background of treatment, a significant decrease in this indicator was observed in all 3 groups. The most positive effect was obtained in patients who additionally received statins. Rosuvastatin showed the best results. Thus, the modern strategy of treating patients with arterial hypertension should also be aimed at achieving regression of vascular remodeling. The use of statins improves the elastic properties of blood vessels.

Keywords: pulse wave velocity, elastic properties of blood vessels, arterial hypertension, atorvastatin, rosuvastatin.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-15

УДК: 616.149-008.341.1

ПРОГНОЗУВАННЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КРОВОТЕЧЕЮ З ВАРИКОЗНО РОЗШИРЕНИХ ВЕН

Кедик О. О.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: alex22avnmy@ukr.net

Статтю отримано 06 квітня 2023 р.; прийнято до друку 03 травня 2023 р

Анотація. Кровотечі з варикозно розширених вен (ВРВ) є найбільш загрозливим ускладненням цирозу печінки, що супроводжується достатньо високою летальністю. Водночас кровотеча може бути пусковим механізмом й інших ускладнень цирозу печінки, які надалі ще більше погіршують прогноз для цих пацієнтів. Це зумовлює необхідність не тільки діагностики наявності кровотечі із ВРВ у пацієнтів із цирозом печінки, але й прогнозування можливого рецидиву кровотечі та летального наслідку. Метою пропонованого дослідження було оцінити можливість прогнозування виживаності або смерті у пацієнтів з кровотечею із ВРВ. Робота ґрунтується на результатах обстеження та лікування 121 пацієнта із цирозом печінки, який ускладнився кровотечею із ВРВ. З метою визначення прогностичної значущості щодо перебігу захворювання проведений аналіз показників загального та біохімічного аналізу крові, коагулограми, критеріїв Child-Turcotte-Pugh та показників MELD. Для оцінки та порівняння різних показників застосовували ROC (receiver operating characteristic) аналіз (крива помилок). Крім того, визначали чутливість, специфічність, точність, позитивну (ППЦ) та негативну прогностичну цінність (НПЦ) показників. Також визначали коефіцієнт імовірності (Likelihood Ratio - LR): позитивний (LR+) і негативний (LR-). J-індекс (індекс Youden) використовували для порівняння між граничними значеннями. Прогнозування клінічного перебігу дозволяє виділити пацієнтів з можливим несприятливим прогнозом, які потребують інтенсивної терапії, і тих, у кого ризик летального наслідку мінімальний. За результатами дослідження встановлено, що Міжнародне нормалізоване відношення (чутливість - 95%, специфічність - 97%), рівень калію (чутливість - 95,2%, специфічність - 89%) та показники MELD (чутливість - 95,2%, специфічність - 86%) мають найбільше значення для прогнозування несприятливого перебігу захворювання, а рівень натрію (чутливість - 96%, специфічність - 100%) є найкращим маркером сприятливого клінічного перебігу. Інші показники, що підлягали аналізу, мають обмежену прогностичну значущість. Отже, кількість кровотеч в анамнезі, хоча й зумовлює зростання ризику летального наслідку, проте для прогнозування сприятливого або несприятливого перебігу кровотечі із ВРВ вона має обмежене значення. Маркером сприятливого перебігу в пацієнтів з кровотечею із ВРВ є рівень натрію. Маркерами можливого несприятливого перебігу є Міжнародне нормалізоване відношення, рівень калію та критерії MELD.

Ключові слова: варикозно розширені вени, кровотеча, прогнозування.

Вступ

Цироз є кінцевою стадією хронічних захворювань печінки, які можуть бути спричинені різноманітними чинниками, зокрема хронічними вірусними гепатитами, аутоімунним гепатитом, алкогольними і холестатичними захворюваннями печінки, метаболічними і судинними порушеннями [5]. Поява асцити, енцефалопатії та варикозно розширених вен (ВРВ) є свідченням розвитку декомпенсації цирозу, що суттєво погіршує прогноз захворювання [4, 18]. Серед можливих ускладнень декомпенсованого цирозу печінки кровотеча із ВРВ є найбільш загрозливим ускладненням, що супроводжується достатньо високою летальністю - у межах 15%-30% [4, 6, 12]. Водночас кровотеча може бути пусковим механізмом інших ускладнень цирозу печінки, зокрема бактеріального асцит-перитоніту, печінкової енцефалопатії, печінково-ниркового синдрому, які надалі ще більше погіршують прогноз для цих пацієнтів [1].

У 5-15% пацієнтів із наявними ВРВ щорічно виникає перша кровотеча, а ризик її рецидиву існує в 70% пацієнтів, причому в 2/3 він може розвинути упродовж перших 6 тижнів після першого епізоду кровотечі [16]. Кожний повторний епізод кровотечі зумовлює зростання ризику летального наслідку майже до 90% протягом п'яти років [3].

Це зумовлює необхідність не тільки діагностики наявності кровотечі із ВРВ у пацієнтів з цирозом печінки, але й прогнозування можливого рецидиву кровотечі та летального наслідку. Найчастіше для цього використовують критерії Child-Turcotte-Pugh та MELD [2, 10].

Перевагою критеріїв Child-Turcotte-Pugh є те, що критерії, які включені до цієї системи, легко визначаються, а розрахунок можна виконувати біля ліжка хворого. Проте суб'єктивна оцінка ступеня асцити та енцефалопатії, а також довільні пороги значення білірубіну та альбуміну, недостатньо оптимальна диференціація між легкими та важкими супровідними захворюваннями у пацієнтів ступеня С, суттєво обмежують використання критеріїв Child-Turcotte-Pugh для прогнозування несприятливого перебігу захворювання [9, 10].

Критерії MELD (Model for End-Stage Liver Disease) - це проспективно розроблені й підтверджені показники термінальної стадії захворювань печінки, до яких входять об'єктивні значення рівня білірубіну, креатиніну та Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) з метою прогнозування летальності [15]. У всіх показників є відповідна оцінка, що має на меті врахувати відносну важливість кожного з них у визначенні тяжкості захворювання печінки.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників щодо несприятливого наслідку.

Показник	MELD (>22)	Child-Turcotte-Pugh (>2)	Лейкоцити (>9,7x10 ⁹ /л)	Креатинін (>189 ммоль/л)	Калій (>4,6 ммоль/л)	Фібриноген (>5,5 г/л)	АЧТЧ (>63,2 сек)	МНВ (>1,8)
J-Індекс	0,812	0,500	0,256	0,339	0,842	0,317	0,093	0,922
Чутливість	95,2%	100%	47,6%	80,9%	95,2%	66,7%	14,3%	95%
Специфічність	86%	50%	78%	53%	89%	65%	95%	97%
Точність	87,6%	58,7%	72,7%	57,8%	90,1%	65,3%	80,9%	96,7%
ППЦ	58,8%	29,6%	31,3%	26,6%	64,5%	28,6%	37,5%	86,9%
НПЦ	98,9%	100%	87,6%	92,9%	98,9%	90,3%	84,1%	98,9%
LR (+)	6,803	2,00	2,165	2,074	8,658	1,905	2,857	31,746
LR (-)	0,055	0,000	0,672	0,339	0,054	0,513	0,902	0,049

Примітка. АЧТЧ - активований частковий тромбопластиновий час.

Отже, система оцінки MELD являє собою більш точну, деталізовану оцінку стану хворого порівняно з критеріями Child-Turcotte-Pugh [10]. Основним недоліком MELD є необхідність on-line калькулятора для обчислення результату, що суттєво утруднює визначення показників MELD [10].

Метою даного дослідження було оцінити можливість прогнозування виживаності або смерті у пацієнтів із кровотечею із ВРВ.

Матеріали та методи

Робота ґрунтується на результатах обстеження та лікування 121 пацієнта із цирозом печінки, який ускладнився кровотечею із ВРВ, що перебували на лікуванні у клінічному високоспеціалізованому хірургічному центрі з малоінвазивними технологіями КНП Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова упродовж 2017-2020 років.

З метою визначення прогностичної значущості щодо перебігу захворювання проведений аналіз показників загального та біохімічного аналізу крові, коагулограми, критеріїв Child-Turcotte-Pugh та показників MELD.

Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили з використанням програми SPSS Statistic for Windows, версія 15.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Для оцінки та порівняння різних показників застосовували ROC (receiver operating characteristic) криву (крива помилки). Оскільки крива ROC являє собою графічне відображення чутливості (вісь ординат) та специфічності (вісь абсцис), то площа під кривою (AUC - area under the curve) демонструє точність показника. Крім того, визначали чутливість, специфічність, точність, позитивну (ППЦ) та негативну прогностичну цінність (НПЦ) показників. Також визначали коефіцієнт імовірності (Likelihood Ratio - LR): позитивний (LR+) і негативний (LR-). J-індекс (індекс Youden) використовували для порівняння між граничними значеннями.

Наше дослідження передбачало дотримання концепції інформованої згоди. Дослідження проводили згідно з основними положеннями Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принци-

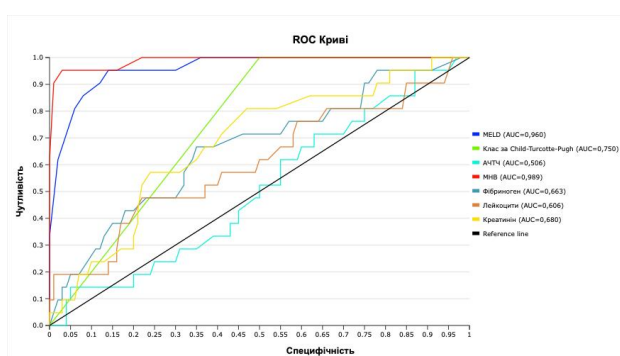


Рис. 1. ROC криві різних критеріїв щодо прогнозування несприятливого перебігу захворювання.

пи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Протокол дослідження схвалений комісією з біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова №102 від 30.04.2019.

Дослідження виконане в межах НДР "Розробка та впровадження інноваційних технологій у лікування та профілактику кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу" (Держреєстрація №0120U101363).

Результати

Середній вік пацієнтів склав 55,7±1,1 роки (межі коливальності від 31 року до 84 років), а тривалість захворювання в середньому становила 3,3±0,1 роки (межі коливальності від 1 до 4 років). Кількість кровотеч коливалась від однієї до дев'яти. Результати аналізу різноманітних показників щодо несприятливого перебігу захворювання наведені у таблиці 1 і на рисунку 1.

Обговорення

Під час лікування хворих із портальною гіпертензією, яка супроводжується кровотечею із ВРВ, важливим є прогнозування виживаності хворого і визначення пацієнтів із високим ризиком летального наслідку.

Вважають, що кожний повторний епізод кровотечі із ВРВ зумовлює зростання ризику летального наслідку

Таблиця 2. Порівняльна характеристика показників щодо сприятливого наслідку.

Показник	Число кровотеч (<2)	Тромбоцити (>120 x10 ⁹ /л)	Гемоглобін (>100 г/л)	Загальний білок (>64,3 г/л)	Na (>128 ммоль/л)
J-Індекс	0,069	0,485	0,372	0,409	0,960
Чутливість	45%	58%	42%	79%	96%
Специфічність	61,9%	90,5%	95,2%	61,9%	100%
Точність	47,9%	63,6%	51,2%	76%	96,7%
ППЦ	84,9%	96,7%	97,7%	90,8%	100%
НПЦ	19,1%	31,1%	25,6%	38,2%	84%
LR (+)	1,181	6,09	8,820	2,074	>60
LR (-)	0,888	0,462	0,609	0,339	0,040

майже до 90% протягом п'яти років після виникнення цього ускладнення [3]. Проте за результатами нашого дослідження кількість кровотеч в анамнезі у пацієнтів, які померли упродовж періоду спостереження, не мала достовірної різниці порівняно з пацієнтами, які вижили ($p=0,634$), а показник AUC для кількості кровотеч в анамнезі склав 0,480 (при аналізі щодо несприятливого перебігу), що відповідало оцінці "незадовільно". Кількість кровотеч в анамнезі також не мала прогностичного значення й для прогнозування сприятливого перебігу (табл. 2, рис. 2). Отже, орієнтуватися на кількість кровотеч для оцінки ризику несприятливого наслідку кровотечі із BPB, на нашу думку, недоцільно.

Критерії Child-Turcotte-Pugh та MELD найчастіше використовують для прогнозування несприятливого перебігу цирозу печінки [2, 10, 19]. Результати нашого дослідження показали, що критерії Child-Turcotte-Pugh мають достатньо низькі показники щодо прогнозування несприятливого перебігу (табл. 1, рис. 1). Такі результати узгоджуються з одними [9, 10, 14], проте суперечать іншим літературним джерелам [15].

Аналіз прогностичної значущості показників MELD підтвердив вищу ефективність щодо прогнозування несприятливого перебігу захворювання (табл. 1, рис. 1). Це підтверджує дані літератури, оскільки критерії MELD були розроблені для більш деталізованої оцінки стану хворого порівняно з критеріями Child-Turcotte-Pugh [4, 15, 19]. Основним недоліком критеріїв MELD, є необхідність наявності доступу до on-line калькулятора для обчислення результату, оскільки рутинне обчислення вимагає значного часу, що зауважують й інші дослідники [10]. Крім того, невисоке значення ППЦ (58,8%) не виключає отримання хибно позитивного результату.

Серед інших показників, що були оцінені, лише два перевищили значущість критеріїв MELD щодо прогнозування несприятливого перебігу портальної гіпертензії з гострою кровотечею із BPB.

Рівень калію понад 4,6 ммоль/л з високим ступенем достовірності (табл. 1) дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг захворювання, проте не виключає отримання хибно позитивного результату, про що свідчать значення ППЦ (64,5%). У доступній літературі не було

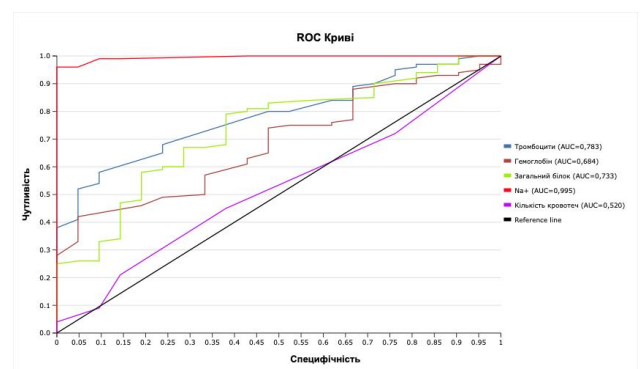


Рис. 2. ROC криві різних критеріїв щодо прогнозування сприятливого перебігу захворювання.

знайдено відомостей про використання рівня калію для прогнозування перебігу кровотечі із BPB.

Серед усіх показників, які аналізували для визначення пацієнтів з несприятливим перебігом, найкращий результат спостерігали для МНВ (табл. 1), який включений до різних систем прогнозування несприятливих наслідків у пацієнтів з кровотечею з BPB [7, 11], проте його використання як самостійного маркера для прогнозування несприятливого перебігу в доступній літературі не знайдено, лише A. Drolz et al. (2021) повідомили про значення МНВ для прогнозування ризику кровотечі після профілактичної ЕП [8].

Інші показники, зокрема кількість лейкоцитів, рівень креатиніну, фібриногену та АЧТЧ, за результатами дослідження показали низьку прогностичну значущість, що визначає недоцільність їхнього використання як маркерів несприятливого клінічного перебігу.

Окрім прогнозування несприятливого перебігу захворювання, важливим є також виокремлення хворих зі сприятливим перебігом, що дозволяє скерувати одних пацієнтів для подальшого лікування у відділення інтенсивної терапії (з можливим несприятливим перебігом), а інших - у хірургічне відділення.

Серед показників, які можуть допомогти виявити пацієнтів зі сприятливим перебігом кровотечі із BPB, найкращі результати зафіксовано для рівня натрію (табл. 2, рис. 2). Цей результат є несподіваним, оскільки рівень

натрію (в межах 125-140 ммоль/л) використовують у системі MELD-На для прогнозування несприятливих наслідків портальної гіпертензії [17, 19].

Ще одним показником, який продемонстрував відносно непогані результати щодо прогнозування сприятливого перебігу, є рівень тромбоцитів (табл. 2, рис. 2). Інші маркери сприятливого перебігу, зокрема рівень гемоглобіну та загального білка, не показали достатньої прогностичної значущості.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Кількість кровотеч в анамнезі, хоча і зумовлює

зростання ризику летального наслідку, проте для прогнозування сприятливого або несприятливого перебігу кровотечі із ВРВ вона має обмежене значення.

2. Маркером сприятливого перебігу в пацієнтів із кровотечею із ВРВ є рівень натрію.

3. Маркерами можливого несприятливого перебігу є МНВ, рівень калію та критерії MELD.

Пацієнти з цирозом печінки та синдромом портальної гіпертензії, у яких виникає кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу, мають високий ризик летальності, за результатами нашого дослідження критерії MELD та визначення рівня калію та натрію мають рутинно застосовуватись у клінічній практиці.

Список посилань - References

- [1] Baiges, A., Magaz, M., Turon, F., Hernandez-Gea, V., & Garcia-Pagan, J. C. (2021). Treatment of acute variceal bleeding in 2021 - when to use transjugular intrahepatic portosystemic shunts? *Clinics in Liver Disease*, 25(2), 345-356. doi:10.1016/j.cld.2021.01.001
- [2] Biselli, M., Gramenzi, A., Lenzi, B., Dall'Agata, M., Pierro, M. L., Perricone, G., ... & Trevisani, F. (2019b). Development and validation of a scoring system that includes corrected QT interval for risk analysis of patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(7), 1388-1397.e1. doi:10.1016/j.cgh.2018.12.006
- [3] Bruno, R., Camma, C., Caraceni, P., D'Amico, G., Grattagliano, I., La Mura, V., ... de Franchis, R. (2021). Portal hypertension and ascites: Patient-and population-centered clinical practice guidelines by the italian association for the study of the liver (AISF). *Digestive and Liver Disease*, 53(9), 1089-1104. doi:10.1016/j.dld.2021.06.021
- [4] D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., & Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, 44(1), 217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
- [5] D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology*, 68(3), 563-576. doi:10.1016/j.jhep.2017.10.020
- [6] de Mattos, A. Z., Terra, C., Farias, A. Q., & Bittencourt, P. L. (2021). Primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with cirrhosis: A comparison of different strategies. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 13(12), 628-637. doi:10.4253/wjge.v13.i12.628
- [7] Dong, T. S., Kalani, A., Aby, E. S., Le, L., Luu, K., Hauer, M., ... & Tabibian, J. H. (2019). Machine learning-based development and validation of a scoring system for screening high-risk esophageal varices. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(9), 1894-1901.e1. doi:10.1016/j.cgh.2019.01.025
- [8] Drolz, A., Schramm, C., Seiz, O., Groth, S., Vettorazzi, E., Horvatits, T., ... & Kluwe, J. (2020). Risk factors associated with bleeding after prophylactic endoscopic variceal ligation in cirrhosis. *Endoscopy*, 53(3), 226-234. doi:10.1055/a-1214-5355
- [9] Kaplan, D. E., Dai, F., Skanderson, M., Aytaman, A., Baytarian, M., D'Addeo, K., ... & Taddei, T. (2016). Recalibrating the child-turcotte-pugh score to improve prediction of transplant-free survival in patients with cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(11), 3309-3320. doi:10.1007/s10620-016-4239-6
- [10] Krige, J., Spence, R. T., Jonas, E., Hoogerboord, M., & Ellsmere, J. (2019). A new recalibrated four-category child-pugh score performs better than the original child-pugh and MELD scores in predicting in-hospital mortality in decompensated alcoholic cirrhotic patients with acute variceal bleeding: A real-world cohort analysis. *World Journal of Surgery*, 44(1), 241-246. doi:10.1007/s00268-019-05211-8
- [11] Lee, H. H., Park, J. M., Han, S., Park, S. M., Kim, H. Y., ... & Choi, M.-G. (2018). A simplified prognostic model to predict mortality in patients with acute variceal bleeding. *Digestive and Liver Disease*, 50(3), 247-253. doi:10.1016/j.dld.2017.11.006
- [12] Li, Y., Li, H., Zhu, Q., Tsochatzis, E., Wang, R., Guo, X., & Qi, X. (2019). Effect of acute upper gastrointestinal bleeding manifestations at admission on the in-hospital outcomes of liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 1. doi:10.1097/meg.0000000000001524
- [13] Orloff, M. J., Vaida, F., Isenberg, J. I., Wheeler, H. O., Haynes, K. S., Jinich-Brook, H., ... & Orloff, S. L. (2012). Child-Turcotte score versus MELD for prognosis in a randomized controlled trial of emergency treatment of bleeding esophageal varices in cirrhosis. *Journal of Surgical Research*, 178(1), 139-146. doi:10.1016/j.jss.2012.01.004
- [14] Robertson, M., Ng, J., Abu Shawish, W., Swaine, A., Skardoon, G., Huynh, A., ... & Angus, P. (2019). Risk stratification in acute variceal bleeding: Comparison of the AIMS65 score to established upper gastrointestinal bleeding and liver disease severity risk stratification scoring systems in predicting mortality and rebleeding. *Digestive Endoscopy*, 32(5), 761-768. doi:10.1111/den.13577
- [15] Said, A. (2004). Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *Journal of Hepatology*, 40(6), 897-903. doi:10.1016/j.jhep.2004.02.010
- [16] Seo, Y. S., Park, S. Y., Kim, M. Y., Kim, J. H., Park, J. Y., Yim, H. J., ... & Urn, S. H. (2011a). 112 comparison of the effects of terlipressin, somatostatin, and octreotide when combined with endoscopic treatment in acute gastroesophageal variceal bleeding: A multicenter prospective randomized controlled trial. *Journal of Hepatology*, 54, 50. doi:10.1016/s0168-8278(11)60114-1
- [17] Yang, C., Chen, Q., Zhou, C., Liu, J., Huang, S., Wang, Y., ... & Xiong, B. (2022). FIPS score for prediction of survival after TIPS placement: External validation and comparison with traditional risk scores in a cohort of chinese patients with cirrhosis. *American Journal of Roentgenology*, 219(2), 255-267. doi:10.2214/ajr.21.27301
- [18] Yoshiji, H., Nagoshi, S., Akahane, T., Asaoka, Y., Ueno, Y., Ogawa, K., ... & Koike, K. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *Hepatology Research*, 51(7), 725-749. doi: 10.1111/hepr.13678
- [19] Zuberi, B. F., Rasheed, T., Ali, F. S., Bader, N., & Sadaf, R.

(2022). Assessment of frailty in cirrhosis using bedside measures and its correlation with Child-Turcotte-Pugh, MELD

& MELD-Na Scores. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 38(5). doi:10.12669/pjms.38.5.5545

PROGNOSIS OF THE CLINICAL COURSE OF PORTAL HYPERTENSION COMPLICATED BY THE ACUTE VARICEAL BLEEDING

Kedyk O. O.

Annotation. *Variceal bleeding is one of the most dangerous complications of liver cirrhosis, which is associated with relatively high lethality. At the same time, the bleeding can trigger some other complications of liver cirrhosis that further worsen the prognosis for these patients. These factors determine the necessity not only for the diagnosis of variceal bleeding in patients with liver cirrhosis but also for the prognosis of possible recurrent bleeding and lethality. The aim of this study was to evaluate the possibility of predicting survival or lethality in patients with variceal bleeding. This study is based on the results of the investigation and treatment of 121 patients with liver cirrhosis complicated by variceal bleeding. To determine the prognostic value of the clinical course, the analysis of various markers of complete blood count, biochemical blood and coagulation markers, Child-Turcotte-Pugh and MELD criteria was performed. The ROC (receiver operating characteristic) curve was applied for the evaluation and comparison of various markers. Additionally, the specificity, sensitivity, accuracy, positive (PPV) and negative prognostic value (NPV), positive (LR+) and negative (LR-) likelihood ratio were used. The J-index (index Youden) was applied for the comparison of border values. Predicting the clinical course allows for identifying patients with a possible unfavorable prognosis who require intensive therapy, as well as those with minimal risk of fatal outcome. According to the study results, the International normalized ratio (sensitivity - 95%, specificity - 97%), potassium blood level (sensitivity - 95.2%, specificity - 89%), and MELD score (sensitivity - 95.2%, specificity - 86%) are the markers, which had the highest prognostic value for the unfavorable clinical course. Whereas the sodium blood level (sensitivity - 96%, specificity - 100%) was the best marker of favorable clinical course. Other analyzed indicators had limited prognostic significance. Thus, although the number of bleedings in the anamnesis increases the risk of a fatal outcome, it has limited importance for prognostics of a favorable or unfavorable course of variceal bleeding. The sodium blood level is the best marker for the prediction of a favorable clinical course. International normalized ratio, potassium blood level, and MELD score are the markers of an unfavorable clinical course.*

Keywords: *varices, bleeding, prediction.*

МЕТОДИКИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-16

УДК: 378.147:372.854

ПРОВЕДЕННЯ ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З МЕДИЧНОЇ ХІМІЇ ПІД ЧАС ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ

Смірнова О. В., Сулім О. Г.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: Chemistry.med@gmail.com

Статтю отримано 27 березня 2023 р.; прийнято до друку 25 квітня 2023 р.

Анотація. Метою цієї роботи було поділитися досвідом роботи зі студентами в умовах дистанційного навчання. Практичні заняття з медичної хімії складаються з теоретичної та практичної частин. Теоретичні поняття розкривають суть фізико-хімічних явищ, які необхідно підтвердити практичними роботами. Практичні (лабораторні) заняття - одна з важливих форм навчально-педагогічного процесу, на яких студенти отримують навички експериментальної роботи, вміння працювати з приладами, самостійно робити висновки з отриманих даних, що обумовлює глибоке засвоєння теоретичного матеріалу дисципліни. Досліди мають бути наочними та переконливими, підтверджувати теоретичні поняття. Але сучасні умови (карантин, воєнні дії, відключення світла, повітряні тривоги) вносять свої корективи в навчальний процес. Необхідно так організувати навчання, щоб дати студентам знання в повному обсязі в межах програми. Лекції мають нести максимальну інформацію, яка необхідна для засвоєння теоретичного матеріалу та можливості використання його для пояснення процесів у живому організмі. Практичні роботи мають сформулювати у студентів творчий підхід до тих чи тих явищ, вмінь і навичок самостійного пошуку, аналізу та оцінки інформації.

Ключові слова: медична хімія, навчальний процес, особливості дистанційного навчання.

Вступ

Перш ніж розпочати вивчення біологічної хімії студенти першого курсу вивчають дисципліну "Медична хімія". Складовими медичної хімії є різні розділи фундаментальних хімічних і клінічних дисциплін. Це неорганічна хімія, аналітична хімія, деякі розділи фізичної та колоїдної хімії, хімія високомолекулярних сполук [2, 12]. Медична хімія тісно пов'язана з іншими дисциплінами біологічного та клінічного профілю. Маємо на увазі біологічну фізику і хімію, нормальну і патологічну фізіологію, токсикологію, терапію.

Вивчаючи медичну хімію майбутні лікарі набувають початкову хімічну грамотність і загальнотеоретичну підготовку, тобто засвоюють теорії й закономірності, основні закони та правила хімії, необхідні для вивчення клінічних дисциплін [1, 10].

Для студентів медична хімія не є профільною дисципліною і завдання викладача прищепити їм розуміння, що процеси, які відбуваються в організмі людини й навколишньому середовищі, у житті є сукупністю хімічних перетворень [3].

Багаторічний досвід викладання медичної хімії на кафедрі біологічної та загальної хімії (підрозділ загальної хімії) сформував певний підхід у поданні матеріалу студентам 1 курсу для повного засвоєння програми. Лекції читали аудиторно на потоках з презентацією важливих фізико-хімічних понять, явищ та механізмів хімічних процесів. Для підготовки до практичних занять студенти користувалися "Робочим зошитом", який розміщено на сайті кафедри [6]. У ньому вказана необхідна література, є перелік основних теоретичних питань з відповідної теми та питання для самостійної роботи; алгоритми розв'язання задач з медичної хімії та механізмів реакцій, у яких

беруть участь біологічно активні сполуки; питання до письмового домашнього завдання; приклад тестового контролю; методика проведення експериментів. На практичних заняттях розглядали теоретичні питання згідно з їхнім переліком в Робочому зошиті, перевіряли письмові домашні завдання, студенти писали тести, виконували досліди та оформляли протоколи лабораторної роботи. У кінці заняття викладач виставляв оцінки, враховуючи всі види роботи студента: відповіді на усні питання, письмові тести, правильність роботи з хімічними реактивами та хімічним посудом, здатність аналізувати результати дослідів та робити правильні висновки.

У 2019-2020 навчальному році ми змінили схему проведення практичних занять. Перше заняття було суто теоретичне, тобто студенти разом з викладачем розглядали теоретичні поняття певної теми, розв'язували задачі, писали тестовий контроль, пояснювали значення теми для медицини. Друге заняття було практичне, тобто кожна пара студентів мала можливість виконати 2-3 досліди з відповідної теми, оформити протокол, зробити висновки, ознайомитися з результатами дослідів інших студентів і також внести їх у свій Робочий зошит. Це дало можливість студентам вдосконалювати свої практичні навички, правильно оцінювати результати дослідів, робити висновки.

Метою цієї роботи було поділитися досвідом роботи зі студентами в умовах дистанційного навчання.

Матеріали та методи

Засвоювати програму з медичної хімії студентам допомагають методичні матеріали, які створюють викладачі нашої кафедри: Робоча програма, Силабус, озвучені

лекції з презентаціями, підручники, посібники, збірники вправ і задач, Робочий зошит, Збірник задач та вправ, банк тестів для комп'ютерного контролю знань, банк тестів для диференційованого заліку [5, 11, 12].

Дистанційне навчання внесло свої корективи в навчальний процес, зокрема після 24 лютого 2022 р. Відключення світла, повітряні тривоги обумовили складнощі для проведення практичних занять в цілому та значною мірою для виконання лабораторної роботи [7, 8, 9].

Заняття проводяться згідно з розкладом на платформах Google Meet та Microsoft Teams.

Результати. Обговорення

Практичні заняття є головним компонентом навчання з багатьох дисциплін, які охоплюють теоретичні поняття, експерименти, спостереження, висновки [4]. Але спочатку необхідно дати студентам теоретичне підґрунтя для розуміння фізико-хімічних процесів. Цю функцію виконують лекції. Оскільки студенти не мають змоги прослухати лекцію в аудиторії в сучасних умовах, то з курсу медичної хімії лекції розміщені на сайті кафедри. Вони містять презентацію з анімацією механізмів реакцій, озвучені, що дає можливість сформувати у студентів повне уявлення про хід фізико-хімічних явищ, зокрема в організмі людини. Викладачі звертають увагу студентів на внесок українських науковців у розробку лікарських засобів, які синтезуються за тими механізмами, що пояснені в лекціях. Але головне - необхідно так організувати саме практичне заняття, щоб перевірити у студентів теоретичні знання і теоретично обґрунтувати практичні навички [14].

Кожен викладач пропонував свою методику проведення заняття.

Одним з варіантів може бути такий. Викладач проводить опитування студентів з теоретичних питань згідно з Робочим зошитом, пояснює незрозумілі моменти, на що витрачається 15-20 хвилин. Потім студенти виконують тестові завдання. Варіанти тестів можуть бути виведені на екран комп'ютера; кожний студент фотографує свій варіант, який вказує йому викладач. Протягом 15 хвилин студенти працюють над відповідями, після чого викладач проводить опитування. Якщо студент дає правильні відповіді, викладач може поставити додаткові питання, щоб упевнитися, що студент глибоко розуміє суть того чи того фізико-хімічного явища. Паралельно викладач перевіряє виконання письмового домашнього завдання, якщо питання тестового контролю перегукуються з питаннями тестів. Для перевірки правильного розв'язання задачі викладач запитує не тільки кінцеву відповідь, яку студент може запитати у студентів іншої групи, але й правильність написання рівнянь реакцій, розрахункових формул, одиниць вимірювання. Якщо студент робить це послідовно і не чекаючи підказки інших студентів, значить він самостійно виконав цю роботу. Зрозуміло, що готуючи відповіді, студент користується підручниками, лекцією, конспектом, іншими джерелами, але під час опитування викладач може поставити додаткові питан-

ня до кожного тесту, а відповіді студента дозволяють виявити рівень самостійної роботи та розуміння студентом того чи іншого питання. Під час опитування особливу увагу потрібно звернути на те, як студент розуміє значення фізико-хімічних явищ для живого організму, використання хімічних речовин як лікарських засобів, токсичність речовин та їх знешкодження. На перевірку тестових завдань витрачається в середньому 30 хвилин.

Теоретичну частину заняття можна проводити іншим шляхом. Викладач більше уваги приділяє поясненню матеріалу з основних питань теми, розв'язуванню задач, на що витрачається більше половини часу практичного заняття. Доцільніше було б опитувати студентів і паралельно пояснювати незрозумілі моменти. Далі студентам пропонують білети тестового контролю на екрані комп'ютера, відповіді на які вони готують після закінчення заняття і надсилають викладачу на його електронну пошту. Оцінки за тестовий контроль викладач оголошує на наступному занятті. У такому разі викладач не може поставити студенту додаткові питання для обґрунтування його відповіді, а студент не буде знати, у чому його помилка.

Ще одним видом роботи на практичному занятті є перевірка письмового домашнього завдання. Це можна здійснювати під час усного опитування або під час відповіді студента на тестові завдання: студент зачитує рівняння реакції, пояснює, як він склав електронний баланс для окисно-відновної реакції, який хід розв'язання задачі тощо.

Але найважливішою формою проведення практичного заняття є лабораторна робота, тому що знання приходять з досвідом, а досвід набувається практикою [13].

Хімічний експеримент є специфічним методом навчання, що зумовлено особливістю самого предмета - хімії, під час вивчення якої наочність має велике значення.

У навчальній діяльності хімічний експеримент не лише дозволяє встановлювати факти, але й є активним засобом формування багатьох хімічних понять, висновків, закономірностей, може виступати як засіб спростування або підтвердження висунутої гіпотези [4].

Головна мета практичного заняття полягає в тому, щоб прищепити та закріпити основні елементи практичної роботи, а саме: безпечна робота в хімічній лабораторії, правильне використання хімічних реактивів, хімічного посуду, вимірювальної апаратури, здатність аналізувати результати дослідів. Лабораторна робота також розвиває вміння працювати як самостійно, так і в команді, а спілкування й обговорення результатів робить студента винахідливим (за Френсісом Беконом).

Перед проведенням практичної роботи в аудиторії студенти мають ознайомитися з правилами техніки безпеки під час роботи в хімічній лабораторії. Але під час дистанційного навчання студентам також треба нагадати про ці правила, тому що в своїй практичній діяльності лікарі взаємодіють з різними хімічними реактивами й обладнанням. На кафедрі розроблені Правила техніки

безпеки, з якими студенти знайомляться на першому занятті [6]. Деякі положення такі:

- увага до зовнішнього вигляду студентів: вони мають бути в халатах, шапочках, довге волосся має бути зав'язане назад, щоб випадково не потрапило в полум'я спиртівки;
- реактиви, які використовують для проведення лабораторної роботи, не можна пробувати на смак;
- досліди виконувати за прописом з Робочого зошита;
- роботу виконувати акуратно, без поспіху;
- якщо розчин лугу потрапив на шкіру людини, необхідно відразу промити проточною водою, потім 3% розчином борної кислоти;
- якщо розчин кислоти потрапив на шкіру людини, необхідно відразу витерти сухою ганчіркою, а потім промити проточною водою.

Важливо нагадати студентам, що людина частіше стикається із сульфатною кислотою H_2SO_4 , яка гігроскопічна, а змішування з водою процес екзотермічний, що може викликати додаткові опіки. Тому не можна відразу змивати водою кислоту.

Під час пояснення студентом ходу досліду дистанційно викладач може запитати, які ризики можуть виникати і як їм запобігти. Слід наголосити, що знання лікарем хімії допомагають в практичній діяльності для надання первинної допомоги, для запобігання пошкоджень або отруєнь хімічними сполуками, з якими пересічна людина може зустрітись в побуті і які можуть створити загрозу її життю.

На перших за календарним планом заняттях студенти виконують прості досліди, працюють з нескладним хімічним посудом і набувають навичок роботи [11].

Так, для проведення якісних реакцій використовують такий посуд: набір реактивів і штатив з пробірками, крапельна піпетка, тримач для пробірок, спиртівка.

Необхідно навчити студентів правильно користуватися хімічним посудом, привчати використовувати його тільки за призначенням, що в подальшому налаштує їх на акуратну роботу в медичному закладі.

Наприклад, така проста процедура, як перенесення розчину в пробірку за допомогою піпетки, може бути продемонстрована студентам за допомогою рисунка на екрані, тобто піпетка тримається над пробіркою і не занурюється в неї.

Хімічний посуд, який студенти можуть використовувати на інших кафедрах, демонструємо за допомогою презентацій.

Для пояснення дослідів викладач демонструє на екрані комп'ютера рисунки, на яких студент може бачити хід досліду, його результати й зробити відповідні висновки.

Наприклад, одним із важливих показників крові є величина рН, яку можна виміряти потенціометричним методом. Після вивчення теорії потенціометричного аналізу викладач демонструє на екрані прилад рН-метр (рис. 1), до якого підключається гальванічний елемент, наприклад, каломельно-скляний (рис. 2) або хлор-срібний ланцюг, електрорушійна сила якого залежить від рН дослід-



Рис. 1. рН-метр.

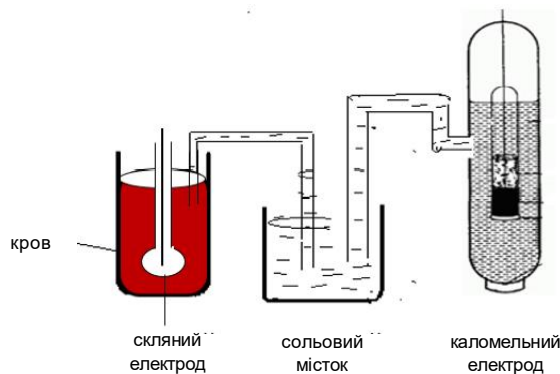
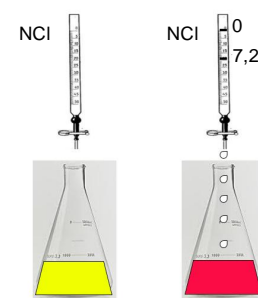


Рис. 2. Каломельно-скляний ланцюг.

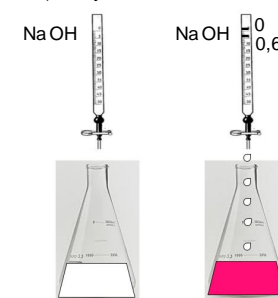
Дослід 4.

А) за кислотою



сироватка крові
метилоранж

Б) за лугом



сироватка крові
фенолфталеїн

Рис. 3. Визначення буферної ємності.

жуваного розчину.

Викладач дає студентам величину електрорушійної сили і пропонує розрахувати рН крові й концентрацію протонів у крові.

Ще одним важливим показником крові є його буферна ємність, яку можна визначити експериментально методом титрування. Студенти мають згадати принцип титрування, який хімічний посуд використовується, як встановлюється кінець титрування і як за даними титрування обчислити буферну ємність. Прилад для титрування мож-

на продемонструвати на екрані комп'ютера (рис. 3).

На основі рисунків студенти мають пояснити хід дослідів, як визначається кінець титрування, на бюретках побачити об'єми кислоти та лугу, що пішли на титрування, самостійно зробити розрахунки й висновки.

Досліди, які супроводжуються зовнішнім ефектом (зміна забарвлення, утворення осадів, виділення газів тощо) запам'ятовуються студентами краще, ніж це описує підручник.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Головне завдання викладача під час проведення практичних занять в екстремальних умовах - допомогти студентам у засвоєнні теоретичного матеріалу і набути практичних навичок. Для цього використовуються ри-

сунки, презентація, анімація. Обговорюючи методику проведення занять кожний викладач, виходячи з особистого практичного досвіду, може запропонувати свою схему проведення заняття. Необхідно налаштовувати студентів на пошук оптимальних шляхів підготовки до практичного заняття в екстремальних умовах, використовуючи лекційний матеріал на сайті кафедри, підручники, навчальні та методичні посібники. Хід проведення дослідів необхідно вивчати за рисунками, що подані в підручниках, і уявляти, як відбувається той чи той фізико-хімічний процес. Демонстрація дослідів на комп'ютері допоможе студентам уявити логічний хід процесу та зробити правильні висновки.

Отже, правильна організація навчального процесу в екстремальних умовах можлива для надання майбутньому лікарю повноцінних та глибоких знань з медичної хімії.

Список посилань - References

- [1] Homonai, V. I. (2007). *Фізична та колоїдна хімія [Physical and colloidal chemistry]*. Вінниця: Нова книга - Vinnytsia: New book.
- [2] Kalibabchuk, V. O., Chekman, I., & Galinska, V. (2013). *Медична хімія [Medical chemistry]*. Медицина - Medicine. ISBN:978-617-505-287-7
- [3] Khukhryansky, V. G., Tsyganenko, A. Ya., & Pavlenko, N. V. (1990). *Хімія біогенних елементів [Chemistry of biogenic elements]*. Київ: Вища школа - Kyiv: Higher School.
- [4] Marchak, T. V. (2019). Хімічний експеримент - специфічний метод навчання у медичному виші [Chemical experiment is a specific method of learning in a Medical University]. В *Актуальні проблеми сучасної вищої медичної освіти: національний досвід та світовий вимір, Матеріали навч.-метод. конференції*. (7 лютого 2019 р.). (с. 135-136). [In *Actual problems of modern higher medical education: national experience and global dimension, Materials of Education-method. conference*. (February 7, 2019). (p. 135-136)]. Вінниця: ВНМУ - Vinnytsia: VNMU.
- [5] Marchak, T. V., & Smirnova, O. V. (2021). Рівновага в біологічних системах на межі поділу фаз. В *Збірник задач та вправ з медичної хімії*. (ч. 2) [Equilibrium in biological systems at the boundary of phase separation. In *Collection of exercise and right in medical chemistry*. (part 2)]. Вінниця: ВНМУ - Vinnytsia: VNMU.
- [6] Melnyk, A. V., & Smirnova, O. V. (2022). *Робочий зошит для домашніх завдань та лабораторних робіт для студентів медичного факультету [Workbook for homework and laboratory work for students of the Faculty of Medical]*. Вінниця: ВНМУ - Vinnytsia: VNMU.
- [7] Ministry of Education and Science of Ukraine (2022). Методичні рекомендації щодо організації освітнього процесу в школах у 2022/2023 навчальному році [Methodological recommendations regarding the organization of the educational process in schools in the 2022/2023 academic year]. Київ - Kyiv.
- [8] Ministry of Education and Science of Ukraine (2023). Особливості організації 2022/2023 навчального року [Peculiarities of the organization of the 2022/2023 academic year. Київ - Kyiv.
- [9] Ministry of Education and Science of Ukraine. (2020). Лист від 12 жовтня 2020 року №1/9-576 Щодо тимчасового переходу на дистанційне навчання [Letter dated October 12, 2020 №1/9-576 Regarding the temporary transition to distance learning]. Київ - Kyiv.
- [10] Moroz, D. D., Lutsevich, L. P., & Yavorska, L. P. (2008). *Медична хімія [Medicinal chemistry]*. Вінниця: Нова книга - Vinnytsia: New book.
- [11] National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. (2021). *Розробка робочих програм та сибулів з дисципліни "Медична хімія" (1 курс) для спеціальностей: 222 "Медицина", 228 "Педіатрія" [Development of working programs and syllabi for the discipline "Medical Chemistry" (1st course) for specialties: 222 "Medicine", 228 "Pediatrics"]*. Вінниця: ВНМУ - Vinnytsia: VNMU.
- [12] National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. (2020). *Освітньо-професійна програма "Медицина". Другий (магістерський) рівень за спеціальністю 222 "Медицина" галузі знань 22 "Охорона здоров'я" [Educational and professional program "Medicine". Other (master's) degree for the specialty 222 "Medicine" of the knowledge class 22 "Health care"]*. Вінниця: ВНМУ - Vinnytsia: VNMU.
- [13] Smirnova, O. V., & Sulim, O. G. (2017). *Кольорові реакції в медичній та біоорганічній хімії: навчальний посібник [Color reactions in medical and bioorganic chemistry: textbook]*. Вінниця - Vinnytsia.
- [14] Yaremina, I. V., Derezyuk, A. V., Golovchanska-Pushkar, S. E., Baidyuk, I. A., & Tkachenko, O. V. (2023). Дистанційне навчання, переваги, недоліки та перспективи розвитку в навчальних закладах України [Distance learning, advantages, disadvantages and development prospects in educational institutions of Ukraine]. В *Актуальні проблеми якісної підготовки медичних кадрів у надзвичайних умовах, Матеріали навч.-метод. конференції* (8 лютого 2023 р.). (с. 280-281). [In *Actual problems of quality training of medical personnel in emergency conditions, Materials of Education-method. conference*. (February 8, 2023). (p. 280-281)]. Вінниця: ВНМУ - Vinnytsia: VNMU.

CONDUCTING PRACTICAL CLASSES IN MEDICAL CHEMISTRY DURING DISTANCE LEARNING

Smirnova O. V., Sulim O. G.

Annotation. The purpose of this work was to share the experience of working with students in the conditions of distance learning. Practical classes in medical chemistry consist of theoretical and practical parts. Theoretical concepts reveal the essence of physical and chemical phenomena, which must be confirmed by practical works. Practical (laboratory) classes are one of the most important forms of the educational and pedagogical process, during which students acquire the skills of experimental work, the ability to work

with devices, independently draw conclusions from the obtained data, which determines the in-depth assimilation of the theoretical material of the discipline. Experiments should be clear and convincing, and confirm theoretical concepts. But modern conditions (quarantine, military actions, blackouts, air raids) call for adjustments to the educational process. It is necessary to organize the educational process in such a way as to give students exhaustive knowledge within the scope of the program. Lectures should carry the maximum amount of information necessary for the assimilation of theoretical material and the possibility of using it to explain processes in a living organism. Practical works should form students' creative approach to certain phenomena, abilities and skills of independent search, analysis and evaluation of information.

Keywords: *medical chemistry, educational process, features of distance learning.*

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-17

УДК: 543.48

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ІОНІВ КАЛІЮ МЕТОДОМ ПОЛУМ'ЯНОЇ ФОТОМЕТРІЇ В ЛІКАРСЬКОМУ ПРЕПАРАТІ "ПАНАНГІН"Ющенко Т. І.¹, Морозова Л. П.²¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),²Вінницький національний аграрний університет (вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008)Відповідальний за листування:
e-mail: farm600@gmail.com

Статтю отримано 20 лютого 2023р.; прийнято до друку 24 березня 2023р.

Анотація. Метою роботи є визначення кількісного вмісту іонів калію методом полум'яної фотометрії в лікарському препараті "Панангін"® виробника ВАТ "Гедеон Ріхтер" (Угорщина) та дослідження межі точності цього методу шляхом розрахунку похибки вимірювання. У роботі використовували лікарський засіб "Панангін"® у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою. У фільтраті визначали кількісний вміст іонів калію на полум'яному фотометрі ВВВ-ХР з використанням пропан-бутанової суміші. Калібрування приладу проводили за допомогою розчинів калію хлориду наступних концентрацій: 1,00, 10,00, 25,00 і 50,00 мг/л, розчином порівняння була деіонізована вода. Під час проведення серії дослідів був визначений вміст калію в таблетках "Панангін"® методом полум'яної фотометрії. Запропонована методика кількісного визначення іонів K^+ в лікарському засобі "Панангін"® дає відтворювані результати.

Ключові слова: калій, кардіопротектор, вазопротектор, фотометрія полум'я, аналіз лікарського препарату, атомна емісія, світловипромінювання.

Вступ

Одним із препаратів, який поповнює нестачу калію і магнію в організмі людини, є "Панангін"®, вітчизняний аналог якого представлений на фармацевтичному ринку України лікарським засобом "Аспаркам". Панангін являє собою комбінований лікарський препарат для лікування та профілактики гіпокаліємії, до складу якого входить калій та магнію аспарагинати. За рахунок того, що діючі речовини цього лікарського препарату є слабкими електролітами, вони володіють здатністю добре проникати крізь біологічні мембрани і в недисоційованому стані [12].

Вдала комбінація іонів калію і магнію в одному препараті пояснюється тим, що нестача калію в організмі людини часто супроводжується дефіцитом магнію. Це потребує коригування вмісту в організмі людини цих іонів одночасно, оскільки для них спостерігається адитивний ефект. Крім того, калій і магній знижують токсичну дію таких лікарських препаратів, як серцеві глікозиди: вони не впливають на їхній позитивний інотропний ефект, але водночас здійснюють протишемічний та вазодилаторний впливи [14].

Для кращого розуміння виникнення патологічних хвороб серцевої системи розглянемо певні фізіологічні процеси більш детально. Так, на мембрані атипичного кардіоміоциту, що є структурною одиницею провідної системи серця, відбувається формування потенціалу спокою та потенціалу дії за рахунок балансу між електролітами - іонами Na^+ і K^+ . При цьому заряд мембрани клітин провідної системи безпосередньо пов'язаний з градієнтом концентрації іонів Na^+ і K^+ . Натрій-калієвий насос, що являє собою Na^+/K^+ -АТФ-азу, міститься в структурі клітинних мембран і сприяє надходженню натрію до клітини за концентраційним та електричним градіє-

нтом за участю іонів магнію. Після того, як клітини достатньо наповняться іонами натрію і відбудеться досягнення критичного рівню заряду (45 мВ), на поверхні клітинної мембрани виникає фаза спонтанної деполяризації, що обумовлює виникнення скорочення. Після цього настає фаза реполяризації: за концентраційним та електричним градієнтом іони K^+ виходять з клітини та знову змінюють її заряд на мембрані. Від зазначеного процесу залежить робота всієї провідної системи серця, він є автоматичним [7, 15]. Калій має також деяку самостійну протективну дію, пригнічуючи проліферацію клітин гладеньких м'язів у стінці судин, артеріальний тромбоз, синтез вільних радикалів при окиснювальному стресі, крім того, калій зменшує адгезію макрофагів до стінки судин [11].

В організмі дорослої людини в нормі концентрація внутрішньоклітинного K^+ становить 150-160 ммоль/л, а в плазмі крові це значення складає лише 3,5-5,5 ммоль/л [1]. Зниження концентрації іонів K^+ в плазмі крові на 1

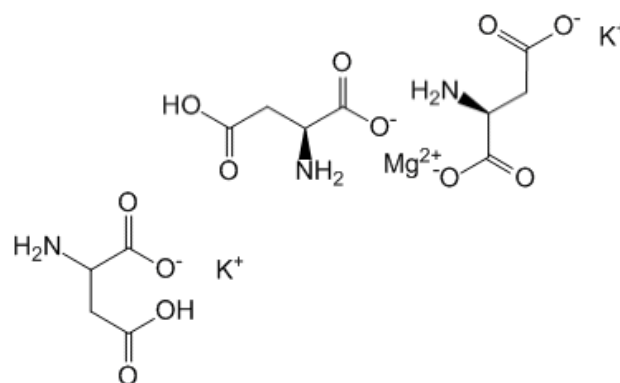


Рис. 1. Калію та магнію аспарагинат.

ммоль/л свідчить про зниження його вмісту всередині клітини на 100-200 ммоль/л [1].

Калій є мікроелементом, який знижує артеріальний тиск [3, 6, 18, 25] та має позитивний метаболічний вазопротективний та кардіопротективний вплив [25-27].

Для визначення вмісту іонів калію в біологічних об'єктах у клінічній діагностиці використовують ферментативні [11], хімічні, хроматографічні, електрохімічні та спектроскопічні методи [6, 10, 13].

Проточні системи з колориметричним детектуванням використовуються для визначення в нанолітрових об'єктах, але дозволяють визначати тільки один іон металу [10, 19]. Іонна хроматографія в поєднанні з кондуктометричним детектуванням використовувалася для визначення калію в зразках сироватки крові [10, 17]. Для одночасного визначення катіонів калію та натрію застосовано капілярний електрофорез з фотометричним або кондуктометричним детектуванням [10]. Перевагою методу вважають можливість аналізу малих об'ємів проби (декілька нанолітрів) з межами виявлення на рівні 0,2 ммоль для натрію та 30 ммоль для калію. Іон-селективні електроди використовують у медицині та клінічній діагностиці при визначенні натрію та калію в цілісній крові, сироватці, плазмі крові, сечі [16, 21]. Застосування ультрамікроелектродів для потенціометричного визначення калію дає можливість аналізу малих об'ємів проби [5, 10]. Для визначення калію відоме застосування проточних систем з іон-селективними електродами [8, 10, 24]. Перевагами атомно-спектроскопічних методів - атомно-емісійного та атомно-абсорбційного - є універсальність та експресність, що особливо важливо при аналізі великої кількості зразків. Метод полум'яної фотометрії досить широко використовується в практиці клінічних лабораторій під час визначення лужних металів у біологічних рідинах через простоту виконання та експресність [10, 22]. Проте висока вартість такого обладнання робить метод атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно пов'язаною плазмою досить обмеженим у проведенні багатоелементних досліджень [4].

Атомно-абсорбційна спектрометрія для визначення калію в біологічних об'єктах, зокрема в клінічних дослідженнях, використовується досить рідко. Як і в полум'яній фотометрії, в атомній абсорбції проявляється ефект взаємного впливу лужних металів [2, 23]. З іншого боку, сучасні атомно-абсорбційні спектрофотометри дозволяють реєструвати як поглинання, так і емісію атомів.

У роботі [20] досліджено взаємний вплив іонів калію та натрію за їхньої сумісної присутності в різних співвідношеннях методами атомно-абсорбційної та атомно-емісійної спектрометрії. Продемонстровано, що іонізаційні перешкоди, які заважають атомно-абсорбційному визначенню лужних металів, усуваються запровадженням спектроскопічного буфера - цезію хлориду. Незважаючи на більш високі межі виявлення, що досягаються атомно-абсорбційним методом, розроб-

Таблиця 1. Компоненти газової суміші та температури полум'я [10].

Паливо	Окислювач	Температура, °С
Природний газ	Повітря	1700-1900
Природний газ	Кисень	2700-2800
Азот	Повітря	2000-2100
Азот	Кисень	2550-2700
Ацетилен	Повітря	2100-2400
Ацетилен	Кисень	3050-3150
Ацетилен	Нітроген оксид	2600-2800

лена методика може бути успішно використана для визначення калію та натрію, які є макрокомпонентами біологічних об'єктів.

Для кількісного визначення калію використовують метод полум'яної атомно-емісійної фотометрії безпосередньо водного об'єкта. Цей метод є одним з різновидів спектрального аналізу, який засновано на поглинанні (абсорбція) або випромінюванні (емісія) світлової енергії атомами хімічних елементів при внесенні їх у полум'я. Поглинання і випромінювання світлової енергії пов'язане з процесами переходу атомів елементів з одного енергетичного стану в інший. Під час переходу атомів хімічних елементів з низького на більш високий енергетичний рівень світлопоглинання завжди відбувається вимушено під впливом прикладеного зовнішнього випромінювання з певною заданою частотою [28].

Аналіз методом фотометрії полум'я проводять за допомогою приладів, які називаються полум'яними фотометрами. У цьому приладі аналізований розчин за допомогою розпилювача перетворюється в аерозоль, яка впорскується в полум'я газового пальника (світільний газ, ацетилен, водень, пропан тощо), цей процес називається небулізацією.

У полум'ї відбувається випаровування розчину, іонізація розчинених речовин. За достатньої температури полум'я атоми елементів легко збуджуються і переходять у збуджений стан, що характеризується переміщенням зовнішніх (валентних) електронів на більш високі енергетичні рівні. У збудженому стані атом може перебувати лише частки секунди (10^{-7} - 10^{-8} с), після чого електрони повертаються на вихідні або близькі до них енергетичні рівні. Останній процес супроводжується виділенням порцій енергії (квантів світла), сукупність яких утворює світловий потік (випромінювання) з певною довжиною хвилі для кожного елемента. Випромінювання забарвлює полум'я, а інтенсивність його забарвлення пропорційне вмісту хімічного елемента в розчині, що використовується для цілей кількісного аналізу [9, 19].

Полум'я утворюється двома компонентами: паливом і окислювачем. Змінюється температура полум'я залежно від видів палива та окислювача та їх співвідношення. У полум'яному фотометрі природний газ використовується як паливо, а повітря є окислювачем. У таблиці 1 наведено різні види палива, окислювач і температура

полум'я.

Метою пропонованої роботи було визначення кількісного вмісту іонів калію методом полум'яної фотометрії в лікарському препараті "Панангін"® та дослідження межі точності цього методу шляхом розрахунку похибки вимірювання.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження була обрана лікарська форма - таблетки "Панангін"® №50, вкриті плівковою оболонкою виробника ВАТ "Гедеон Ріхтер" (Угорщина). Склад лікарського препарату "Панангін"® у розрахунку на 1 таблетку наступний:

140 мг магнію аспарагінату (еквівалентно 11,8 мг Mg²⁺);
158 мг калію аспарагінату (еквівалентно 36,2 мг K⁺).

Методика проведення експерименту. Точну наважку препарату (одну таблетку) розтирають у фарфоровій ступці в порошок, розчиняють у воді в мірній колбі на 100,00 мл. Розчин фільтрують крізь паперовий фільтр для видалення допоміжних речовин та речовин оболонки таблеток. В одержаному фільтраті визначають кількісний вміст іонів калію на полум'яному фотометрі BWB-XP виробництва BWB Technologies (Великобританія) з використанням пропан-бутанової суміші. Даний фотометр BWB-XP використовує сучасні технології для кількісного визначення з високою точністю 5 елементів (Na, K, Li, Ca і Ba), не містить джерела іонізуючого випромінювання.

Розчин, що містить катіони калію, розбризкується в полум'я, розчинник випаровується, а іони перетворюються в атомарний стан. У полум'ї (температура близько 1800°C) збуджується невелика частка атомів. Релаксація збуджених атомів на нижчий енергетичний рівень супроводжується випромінюванням світла (фотонів) з характерною довжиною хвилі (для калію 766 нм). Інтенсивність випромінюваного світла залежить від концентрації окремих атомів у полум'ї. Очікується, що відносна точність буде в межах ±1-5% через характеристичні лінії випромінювання атомів газової фази в полум'ї, що усуває перешкоди від більшості інших елементів. Оскільки існують експериментальні змінні, що впливають на інтенсивність світла, випромінюваного полум'ям, результат необхідно відкалібрувати.

Таблиця 2. Приготування стандартних розчинів для аналізу.

Номер колби	Об'єм стандартного розчину 100 ppm K ⁺ (мл)	Об'єм дистильованої води (мл)	Концентрація стандартного розчину K ⁺ (ppm)
1	0,00	50,00	0,00
2	5,00	45,00	10,00
3	10,00	40,00	20,00
4	15,00	35,00	30,00
5	20,00	30,00	40,00
6	25,00	25,00	50,00

Базовий розчин KCl (1000 ppm K⁺). Точну наважку 1,9080 г KCl розчиняють в приблизно 200 мл дистильованої води в мірній колбі на 1,00 л, і доводять розчинником до мітки.

Базовий розчин KCl (100 ppm K⁺). 10,00 мл основного розчину KCl (1000 ppm) поміщають у мірну колбу на 100,00 мл і доводять об'єм розчину до мітки дистильованою водою.

Стандартний розчин іонів K⁺ 100 ppm об'ємом 0,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0 і 25,0 мл відповідно поміщають у серію мірних колб на 50,00 мл, позначених номерами від 1 до 6. Об'єм розчину доводять до мітки дистильованою водою для отримання стандартних розчинів з концентраціями 0, 10, 20, 30, 40 і 50 ppm K⁺ (табл. 2). Прилад калібрують шляхом аспірації цих розчинів у полум'я. Стандартні розчини, а також розчини із зразками, аспірують один за одним в прилад тричі в порядку зниження концентрації та записують показники приладу.

Дослідження виконано авторами як власна ініціативна робота.

Результати. Обговорення

Для проведення визначення кількісного вмісту калію проведено дослідження 5 серій дослідів, в межах однієї серії підготовлено 5 зразків досліджуваної лікарської форми.

Рандомно результати визначення вмісту калію в таблетках однієї із серій дослідів наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Кількісний вміст калію, мг у таблетках "Панангін".

№ зразка п/п	Об'єм досліджуваного розчину, мл	Концентрація K ⁺ , мг/л	Кількісний вміст K ⁺ в перерахунку на одну таблетку, мг	
			Експериментальне значення	Істинне значення
1	100,00	3,48	35,40±0,15	36,20
2	100,00	3,36		
3	100,00	3,66		
4	100,00	3,58		
5	100,00	3,60		

Статистична обробка результатів аналізу проведена в межах застосування розподілу Ст'юдента. Задана надійна ймовірність p=0,95. Результати, одержані під час статистичної обробки вибірки, є достовірними, тобто в отриманих результатах аналізу відсутні грубі помилки. Середнє значення результату аналізу $\bar{X} = 3,54 \text{ мг/л}$. Надійний інтервал середнього значення $D\bar{X} = 0,15 \text{ мг/л}$. Надійний інтервал обмежує область, у середині якої при відсутності систематичних помилок знаходиться істинне значення результату аналізу із заданою ймовірністю p:

$$(\bar{X} - D\bar{X}) \leq m \leq (\bar{X} + D\bar{X}) \quad (1)$$

Істинне значення фізичної величини ідеально відображає певну властивість об'єкта та ідеально характери-

зує відповідну фізичну величину в якісному та кількісному відношенні. Оскільки істинне значення концентрації K^+ , що вимірюється, нам не відоме, то значення цієї величини ми прирівняли до значення, вказаного в інструкції до цього препарату, тобто $m = 3,62 \text{ мг/л}$. Отже, результат аналізу:

$$3,54 - 0,15 \leq m \leq 3,54 + 0,15 \quad (2)$$

Оскільки істинне значення $m = 3,62 \text{ мг/л}$ лежить всередині надійного інтервалу середнього значення, то систематична помилка методу відсутня. Відносна помилка середнього результату:

$$\bar{e} = \frac{D\bar{X}}{\bar{X}} = \frac{0,15}{3,54} \times 100\% = 4,24\% \quad (3)$$

Список посилань - References

- [1] Antonov, A. G., Arestova, N. N., & Vaibarina, E. N. (2009). *Неонатология [Neonatology]*. М.: ГОЭТАР-Медиа - М.: GOETAR-Media.
- [2] Bochkov, V. N., Dobrovolskiy, A. B., Kushlynskiy, N. E., & Lohynov, V. A. (2004). *Клиническая биохимия [Clinical Biochemistry]*. М.: ГЭОТАР-МЕД - М.: GEOTAR-MED.
- [3] Escueta, A. V., & Appel, S. H. (1969). Biochemical Studies of Synapses in Vitro. II. *Potassium Transport. Biochemistry*, 8(2), 725-733.
- [4] Fedorova, O. A. (2014). Препараты калия и магния в современной клинической практике [Potassium and magnesium preparations in modern clinical practice]. *Український часопис - Ukrainian magazine*, 1(99), 71-79.
- [5] Garvin, G. L. (1993). A simple method to determine millimolar concentrations of sodium in nanoliter samples. *Kidney Int.*, 44, 875-880.
- [6] Garvin, G. L. (1989). Picomolar quantitation of potassium using a continuous-flow apparatus. *Kidney Int.*, 36, 726-729.
- [7] Huagh, Chou-Long, & Kuo, Elisabet. (2007). Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18, 2649-2652.
- [8] Kaufman, J. S., Costello, T. P., & Hamburger, R. J. (1990). Measurement of Na and K in nanoliter droplets by ion-specific microelectrodes. *Kidney Int.*, 38, 525-528.
- [9] Kelner, R., Merme, Zh.-M., Otto, M., & Vydmer, H. M. (2004). *Аналитическая химия. Проблемы и подходы. (Т. 2). [Analytical chemistry. Problems and approaches. (V. 2).]*. М.: Мир - М.: Peace.
- [10] Khavezov, Y., & Tsalev, D. (1983). *Атомно-абсорбционный анализ [Atomic absorption analysis]*. Л.: Химия - L.: Chemistry.
- [11] Kheil, V., Kobershtein, R., & Tsavta, B. (2001). *Референтные пределы у взрослых и детей. Преаналитические предосторожности [Reference limits in adults and children. Preanalytical Precautions]*. М.: Лабпресс - М.: Labpress.
- [12] Korneev, M. M., Bogmat, L. F., & Nikonova, V. V. (2009). Влияние добового артериального тиску на формування уражень органів мішеней у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією [The influence of daily blood pressure on the formation of lesions of target organs in adolescents with primary arterial hypertension]. *Артеріальна гіпертензія - Arterial hypertension*, 1(3), с. 86-95.
- [13] LaRosa Christopher, J. (2013). *Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome*. URL: <http://www.merckmanuals.com>
- [14] Levitin, Ye. Ya., Vedernyukova, I. O., Koval, A. O., & Kryskiv, O. S. (2017). *Біоактивність неорганічних сполук. Навчальний посібник [Bioactivity of inorganic compounds. Tutorial]*. Харків: НФаУ - Kharkiv: NFaU.
- [15] Mazniak, N. V., Verkhuturova, A. P., Losev, V. N., & Zamai, T. N. (2012). Определение натрия и калия в биологических объектах методами атомно-абсорбционной и атомно-эмиссионной спектроскопии [Determination of sodium and potassium in biological objects by atomic absorption and atomic emission spectroscopy]. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry*, 3(5), 320-330.
- [16] Moroz, H. Z., & Sedchenko, I. V. (2015). Калій в сучасній медицині: від теорії до клінічної практики [Potassium in modern medicine: from theory to clinical practice]. *Терапія - Therapy*, 1(94), 17.
- [17] Morozova, L. (2021). Control of potassium concentration in fertilizing tomatoes in protected soil. *Sciences of Europe*, 64, 21-26. <http://doi.org/10.24412/3162-2364-2021-64-3-21-26>.
- [18] Murashko, V. V., & Strutynski, A. V. (2007). *Електрокардиография [Electrocardiography]*. М.: МЕДпресс-информ - М.: MEDpress-inform.
- [19] Reznikov, A. A., Mulykovskaia, E. P., & Sokolov, Y. Iu. (1970). *Методы анализа природных вод [Natural water analysis methods]*. М.: Недра - М.: Bosom.
- [20] Sica, D. A., & Stuthers, A. D. (2002). Importance of Potassium in Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Hypertension*, 4, 203.
- [21] Stocking, C. J., Slater, J. M., Unwin, R., Walter, S., & Folked, E. (1999). An automated technique for the simultaneous determination of cations in nanoliter volumes. *Kidney International*, 56, 338-343.
- [22] Subramanya, A. R., & Ellison, D. H. (2014). Distal convoluted tubule. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(12), 2147-63. doi: 10.2215/CJN.05920613
- [23] Terada, Y., & Knepper, M. A. (1989). Continuous-flow quantitation of Na+ and K+ in nanoliter samples using chromogenic macrocyclic ionophores. *Am. J. Physiol.*, 257, 893-898.
- [24] Thienpont, L. M., Van Nuwenborg, J. E., & Stockl, D. (1995). Ion chromatography as potential reference methodology for the determination of total sodium and potassium in human serum. *J. Chromatogr. A.*, 706, 443-450.
- [25] Tkachenko, B. Y. (2005). *Нормальная физиология [Normal physiology]*. М.: Медицина - М.: Medicine. 568-569.
- [26] Tkachenko, N. A. (2010). Роль магния в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [The role of magnesium in the treatment and prevention of cardiovascular diseases]. *Рациональная фармакотерапия - Rational pharmacotherapy*, 2(15), 61-63.
- [27] Tkachenko, V. I., & Bahro, T. O. (2016). Роль калію та магнію при лікуванні серцево-судинних захворювань [The role of potassium and magnesium in the treatment of cardiovascular diseases]. *Ліку України - Medicines of Ukraine*, 3(199), 33-36.

[28] Zhukov, A. F., Kolosova, Y. F., & Kuznetsov, V. V. (2001).
Аналитическая химия. Физические и физико-химические методы анализа [Analytical chemistry. Physical and

physico-chemical methods of analysis]. М.: Химия - М.:
Chemistry.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF POTASSIUM IONS BY FLAME PHOTOMETRY IN THE DRUG "PANANGIN"

Yushchenko T. I., Morozova L. P.

Annotation. *Determination of the quantitative content of potassium ions by flame photometry in the drug "Panangin"® produced by "Gedeon Richter" Plc (Hungary) and study the accuracy of this method by calculating the measurement error. The drug "Panangin"® was used in the form of film-coated tablets. The filtrate was quantified with potassium ions on a BWB-XP flame photometer using a propane-butane mixture. Calibration of the device was performed using solutions of potassium chloride of the following concentrations: 1,00, 10,00, 25,00 and 50,00 mg / l, the reference solution was deionized water. The quantitative content of potassium ions was measured using flame photometry. The proposed method of quantitative determination of K⁺ ions in the drug "Panangin"® belongs to the analytical and pharmaceutical chemistry and is intended for quality control of drugs containing potassium. According to the results of the study, we can see that the method of flame photometry gives reproducible results.*

Keywords: *potassium, cardioprotector, vasoprotector, flame photometry, drug analysis, atomic emission, light radiation.*

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-18

UDC: 632.95:632.982

SUBSTANTIATION OF RECOMMENDATIONS FOR SAFE AERIAL APPLICATION OF PESTICIDES USED BY UNMANNED AERIAL VEHICLES (UAVS)

Borysenko A. A., Antonenko A. M., Omelchuk S. T., Bardov V. G., Aleksiichuk V. D.

Bogomolets National Medical University (T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, 01601)

Responsible for correspondence:
e-mail: andrey-b.07@ukr.net

Received: April, 07, 2023; Accepted: May, 03, 2023

Annotation. UAVs have many advantages over traditional aerial application methods, including greater accuracy, efficiency, availability, cost-effectiveness, and safety, as well as improved data collection and real-time monitoring. The absence of appropriate rules and regulations that would govern the use of agrodrones can jeopardize the health of people, animals and plants, and can also negatively affect environmental objects. The aim is to substantiate recommendations for the safe aerial application of pesticides using unmanned aerial vehicles (UAVs). Field research was conducted in the Vinnytsia, Kyiv, and Zhytomyr regions of Ukraine in 2019-2022 using the most common models of agricultural drones DJI Agras T16 and XAG XPlanet 2020. Statistical processing of the results was carried out using a package of licensed statistical programs IBM SPSS Statistics Base v.22, Jupyter Notebook 6.4.8 and Python 3.11. Based on studies we have conducted, we recommend maintaining the following protective zones for various objects: 500 m from settlements, animal husbandry complexes, work sites dedicated to the manual care and cultivation of agricultural crops, reservoirs and recreational areas; from fishing reservoirs, open sources of water supply, grazing places for domestic animals, objects of the nature reserve fund, areas for sowing crops that are used for food without heat treatment - 2 km; from the place of permanent residence of honey bees - 3 km. If there are apiaries near the location of aerial application, it is necessary to notify the beekeepers in advance 12 hours before the start of application, so that the beekeeper has time to take measures for the safety of the bees. The point of remote piloting of the UAV (ground control station of the drone and refueling of the sprayer tank) must be located at a distance of at least 25 m from the field border. Thus, we have developed recommendations that will simplify the use of agricultural drones, a promising technique for the agro-industrial complex, while minimizing risks for workers, the population, and the environment. The hygienic aspect of the use of UAVs needs further comprehensive and detailed study.

Keywords: pesticide application, UAV, hygienic recommendations, human health, environment.

Introduction

The use of unmanned aerial vehicles (UAVs, drones) in agriculture for plant protection is becoming an increasingly popular innovative tool in countries around the world, thanks to the many advantages that this technology offers compared to traditional methods of treatment. Aerial application of pesticides is usually used for large and expansive crops, where the ground application may be impractical or ineffective and in cases where the use of ground equipment is impossible due to adverse weather conditions, terrain features, etc. [3, 9].

UAVs have many advantages over traditional aerial application methods, including greater accuracy, efficiency, availability, cost-effectiveness, and safety, as well as improved data collection and real-time monitoring. However, the use of UAVs for the plant protection products (PPP) application is a fairly new phenomenon for the agricultural sector of Ukraine and the need to regulate the legislative sphere for their effective use is very high [2, 4, 7, 8]. The absence of appropriate rules and regulations that would govern this activity can jeopardize the health of people, animals and plants, and can also negatively affect environmental objects [1, 5].

It is imperative to minimize human exposure and environmental contamination during and after crop treatment by training drone sprayer operators and using best practices such as reducing pesticide application rates

and dilution water volumes, minimizing drift, digitalization and reducing the time of production processes. These actions can help protect the health of workers and the public, the environment, and preserve the health and productivity of crops for future generations.

The aim is to substantiate recommendations for the safe aerial application of pesticides using unmanned aerial vehicles (UAVs).

Materials and methods

Field research was conducted in the Vinnytsia, Kyiv, and Zhytomyr regions of Ukraine in 2019-2022 using the most common models of agricultural drones Agras T16 manufactured by DJI and XAG XPlanet 2020. Pesticides were applied from the air using UAVs on various crops at the maximum rates of pesticide consumption in accordance with instructions for their use. The agrodrome was piloted at a height between 1.5 m and 5 m, at a speed of 15-25 km/h. Meteorological parameters during research: air temperature 15-25°C, humidity - 30-80%, air speed - 1-5 m/s.

We used similar models of agricultural drones in the laboratory study. The experiment was conducted in a closed room, which made it possible to control the movement of the side wind. The air temperature in the hangar was 18-20°C, humidity - 50-60%. Brilliant Blue FCF (E133), with a

degree of purity of 95%, was used to visualize and detect the spray width and wear zone of the working solution. Air sampling was carried out using aspiration (ASA-4M electroaspirator and paper filters de-ashed "red ribbon") and sedimentation methods (paper filters de-ashed "red ribbon"). Quantitative determination of the content of active substances and Brilliant Blue FCF (E133) in the air of the working area, atmospheric air, in washings from exposed skin surfaces and gloves, and patches on workers' overalls was carried out by the method of high-performance liquid chromatography.

Calculation and risk assessment were carried out in accordance with methodical recommendations [6]. Statistical processing of the results was carried out using a package of licensed statistical programs IBM SPSS Statistics Base v.22, Jupyter Notebook 6.4.8 and Python 3.11.

The work was carried out within the framework of the Research Work Sciences "Comparative hygienic evaluation and scientific substantiation of approaches to hygienic regulations of innovative technologies applications" (State registration number: 0122U000634).

Results. Discussion

The key element of prevention of negative factors when applying pesticides from the air with the help of agro-spraying drones is the use of the most adapted pesticide formulations containing adjuvants, such as anti-evaporators, surfactants, adhesives, penetrants and others. Several factors should be considered when choosing a pesticide, such as the type of crop, the number and type of the target pest or disease, and the environmental conditions under which spraying will take place. It is important to choose a pesticide that shows optimal effectiveness against a pest or disease while being safe for the environment and human health.

In countries where pesticide application technologies using UAVs are actively being implemented, the priority group of pesticides recommended for registration for UAV application are pesticides that have already received registration for application by traditional aerial methods. Relevant regulatory bodies determine the suitability of plant protection products for use by agro-spraying drones, the need for additional rules or requirements to ensure their safe and effective use, their labeling, develop instructions for use, and determine limiting environmental factors and safety measures.

The decision to select a particular pesticide product should be based on an assessment of harm and benefit and potential risk to both humans and the environment.

For the application of pesticide formulations from airplanes, rotorcraft, and hang gliders, the buffer zone is wider than for ground processing, as it is more difficult to control the height of the pesticide spray, the speed of the vessel, and to accurately intercept the spray by an aircraft operating at high speed. But when using an agricultural

drone-sprayer, the drift of droplets is lower than with traditional aerial processing (Fig. 1). This is achieved by the lower height and speed of the drone over the field and the direction of the total vector of the airflow from under the propellers of the agrodrome. A feature of the design of agro-spraying drones is the location of the nozzles under the screws, thanks to which the drops of the drug receive additional vertical acceleration with the airflow from the screws, which increases the vertical speed of droplet deposition and reduces the radius of wear (Fig. 2). However, it is also necessary to consider the size of the drops, the peculiarities of their behavior in the created air flows, and the volatility of the pesticides. The width of the buffer zone is also affected by the type of pesticide product and the presence of adjacent water bodies, as some pesticides are highly toxic to surface sources, so this should be considered when applying a pesticide.

Based on field studies we have conducted, we recommend the following protective zones for various

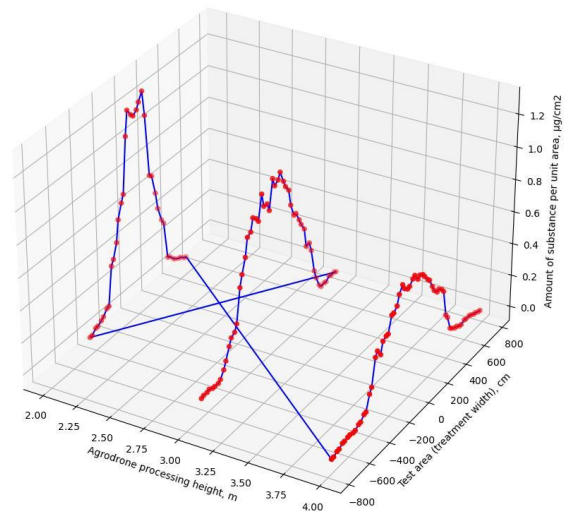


Fig. 1. Quantitative distribution of the pesticide per unit area, depending on the height of the agrodrome treatment.

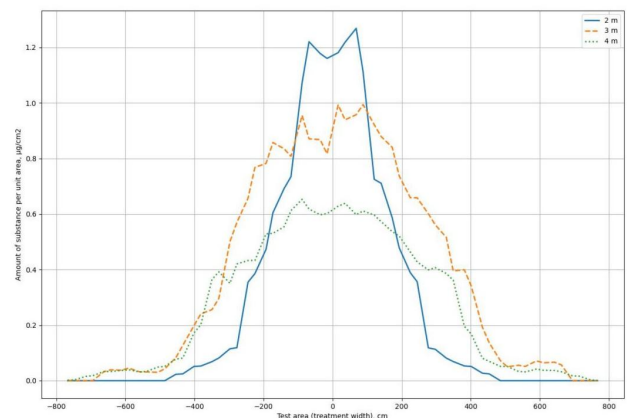


Fig. 2. Sedimentation of the pesticide working solution when applied by an agro-drone at different heights and speeds.

objects:

- 500 m from settlements, animal husbandry complexes, work sites dedicated to the manual care and cultivation of crops, reservoirs and recreational areas;

- 2 km from fishing reservoirs, open sources of water supply, grazing places for domestic animals, objects of the nature reserve fund, areas for sowing crops that are used for food without heat treatment;

- 3 km from the place of permanent residence of honey bees. If there are apiaries near the location of application of pesticides, it is necessary to notify the beekeepers in advance 12 hours before the start of application, so that the beekeeper has time to take measures for the safety of the bees.

It is mandatory to install special safety warning signs with an indication of the final waiting period at a 300 m distance from the cultivated areas, as well as on the roads passing through these areas.

The point of remote piloting of the UAV (ground control station of the drone and refueling of the sprayer tank) must be located at a distance of at least 25 m from the site.

All work with pesticides should be carried out in the morning (before 10 am) and evening (6-10 pm) hours with minimal upward air currents and air temperature no higher than +20°C. As an exception, it is allowed to carry out processing during daytime hours in cloudy and cool weather with an air temperature below +10°C.

In advance, but not less than two or three days before the start of each chemical treatment, the administration of farms notifies the population, owners of adjacent agricultural lands and objects, about the places, terms, type of treatment and methods of pesticide application.

Before use, all technological equipment must be carefully calibrated regarding the speed of movement of agrodrones-sprayers, the speed of supply and the uniformity of the supply of the working fluid and spraying. It is recommended to choose a flight height of the UAV when spraying no more than 5 m above the top of the cultivated crop. The recommended speed of the drone during processing is 3-8 m/s. It is recommended to use injection, anti-drift nozzles to reduce pesticide drift.

Meteorological conditions have a significant impact on the safety, efficiency, and width of the formation of a buffer zone when applying pesticides from the air using a UAV:

1. It is not recommended to apply pesticides from the

air at a wind speed of more than 3 m/s under most circumstances. Wind speed and direction will also affect the altitude of the UAV. If the wind speed is less than 3 m/s, a flight height of 2-4 m above the crop will ensure sufficient distribution of the working solution, but the flight height must be reduced if the wind speed exceeds 3 m/s, if the wind speed is more than 4 m/s, and it is recommended to stop working until the meteorological conditions change to the recommended ones.

Spraying must also be done with crosswinds in mind to ensure that the flight speed and application rate remain the same for both directions of flight. The drift distance of the sprayed liquid depends on the wind strength and the altitude of the UAV.

2. Spraying cannot be carried out at an air temperature of more than 25°C. For ultra-small-volume and small-volume spraying (1-10 and 10-50 l/ha, respectively), it is recommended to apply at an air temperature of up to 20°C.

3. It is recommended to apply PPP from the air with the help of agrodrones at a relative humidity of 60-70%. When applying (water-based) PPP from the air using a UAV, the high air temperature combined with low relative humidity will reduce droplet size due to evaporation, increasing the risk of drift. Atmospheric turbulence also increases with increasing temperature.

4. Absence of air convection in the surface layer of the atmosphere (temperature inversion). Temperature inversion complicates the vertical circulation of air; thus it can lead to the accumulation and long-term persistence of hazardous substances in the air.

Conclusions and prospects for further development

1. Therefore, the use of drones in the agricultural sector allows for greater accuracy, efficiency, availability, cost-effectiveness, security and improved data collection and real-time monitoring. We have developed recommendations that will simplify the use of agricultural drones, a promising technique for the agro-industrial complex while minimizing risks for workers, the population, and the environment.

The use of UAVs is very promising and will be actively and widely implemented in agricultural practice in the future, therefore the hygienic aspect of this technology needs a comprehensive and detailed study.

References

- [1] Agricultural Drone Industry Insight Report (2021). DJI Official. URL: <https://drone.hrpeurope.com/agricultural-drone-industry-insight-report-2021/> (date of access: 21.03.2023).
- [2] Borysenko, A. A., Antonenko, A. N., Omelchuk, S. T., Bardov, V. G., & Borysenko, A. V. (2021). Professional risks when applying pesticides using unmanned aircraft: features and comparative hygienic assessment. *Medical Science of Ukraine (MSU)*, 17(4). DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2021.15>
- [3] Borysenko, A., Antonenko, A., Omelchuk, S., Bilous, S., & Melnychuk, F. (2022). Ecological and hygienic assessment and regulation of innovative technology of pesticide application using unmanned aerial vehicles. *Rawal Medical Journal*, 47(1), 213-213.
- [4] Chen, H., Lan, Y., Fritz, B. K., Hoffmann, W. C., & Liu, S. (2021). Review of agricultural spraying technologies for plant protection using unmanned aerial vehicle (UAV). *International Journal of Agricultural and Biological Engineering*, 14(1), 38-49. DOI: <https://doi.org/10.25165/j.ijabe.20211401.5714>
- [5] Lan, Y., Shengde, C., & Fritz, B. K. (2017). Current status and future trends of precision agricultural aviation technologies. *International Journal of Agricultural and Biological*

- Engineering*, 10(3), 1-17. DOI: <https://doi.org/10.33440/j.ijpaa.20180101.0002>
- [6] Ministry of Health of Ukraine. (2009). Вивчення, оцінка і зменшення ризику інгаляційного і перкутанного впливу пестицидів на осіб, які працюють з ними, або можуть зазнавати впливу пестицидів під час і після хімічного захисту рослин та інших об'єктів. Методичні рекомендації [Study, assessment and reduction of the risk of inhalation and percutaneous exposure to pesticides on persons who work with them or may be affected during and after chemical protection of plants and other objects". Guidelines. Затверджено МОЗ України № 324 від 13.05.2009 [Approved by the Ministry of Health of Ukraine № 324 dated 05/13/2009]. Київ - Kyiv.
- [7] Mogili, U. R., & Deepak, B. B. V. L. (2018). Review on application of drone systems in precision agriculture. *Procedia computer science*, 133, 502-509. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2018.07.063>
- [8] Tsouros, D. C., Bibi, S., & Sarigiannidis, P. G. (2019). A review on UAV-based applications for precision agriculture. *Information*, 10(11), 349. DOI: <https://doi.org/10.3390/info10110349>
- [9] Wang, L., Lan, Y., Zhang, Y., Zhang, H., Tahir, M. N., Ou, S., ... & Chen, P. (2019). Applications and prospects of agricultural unmanned aerial vehicle obstacle avoidance technology in China. *Sensors*, 19(3), 642. DOI: <https://doi.org/10.3390/s19030642>

ОБҐРУНТУВАННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЩОДО БЕЗПЕЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПЕСТИЦИДІВ З ПОВІТРЯ ЗА ДОПОМОГОЮ БЕЗПІЛОТНИХ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ (БПЛА)

Борисенко А. А., Антоненко А. М., Омельчук С. Т., Бардов В. Г., Алексійчук В. Д.

Анотація. БПЛА мають багато переваг перед традиційним авіаційним методом внесення пестицидів, зокрема більшу точність, біологічну та економічну ефективність, доступність і безпечність, а також покращений збір даних і моніторинг у реальному часі. Відсутність відповідних норм і правил, які б регулювали використання агродронів, може становити загрозу здоров'ю людей, тварин і рослин, а також негативно впливати на об'єкти довкілля. Мета - обґрунтувати рекомендації щодо безпечного внесення пестицидів з повітря за допомогою безпілотних літальних апаратів (БПЛА). Польові дослідження проводили у Вінницькій, Київській, Житомирській областях України у 2019-2022 роках з використанням найпоширеніших моделей сільськогосподарських дронів DJI Agras T16 та XAG XPlanet 2020. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакету ліцензованих статистичних програм IBM SPSS Statistics Base v.22, Jupyter Notebook 6.4.8 і Python 3.11. На основі досліджень, які ми провели, рекомендуємо такі захисні зони для різних об'єктів: 500 м від населених пунктів, тваринницьких комплексів, місць проведення ручних робіт по догляду за сільгоспкультурами, водойм і місць відпочинку; від рибогосподарських водойм, відкритих джерел водопостачання, місць випасу домашніх тварин, об'єктів природно-заповідного фонду, площ під посіви сільськогосподарських культур, що йдуть у їжу без термічної обробки, - 2 км; від місця постійного перебування медоносних пасік - 3 км. За наявності пасік поблизу локації внесення пестицидів необхідно завчасно повідомити бджолярів за 12 годин до початку внесення, щоб бджоляр виконав певні дії для безпеки бджіл. Пункт дистанційного керування БПЛА (наземний пункт керування агродроном та заправкою бака його оприскувача) має бути розташований на відстані не менше 25 м від краю поля. Отже, розроблені нами рекомендації полегшать використання перспективних для агропромислового комплексу сільськогосподарських дронів, забезпечуючи мінімальні ризики для працівників, населення та навколишнього середовища. Використання БПЛА потребує подальшого комплексного та детального вивчення з погляду гігієни.

Ключові слова: внесення пестицидів, БПЛА, гігієнічні рекомендації, здоров'я людини, довкілля.

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-19

УДК: 616-006-336.14

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПАКЕТІВ НАПРЯМКУ "ОНКОЛОГІЯ" ПРОГРАМИ МЕДИЧНИХ ГАРАНТІЙ

Гусак Н. Б.¹, Зуб В. О.², Котуза А. С.³

¹Національна служба здоров'я України (просп. Бандери, 19, м. Київ, Україна, 04073),

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112),

³Клінічна лікарня "Феофанія" Державного управління справами (вул. Академіка Заболотного, 21, м. Київ, Україна, 02000)

Відповідальний за листування:
e-mail: zub.valeriyoleksiyovych@gmail.com

Статтю отримано 17 лютого 2023 р.; прийнято до друку 22 березня 2023 р.

Анотація. Імплементовані в Національній службі здоров'я України (НСЗУ) підходи до внесення взаємодій чи пролікованих випадків до пакетів напрямку "Онкологія", а також система їхнього фінансування потребують постійного удосконалення. Мета роботи - оцінити основні невідповідності та неточності в наявних правилах групери щодо пролікованих випадків / взаємодій у пакетах за напрямом "Онкологія" та на підставі цього сформулювати пропозиції щодо удосконалення Програми медичних гарантій напрямку "Онкологія". Проведено описово-аналітичне дослідження за 8 місяців 2022 року порівняння клінічних підходів і відповідності тарифу наданим медичним послугам пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями в межах онкологічних пакетів Програми медичних гарантій із зіставленням з австралійськими стандартами кодування. У результаті проведеного аналізу виявлено певні проблеми в наявних правилах групери щодо пролікованих випадків / взаємодій у пакетах за напрямом "Онкологія": нечіткі критерії входження випадку в пакет, зокрема включення діагнозів, які не належать до злоякісних новоутворень; дублювання діагнозів в пакетах, що сприяє подвійному / потрібному фінансуванню випадку; відсутність медичного та автоматичного моніторингу за правильністю кодування основного діагнозу та інтервенцій; відсутність на постійній основі аналізу наданих послуг в амбулаторних умовах щодо їхньої відповідності тарифу, а також незастосування своєчасних запобіжних заходів. Запропоновані шляхи удосконалення Програми медичних гарантій напрямку "Онкологія" дозволять покращити оснащення діагностичних та лікувальних підрозділів для надання медичної допомоги онкологічним хворим завдяки використанню вивільнених / зекономлених коштів, що забезпечить підвищення рівня виживаності хворих, своєчасну діагностику раку на ранніх стадіях та попередження виникнення нових випадків онкозахворювань.

Ключові слова: Програма медичних гарантій напрямку "Онкологія", онкологічні та онкогематологічні захворювання, медичні послуги, тариф, взаємодія.

Вступ

Забезпечення ефективної та прийнятної з економічного погляду медичної допомоги онкологічним хворим залишається одним із пріоритетних завдань охорони здоров'я населення. Для вирішення цього завдання, крім клінічної частини, необхідною є правильна організація допомоги та безперерйне фінансове забезпечення усіх її аспектів [4, 5, 6]. Саме тому на сьогодні трансформація системи охорони здоров'я в Україні має на меті насамперед покращити доступ до надання якісних діагностично-лікувальних послуг, зменшуючи тягар витрат пацієнтів на медичні послуги, особливо у випадку онкологічної допомоги. Ці концепції враховано при розробці Програми медичних гарантій (ПМГ) і включення відповідних пакетів послуг, направлених на лікування онкологічних та онкогематологічних захворювань [1, 8]. Проте імплементовані в Національній службі здоров'я України (НСЗУ) підходи до внесення взаємодій чи пролікованих випадків до пакетів напрямку "Онкологія", а також система їхнього фінансування потребують удосконалення [1, 2, 10, 11].

Мета роботи - оцінити основні невідповідності та неточності в наявних правилах групери стосовно пролікованих випадків / взаємодій у пакетах за напрямом "Онкологія" та на підставі цього сформулювати пропозиції

щодо удосконалення Програми медичних гарантій напрямку "Онкологія".

Матеріали та методи

У роботі проведено описово-аналітичне дослідження аналізу наданих медичних послуг за онкологічним пакетом 18 "Радіологічне лікування та супровід дорослих та дітей з онкологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах" за перші 8 місяців 2022 р. в Україні за даними НСЗУ та нормативно-правових актів, які регулюють питання реалізації Програми медичних гарантій [1, 7, 9]. Також проведено порівняльний аналіз адекватності критеріїв для входження Електронного медичного запису (ЕМЗ) в пакет з погляду австралійських стандартів кодування (АСК) та клінічних підходів і відповідності тарифу наданим медичним послугам пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями в межах, окрім 18 пакету, ще 17 пакету "Хіміотерапевтичне лікування та супровід дорослих та дітей з онкологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах" і 38 пакету "Лікування та супровід дорослих та дітей з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах".

Критеріями входження у 18 пакет є перелік кодів діагнозів Міжнародної статистичної класифікації хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я 10 перегляду (МКХ-10) рубрики С та D і перелік інтервенцій, які належать до радіотерапії. Оплату за цим пакетом проводять за капітаційною ставкою, яка на одного пацієнта за отримане лікування становить 51 368 гривень. До неї застосовується коригувальний коефіцієнт 1,5 у разі наявності в надавача медичних послуг одного або більше елементів обладнання, визначеного в додаткових умовах договору. Критеріями закінченого курсу радіотерапії є наявність інтервенції 96234-07 "Завершення курсу променевої терапії", але не більше одного курсу на місяць. Аналіз даних в межах 18 пакету проводився на загальній вибірці усіх взаємодій з використанням статистичних методів [3], структурно-логічного аналізу та системного підходу.

Результати. Обговорення

У ході дослідження було встановлено, що в АСК не виокремлено окремої діагностично спорідненої групи (ДСГ) з проведення радіотерапії. Так, відповідно до АСК променева терапія є складовою лише однієї ДСГ - R62, і за вартістю вона не є дорогою, якщо в тариф не включати вартість коштовного обладнання, на якому проводиться дана процедура. За австралійськими стандартами при проведенні радіотерапії основний діагноз виставляють Z51.0 "Курс радіотерапії", що є критерієм включення в ДСГ R62. Водночас коефіцієнти в австралійських та українських ДСГ є майже однаковими (коефіцієнт в Австралії - 1,69, в Україні - 1,83), тобто оплата випадку в межах цієї ДСГ повинна бути 8 129 грн, а НСЗУ за цю ж послугу в межах пакету 18 "Радіологічне лікування та супровід дорослих та дітей з онкологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах" платить від 51 368 грн (в амбулаторних) до 77 052 грн (в стаціонарних умовах) і відповідно різниця складає від 6,3 до 9,5 разів. З огляду на це, ми вважаємо формування окремого пакету економічно та клінічно необґрунтованим.

Усього за 8 місяців 2022 року за 18 пакетом зареєстровано 60 165 взаємодій на 17 827 унікальних пацієнтів, з яких 32,9% (5 864 осіб) обслуговували тільки в амбулаторних умовах, 64,0% (11 405 осіб) - лише в стаціонарних закладах, решта 3,1% (558) пацієнтів - одночасно амбулаторно і стаціонарно.

Було виявлено значну частку дітей, які тільки один раз звернулися за медичною допомогою в амбулаторних умовах - 35,2% від загальної кількості пацієнтів, які зверталися тільки за амбулаторною допомогою (2066 дітей з 5864 усіх амбулаторних пацієнтів) або 11,6% до загальної кількості дітей в межах цього пакету (2066 дітей з 17827 всіх пацієнтів). По два амбулаторних візити (без стаціонарних) мали відповідно 17,56% дітей (1030 з 5864) та 5,8% дітей (1030 з 17827).

Детальніший аналіз показав, що більше 30 разів за

8 місяців 2022 року променеву терапію тільки в амбулаторних умовах отримували 205 пацієнтів. Зокрема, один пацієнт з діагнозом "Злоякісне ураження бронхів та легень, локалізації яких частково нашаровуються" 67 разів отримував радіотерапію в амбулаторних умовах, до того ж у кожній взаємодії вказано, що це завершений епізод, хоча епізод був незавершений.

Порівняння таких взаємодій у межах трьох основних онкологічних пакетів 17, 18 та 38 Програми медичних гарантій виявило дублювання діагнозів, які є критерієм включення випадку одночасно в декілька пакетів. Зокрема, у випадку із закодованим онкогематологічним діагнозом за наявності інтервенції "Введення протипухлинного препарату будь-яким шляхом" система зарахує випадок в 17 пакет, а в разі відсутності такої інтервенції - у 38 (онкогематологічний пакет). У двох випадках для Електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ) це буде новий пацієнт, тому за одного пацієнта з онкогематологічним діагнозом НСЗУ заплатить в сумі 105 600 грн: у межах 17 пакету (36 807 грн) і в межах 38 пакету (68 800 грн), а в разі лікування дитини - 354 546 грн (130 664 грн - 17 пакет та 223 882 грн - 38 пакет). До прикладу, було виявлено ситуацію, коли послуги, що надано одному пацієнту з діагнозом "Лімфома Ходжкіна, не уточнена", оплачено одночасно в межах 17 та 38 пакету за 5 амбулаторних візитів, хоча оплата повинна відбуватися тільки в межах онкогематологічного пакету.

Отже, на сьогодні існують ризики подвійного, потрійного та більше фінансування одного пацієнта з онкогематологічним діагнозом.

Проведений аналіз дозволив сформулювати пропозиції щодо основних змін до Програми медичних гарантій напрямку "Онкологія" на наступні роки та їхнє обґрунтування, що представлено на рисунках 1 і 2.

З числа основних змін, наведених на рисунку 2, до підстав надання послуг в межах онкологічних пакетів, які ми рекомендуємо внести, більшість стосується 17 пакету, а саме: виключення з нього з усіх діагнозів, які входять в 38 пакет (зокрема коди С81-96 та D45-82), та виключення з цього пакету хвороби категорії "Доброякісні новоутворення", оскільки підставою надання послуг в 17 пакеті є "направлення лікуючого лікаря, видаче пацієнтам з клінічно та морфологічно встановленим діагнозом злоякісного новоутворення". Окрім цього, за австралійськими стандартами доброякісні новоутворення не входять в онкологічні ДСГ, тому рекомендуємо привести перелік хвороб для входження в пакет відповідно до австралійських стандартів, що дозволить попередити нецільове використання ресурсів.

Також ми пропонуємо виключити правило діючого груперу щодо віднесення пролікованого випадку із закодованою інтервенцією "Ендоскопія" в ендоскопічні пріоритетні пакети та амбулаторний пакет, тобто ендоскопічні інтервенції повинні залишатися в межах онкологічних пакетів, оскільки наявне правило діючого груперу створює ризики подвійного фінансування. Так, ви-



Рис. 1. Рекомендовані зміни до ПМГ напрямку "Онкологія" за пакетами та розрахунками глобального бюджету.

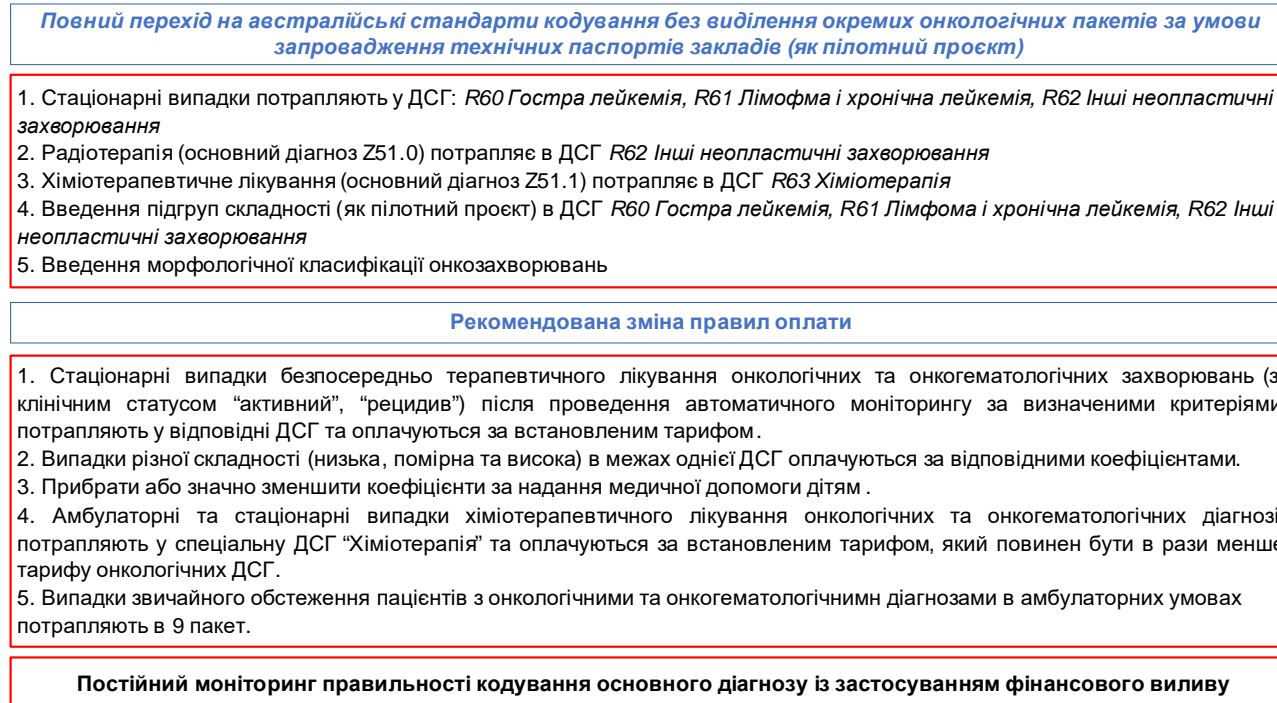


Рис. 2. Рекомендовані зміни до ПМГ напрямку "Онкологія" за кодуванням та правилами оплати.

моги 17 та 38 пакетів передбачають, що обстеження та лікування пацієнта з онкологічними захворюваннями повинно відбуватися в межах онкологічних пакетів, але наразі за умов наявності декількох взаємодій в одного

пацієнта групер взаємодію із закодованою ендоскопією зарахує до ендоскопічного пакету, а взаємодію без вказаної процедури - до онкологічного пакету, тобто НСЗУ за одного пацієнта заплатить і в межах онкологічного пакету і в межах ендоскопічного пакету.

Рекомендуємо виключити з групери інтервенції, що є підставою до включення в 18 пакет і які є підготовчими інтервенціями до проведення променевої терапії, тобто є компонентами загальної процедури - променевої терапії.

Серед важливих змін щодо правил розрахунку глобального бюджету рекомендуємо не включати в розрахунок глобального бюджету на наступні роки пацієнтів, які зверталися тільки за амбулаторною допомогою менше ніж 3 рази в межах 17 та 38 пакетів, а також не додавати в розрахунок глобального бюджету за 17 пакетом пацієнтів, які отримали виплати в межах 38 пакету. Це дозволить мінімізувати подвійне фінансування, проводити оплату за фактично надані послуги і відповідно ефективно використовувати фінансові ресурси.

Також у пілотному проєкті ми пропонуємо повністю перейти на австралійські стандарти кодування без виділення окремих онкологічних пакетів за умови запровадження технічних паспортів закладів, важливі моменти цього описано на рисунку 2.

Щодо рекомендованої зміни правил оплати, то слід зауважити необхідність переходу до оплати пролікованих випадків за ДСГ відповідно до австралійських стандартів, за такої умови базовими кроками повинні стати: виділення ДСГ "Хіміотерапія", включення радіотерапії у відповідну ДСГ, всі амбулаторні послуги оплачувати в межах амбулаторного пакету, прибрати або знизити коефіцієнт за лікування дітей, підвищити тарифи.

Для контролю за правильністю кодування, а відповідно й оплатою інтервенцій та пролікованих випадків, необхідно запровадити систему постійного динамічного спостереження, до якої буде входити автоматичний

та медичний моніторинг ЕМЗ, де закодовано основний діагноз визначених категорій класів С та D.

На кожному етапі лікування пацієнта передбачено певні пакети, які забезпечують реалізацію цих етапів, а дублювання може відбуватися тільки між хіміо- та радіотерапією.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У результаті проведеного аналізу виявлено певні проблеми в наявних правилах групери стосовно пролікованих випадків / взаємодій у пакетах за напрямом "Онкологія": нечіткі критерії входження випадку в пакет, зокрема включення діагнозів, які не належать до злоякісних новоутворень; дублювання діагнозів в пакетах, що сприяє подвійному / потрійному фінансуванню випадку; відсутність медичного та автоматичного моніторингу за правильністю кодування основного діагнозу та інтервенцій; відсутність на постійній основі аналізу наданих послуг в амбулаторних умовах щодо їхньої відповідності тарифу, а також незастосування своєчасних запобіжних заходів.

2. Запропоновані шляхи удосконалення Програми медичних гарантій напрямку "Онкологія" дозволять покращити оснащення діагностичних та лікувальних підрозділів для надання медичної допомоги онкологічним хворим шляхом використання вивільнених / зекономлених коштів, що забезпечить підвищення рівня виживаності хворих, своєчасну діагностику раку на ранніх стадіях та попередження виникнення нових випадків онкозахворювань.

Перспективою подальших досліджень є формування комплексного підходу до постійного удосконалення Програми медичних гарантій в Україні, а також опрацювання програми профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями.

Список посилань - References

- [1] Budget of the Medical Guarantees Program-2022: NHSU. URL: <https://nszu.gov.ua/novini/byudzheth-programi-medichnih-garantij-2022-na-338-milyarda-bi-684>
- [2] Davidoff, A. J., Akif, K., & Halpern, M. T. (2022). Research on the Economics of Cancer-Related Health Care: An Overview of the Review Literature. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2022(59), 12-20. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/igac011>
- [3] Gutor, T., Zimenkovsky, A., & Mysak, Z. (2022). Statistical methods to improve the quality assessment of clinical audit results. *Acta Medica Leopoliensia*, 28(3-4), 9-21. <https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.009>
- [4] Hofmarcher, T., Lindgren, P., Wilking, N., & Jonsson, B. (2020). The cost of cancer in Europe 2018. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990), 129, 41-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.011>
- [5] Mykhailovych, Yu., Zhurbenko, A. (2016). Methodology and criteria for evaluating the effectiveness of budgetary oncology programs. *Clinical oncology*, 3, 6-10.
- [6] Mykhailovych, Yu., Fedorenko, Z., Zhurbenko, A. (2014). Assessment of the quality and efficiency of implementation of state oncology programs. A view of the problem. *Clinical oncology*, 3, 9-10.
- [7] On state financial guarantees of medical care for the population. *Law of Ukraine dated October 19, 2017 No. 2168-VIII*. [Electronic resource]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text>
- [8] Program of medical guarantees: implementation in Ukraine. [Electronic resource]. URL: https://moz.gov.ua/uploads/0/3798-programa_medichnih_garantij_vprovadzenna_v_ukraini.pdf
- [9] Some issues of implementation of the program of state guarantees of medical care for the population in 2022. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated December 29, 2021 No. 1440 (edition dated November 15, 2022). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1440-2021-%D0%BF#Text>
- [10] Wells J. M. (2021). Cancer burden, finance, and health-care systems. *The Lancet. Oncology*, 22(1), 13-14. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30681-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30681-1)
- [11] Yeoh, K., & Gray, A. (2022). Health Economics and Cancer Care. *Clinical oncology* (Royal College of Radiologists (Great Britain)), 34(9), e377-e382. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2022.05.014>

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MEDICAL GUARANTEES PROGRAM PACKAGES IN THE FIELD OF "ONCOLOGY"

Husak N. B., Zub V. O., Kotuza A. S.

Annotation. *The approaches implemented in the National Health Service of Ukraine (NHSU) for entering interactions or treated cases into packages in the field of "Oncology", as well as the system of their financing, need constant improvement. The aim of the study is to assess the main inconsistencies and inaccuracies in the existing grouping rules regarding treated cases/interactions in packages in the field of "Oncology" and to formulate proposals for improving the Medical Guarantees Program in the field of "Oncology" based on the findings. A descriptive-analytical study was conducted for 8 months of the year 2022 comparing clinical approaches and compliance with the rate for medical services provided to patients with oncological and oncohematological diseases within the oncology packages of the Medical Guarantees Program with a comparison to Australian coding standards. As a result of the analysis, certain problems were revealed in the existing grouping rules regarding treated cases/interactions in the packages in the field of "Oncology": unclear criteria for the inclusion of a case in the package, particularly the inclusion of diagnoses that are not related to malignant neoplasms; duplication of diagnoses in packages, which contributes to double/triple funding of the case; lack of medical and automatic monitoring for the correct coding of the main diagnosis and interventions; lack of ongoing analysis of services provided in outpatient settings from the point of view of their compliance with the rate, as well as failure to apply timely preventive measures. The proposed ways of improving the Medical Guarantees Program in the field of "Oncology" will allow to improve the equipment of diagnostic and treatment units for providing medical service to cancer patients due to the use of released/saved funds, which will lead to an increase in the survival rate of patients, timely diagnosis of cancer in the early stages and prevention of new cases of oncological diseases.*

Keywords: *Medical Guarantees Program in the field of "Oncology", oncological and oncohematological diseases, medical services, rate, interaction.*

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-20

УДК: 338.512:339.133.017:614.253.83

АНАЛІЗ ЗАЛЕЖНОСТІ БАЛАНСОВИХ ЗНАЧЕНЬ ВИТРАТ, ЯКОСТІ І КОМФОРТУ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ ВІД ІНДИВІДУАЛІЗОВАНОЇ ЕЛАСТИЧНОСТІ ПОПИТУ ПАЦІЄТІВ

ПАЦІЄТІВ

Клименюк О. В., Очередык О. М., Клименюк В. П., Руденко А. А.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: vi270291aaa@gmail.com

Статтю отримано 10 лютого 2023 р.; прийнято до друку 17 березня 2023 р.

Анотація. У системі охорони здоров'я України активно впроваджують різноманітні типи співплатежів. Ці зміни обумовлюють актуальність проведеного дослідження, яке полягає у вивченні підтримки якості та комфорту медичних послуг, зокрема через запровадження співплатежів. Проведене комбіноване дослідження основного масиву гінекологічних стаціонарних послуг у м. Вінниці. Мета дослідження полягала в тестуванні гіпотези щодо одночасної зміни балансових значень витрат, якості і комфорту медичних послуг, зокрема внаслідок змін еластичності попиту за вказаними атрибутами. Зменшення індивідуалізованої еластичності попиту за ціною, якістю та комфортом внаслідок недостатньої обізнаності пацієнта щодо витрат, якості і комфорту призводить до зменшення відповідних балансових значень витрат, якості і комфорту. Проаналізовано 150 медичних карт стаціонарних хворих гінекологічних відділень з основними діагнозами кіста та/або фіброміома матки трьох лікувально-діагностичних закладів м. Вінниці. У процесі дослідження була емпірично верифікована теоретична модель Д. Дранова і М. Самтертвайта, що базується на поведінці провайдера, який намагається максимізувати прибуток, у певних межах (що задаються попиту) маніпулюючи трьома важливими атрибутами: ціна, якість послуг і комфорт. Встановлено, що балансіві значення витрат на медичні послуги достовірно вищі при кращій обізнаності пацієнток, тобто вищі за умови збільшення індивідуальної еластичності попиту за ціною. За вищих балансових значень витрат на медичні послуги достовірно вища якість медичних послуг, яка за навантаженнями фактора корелює з вищою складністю послуг. За вищих балансових значень витрат на медичні послуги достовірно вищий комфорт надання медичних послуг, причому дисконфорт за навантаженнями третього фактора корелює з більш складною патологією та необхідністю вищої складності й обсягу послуг.

Ключові слова: співплатежі, задоволеність медичними послугами, комфорт пацієнта, витрати, хірургічне лікування, оцінка якості, медична допомога.

Вступ

Згідно з даними Pro-Consulting (член міжнародної дослідницької асоціації ESOMAR; постійний член Української Асоціації Маркетингу з 2005 року, кваліфікований консультант програм підтримки малого і середнього бізнесу ЄБРР з 2010 року), які здійснюють аналітику ринків, у 2019 році був проведений аналіз ринку медичних послуг в Україні. Проведення аналізу дозволило оцінити обсяг та побачити структуру ринку медичних послуг в Україні. Також результати аналізу показали вектори розвитку вказаного ринку. Проведене дослідження засвідчило, що обсяг ринку медичних послуг в Україні в національній валюті збільшується. Зростання обсягу ринку відбувається завдяки появі нових закладів охорони здоров'я приватної форми власності, а також унаслідок зростання цін. У доларах США обсяг ринку медичних послуг, навпаки, знижується. Зниження ринку відбувається як наслідок негативної динаміки валютного курсу і високої залежності від імпортного обладнання та медикаментів [2, 3, 4].

Ринок медичних послуг в Україні переважно формується послугами приватних клінік, проте реформа охорони здоров'я передбачає наявність офіційних платних послуг і в державних медичних установах. Але наявність різниці в якості обслуговування в клініках різних

форм власності стала причиною того, що платоспроможні клієнти стали частіше звертатися до приватних клінік [2, 3, 4].

У своєму аналізі ринку медичних і лабораторних послуг в Україні за 2020 рік експерти вказують, що [2, 3, 4] ринок медичних і лабораторних послуг в Україні за останні 10 років в грошовому вираженні збільшився в 4-5 разів. З одного боку, можна спостерігати перспективний ринок, що зростає, з іншого боку, разом з розвитком лабораторної діагностики повинен зростати і професійний рівень медичного персоналу для правильної інтерпретації отриманих результатів. Державні клініки значно поступаються приватним якістю і часом очікування результатів аналізів. На сьогодні деякі державні клініки надають платні послуги аналізів, проте навіть з урахуванням нижчих, ніж в приватних закладах цін довіра до державної лабораторної діагностики досить низька [4, 6].

Висвітлені вище обставини обґрунтовують актуальність цієї роботи.

Мета полягала в тестуванні гіпотези щодо одночасної зміни балансових значень витрат, якості і комфорту медичних послуг, зокрема внаслідок змін еластичності попиту за вказаними атрибутами.

Матеріали та методи

Теоретична модель Д. Дранова і М. Саттертвайта (1992) базується на поведінці провайдера, який намагається максимізувати прибуток, у певних межах (що задаються попитом) маніпулюючи трьома важливими атрибутами: ціна (p), якість послуг (ql) і комфорт (cm) [1]. Попит q є функцією трьох, тобто $q(p, ql, cm)$, він обмежує ціни та збільшує ql і cm . Загальна вартість є функцією попиту q , а також ql і cm , так що $C(q, ql, cm) = q \cdot (a + b \cdot ql + c \cdot cm) + F$ з $a + b \cdot ql + c \cdot cm$ - варіабельні маргінальні витрати виробництва, а F - фіксовані витрати. Отже, прибуток є функцією p , ql і cm :

Прибуток = $p \cdot q \cdot (p, ql, cm) - C(q, ql, cm)$, $ql, cm = q(p, ql, cm)(p - b \cdot ql - c \cdot cm) - F$

Узявши перші похідні за атрибутами p , ql , cm і прирівнявши їх до нуля ми знаходимо вирази для оптимальних (балансових) значень. Позначивши еластичності попиту за трьома атрибутами ($\eta_p^q, \eta_{ql}^q, \eta_{cm}^q$), ми можемо концептуалізувати теоретичну модель в систему трьох одночасних рівнянь, що й зроблено Dranove and Satterthwaite (1992):

$$p^* = \frac{ah_p^q}{1 + h_p^q + h_{ql}^q + h_{cm}^q} = \frac{(a + b \cdot ql^* + c \cdot cm^*)h_p^q}{1 + h_p^q}$$

$$ql^* = \frac{ah_{ql}^q}{b(1 + h_p^q + h_{ql}^q + h_{cm}^q)} = \frac{p^* h_{ql}^q}{b h_p^q}$$

$$cm^* = \frac{ah_{cm}^q}{c(1 + h_p^q + h_{ql}^q + h_{cm}^q)} = \frac{p^* h_{cm}^q}{c h_p^q}$$

Отже, якщо емпіричні дані, які описують ситуацію надання медичної допомоги з вказаних послуг у кількох медичних центрах м. Вінниці, підтвердять теоретичні очікування, це означатиме, що:

а) модель Dranove and Satterthwaite може бути застосована для практичних пошуків рішень удосконалення систем обслуговування громад;

б) організація надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної допомоги з розглянутих нозологій відповідає умовам оптимізації, а отже, є ринковою і рентабельною.

Друга гіпотеза є важливою для розуміння поведінки страховика, розуміння поведінки клієнта, об'єднання їхніх інтересів з інтересами виробника медичних послуг для досягнення оптимального еквілібриуму значень вартості, якості та комфорту послуг. Цільовою аудиторією є саме пацієнти, оскільки саме вони вирішують і участь у страхуванні, і види страхових полісів, і організують зворотній зв'язок, сприяючи певним формам обслуговування через безпосередню участь і відгуки чи стримуючи їх. Підтвердження гіпотези розкриває інструменти впливу на громаду через інформованість і медичну грамотність, що змінює еластичності попиту і, отже, змінює еквілібриум значень вартості, якості та комфорту медичних сервісів.

Емпіричний конструкт структурних рівнянь (Structural equations modeling). Щоб пов'язати теоретич-

ну модель з даними, ми виходили з очевидних припущень:

(i) як якість, так і комфорт безпосередньо не спостерігаються (латентні фактори), а натомість описуються низкою спостережуваних змінних; те саме стосується інформаційного шуму;

(ii) усі вимірювання є стохастичними за своєю природою з власними дисперсіями;

(iii) характер зв'язку є направленим або ковариативним;

(iv) балансові значення ціни, якості та комфорту спостерігаються та визначаються одночасно. Ці припущення відповідають можливостям моделювання структурних рівнянь.

Структура підтримується трьома латентними факторами: інформаційним шумом (F_1), якістю лікарняних послуг (F_2), їх комфортом (F_3) (рис. 1). F_1 має навантаження (корелює) з віком пацієнтки, тривалістю хвороби, перенесеними втручаннями, освітою і зайнятістю (ефекти $f11$ - $f15$). F_2 має навантаження від тривалості перебування в стаціонарі, тривалості втручання, ускладнень внаслідок втручання та анестезії (ефекти $f21$ - $f23$, $f25$). Ще одне навантаження (ефект $f24$) F_2 отримує від досвіду та кваліфікації медичного персоналу, що є допоміжним латентним фактором F з навантаженнями від посади лікаря, стажу і категорії. Латентний фактор F_3 визначений навантаженнями від порушення режиму лікування, скарг з боку пацієнта, типом палати (спеціалізована, готельного типу, одномісна, двомісна), тривалості перебування в стаціонарі, тривалості втручання, ускладнень внаслідок втручання та анестезії (ефекти $f31$ - $f36$). Крім змінних, що визначали латентні фактори, структура включала екзогенні змінні, а саме: ціна/витрати і план страхування. Витрати за теоретичною моделлю модифікують латентні фактори F_2 , F_3 (ефекти $b21$, $b31$) і зі свого боку залежать від латентного фактора F_1 (ефект $b11$). Зважаючи на досліджуваний процес, витрати також залежать від плану страхування (ефект $b=0.7$). Латентний фактор досвідченості пацієнтки (F_1) впливає на фактори F_2 і F_3 (ефекти $z1$, $z2$), тоді як латентні фактори F_2 і F_3 мають спільну варіацію (ефект cov).

Ідентифікація моделі. Ідентифікація структурної моделі очевидна, оскільки склад змінних, що утворюють навантаження із факторами, унікальний, а вимога ідентифікації $P \geq 2Q + 1$ з кількістю змінних $P=14$ і кількістю факторів $Q=3$ виконується.

Можлива так звана зміна знака навантаження з одночасною зміною знака фактора "label switching", виключена додатковими обмеженнями навантажень факторів. Так, 2 навантаження першого фактора, а саме: змінними "Стаж захворювання" та "Освіта пацієнтки", використані як якірні з вимогою їх позитивності:

$$\lambda_{21} \sim \text{normal}(0.5, 0.2) ;$$

$$\lambda_{31} \sim \text{normal}(0.5, 0.1) ;$$

що однозначно інтерпретує F_1 , а отже, вищі значен-

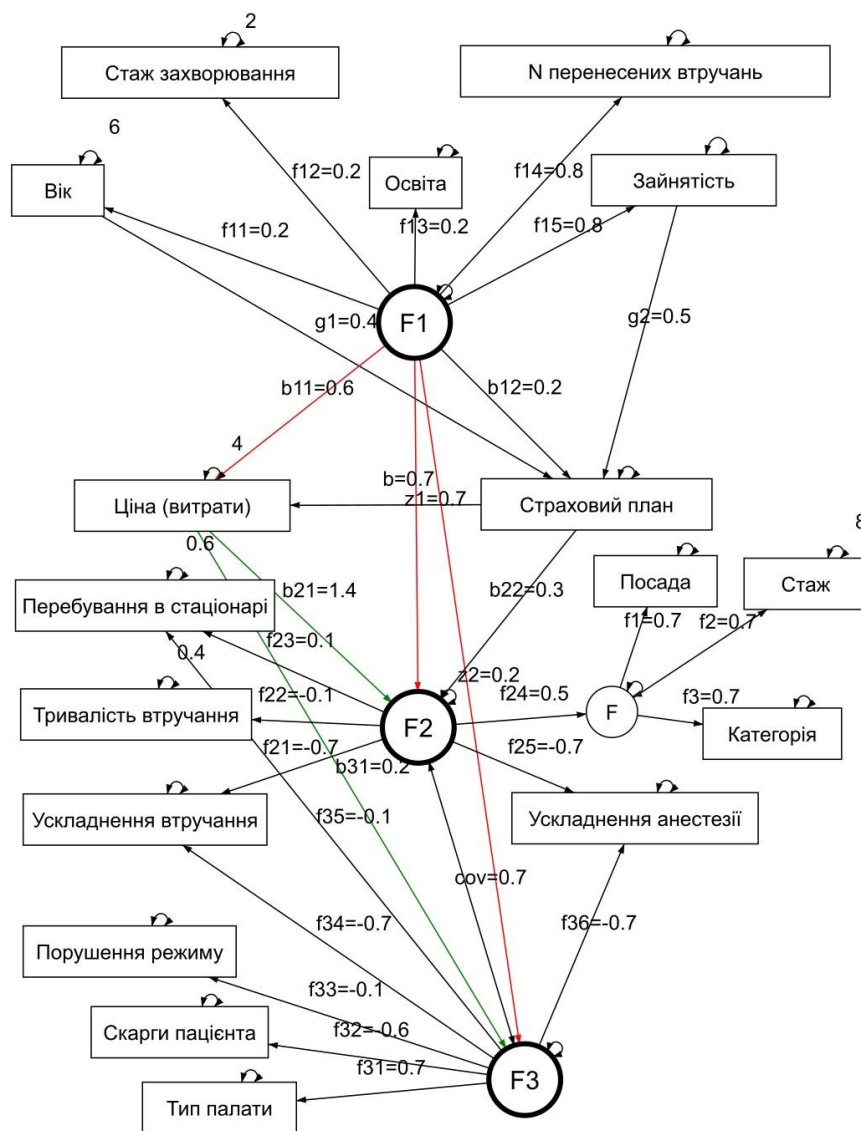


Рис. 1. Структурна модель балансових значень вартості, якості та комфорту надання медичних послуг за Д. Драновим і М. Саттертвайтом з її емпіричною верифікацією та тестуванням впливу інформаційного шуму.

ня фактора однозначно свідчать про кращу обізнаність пацієнтки про своє захворювання.

Вимогами позитивності (фактично закріплення як +1) навантаження другого фактора F2 змінною "Тривалість оперативного втручання", навантажень третього фактора F3 змінними "Кількість місць в палаті" і "Скарги з боку пацієнтки":

for(i in 6:8) lambda_assoc[i] ~ normal(1, 0.01);
однозначно ідентифікують F2 і F3 як фактори якості і дискомфорту надання медичної допомоги.

Повний програмний модуль використовує синтаксис Stan і запускається із середовища статистичної аналітичної системи R [1,5].

Апостеріорні розподіли і семплери. Ми поєднали такі апіорні розподіли, які дозволяють отримувати апо-

стеріорні розподіли в закритій формі, що значно збільшує ефективність семплінгу і спрощує його. Зважаючи на лінійну регресію факторного аналізу $y_i = \alpha + L F_i + u_i$ з факторами F1-F3, що мають багатомірний нормальний розподіл $F_i \sim N_Q(0, \Sigma)$ і залишками моделі u_i з апіорними інверсними гамма розподілами їх стандартизованих відхилень з досить малими параметрами (0.001 і 0.001) форми і шкалювання, тобто $\sigma_{pp}^{-1} \sim \text{Gamma}(0.001, 0.001)$, що фактично відповідають уніформним розподілам (в тексті програмного модуля задані як $\sigma_{pp} \sim \text{uniform}(0,10)$), і матрицею коваріацій Σ з вище описаним LKJ апіорним розподілом, ми застосували апіорний розподіл для елементів матриці факторних навантажень L розподіл, запропонований Press and Shigemasa (1989), тобто стрічки p матриці p семплінгуються з розподілу: $L_p \sim NQ(L_{op}, \sigma_{pp} H_p)$, де H_p - позитивно визначена матриця розміру $Q \times Q$ (маємо $Q=3$ в нашому випадку). Ми її спростили до одиничної матриці $H_p = I_Q$. Увівши матрицю X і позначення стрічки p матриці X_p як $X_p = (I_Q^{-1} + F^T F)^{-1}$, а також $h_p = X_p (I_Q^{-1} L_p + F^T y_p)$, де y_p - змінна p з факторними навантаженнями L_p на фактори F. Елементи L_{op} , як видно з програмного модуля, були взяті як нулі. Виходячи з таких апіорних розподілів у термінах вказаних позначень ми маємо такі закриті апостеріорні роз-

поділи.

Обернені стандартизовані відхилення залишків u_i змінної p (σ_{pp}^{-1}) мають апостеріорні гамма розподіли з такими параметрами форми і шкалювання:

$$\sigma_{pp}^{-1} \sim \text{Gamma}(0.001 + n/2, 0.001 + 0.5[y_p^T y_p - h_p^T X_p^{-1} h_p + L_{op}^T I_p^{-1} L_{op}])$$

Вектори факторних навантажень L_p мають апостеріорні багатомірні нормальні розподіли розміру Q із середніми h_p і матрицею коваріацій $\sigma_{pp} X_p$:

$$L_p \sim N_Q(h_p, \sigma_{pp} X_p)$$

Обернена коваріаційна матриця факторів Σ^{-1} має апостеріорний розподіл Вішарта (Wishart) з матрицею шкалювання $FF^T + \Sigma_0$ зі ступенями свободи $n + h = n + 1$ (використана параметризація з $\text{lkj_corr_cholesky}(h=1)$):

$$\Sigma^{-1} \sim \text{Wishart}(FF^T + \Sigma_0, n+1)$$

Нарешті, апостеріорний розподіл значень факторів F_1 - F_3 i -ї пацієнтки $p(F_i|y, \theta)$ є багатомірним Q-нормальним з середнім $[\Sigma^{-1} + L'S^{-1}L]^{-1}L'S^{-1}y_i$ і матрицею коваріацій $[\Sigma^{-1} + L'S^{-1}L]^{-1}$. S - діагональна матриця коваріацій залишків з діагональними елементами σ_{pp}^2 :

$$F_i \sim N_Q([\Sigma^{-1} + L'S^{-1}L]^{-1}L'S^{-1}y_i, [\Sigma^{-1} + L'S^{-1}L]^{-1}L'S^{-1})$$

Для генерації значень параметрів із закритих апостеріорних розподілів використовується семплер Гіббса (Gibbs sampler). Для адаптивних реплікацій параметрів матриці Σ застосовано семплер Гамільтонівської динаміки (Hamiltonian dynamics sampler). Ми використали 5000 ітерацій на кожному з двох незалежних ланцюгів реплікацій з адаптивними реплікаціями на перших 1000 ітерацій. Для відтворення результатів використане зерно генерації 1234, що відображено у функції `sampling`:
`post <- sampling(sm, data = DataStan, iter = 5000, warmup=1000, chains = 2, seed=1234) [1, 5, 7, 8].`

Результати. Обговорення

Для тестування гіпотези насамперед розглянемо розподіл значень трьох латентних факторів за пацієнтами (рис. 2).

Як видно з діаграми, фактори F_1 і F_2 позитивно корелюють, тобто в осіб з вищими значеннями фактора F_1 спостерігаються й вищі значення фактора F_2 . Тоді як обернена залежність очевидна для факторів F_1 і F_3 . Зокрема, в осіб з вищими значеннями фактора F_1 спостерігаються нижчі значення фактора F_3 . Відповідно обернена залежність очевидна і для факторів F_2 і F_3 . Дійсно, в осіб із вищими значеннями фактора F_2 спостерігаються нижчі значення фактора F_3 .

Для кількісного тестування гіпотези апостеріорні оцінки коефіцієнтів кореляції між балансними значеннями факторів обізнаності, якості та дискомфорту надання медичних послуг наведені в таблиці 1.

Кореляційний зв'язок між балансними значеннями фактора обізнаності та фактором якості надання медичних послуг ($F_cor[1,2]$) позитивний як за середньою оцінкою (0,283), так і за медіаною (0,269), проте довірчий інтервал надто широкий і включає від'ємні значення (-0,314; 0,817), що означає відсутність достовірного зв'язку.

Аналогічно кореляційний зв'язок між балансними значеннями фактора обізнаності та фактором дискомфорту

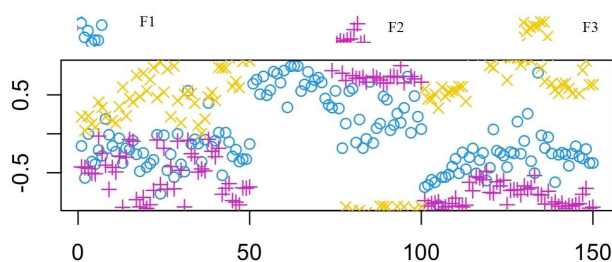


Рис. 2. Розподіл значень трьох латентних факторів (F_1 , F_2 , F_3) за пацієнтами.

Таблиця 1. Апостеріорні оцінки коефіцієнтів кореляції між балансними значеннями факторів обізнаності, якості та дискомфорту надання медичних послуг.

Коефіцієнти кореляції	Середнє	m	0,05	Медіана	0,95
$F_cor[1,1]$	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000
$F_cor[1,2]$	0,283	0,357	-0,314	0,269	0,817
$F_cor[1,3]$	-0,289	0,601	-0,985	-0,266	0,561
$F_cor[2,1]$	0,283	0,357	-0,314	0,169	0,817
$F_cor[2,2]$	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000
$F_cor[2,3]$	-0,920	0,034	-0,960	-0,937	-0,845
$F_cor[3,1]$	-0,289	0,601	-0,985	-0,266	0,561
$F_cor[3,2]$	-0,920	0,034	-0,960	-0,937	-0,845
$F_cor[3,3]$	1,000	0,000	1,000	1,000	1,000

форту надання медичних послуг ($F_cor[1,3]$) негативний як за середньою оцінкою (-0,289), так і за медіаною (-0,262), проте довірчий інтервал надто широкий і включає позитивні значення (-0,985; 0,561), що означає відсутність достовірного зв'язку між обізнаністю та дискомфортом.

Лише кореляційний зв'язок між балансними значеннями фактора якості та фактором дискомфорту надання медичних послуг ($F_cor[2,3]$) негативний як за середньою оцінкою (-0,920), так і за медіаною (-0,937) з довірчим інтервалом, що виключає позитивні значення (-0,960; -0,845), що означає присутність достовірного оберненого зв'язку між якістю та дискомфортом.

Отже, хоч графічне зображення розподілів факторів за пацієнтами і параметри локалізації за середніми оцінками та медіанами коефіцієнтів кореляцій і свідчать про правильність гіпотези 2, але зібраних даних виявилось недостатньо для набуття статистичної значущості ефектів.

Для підтвердження цього ми звернулися до оцінки *ad-hoc* потужності, яка свідчить про необхідний розмір вибірки 600 для тестування ефекту обізнаності на балансні значення якості медичної допомоги і 1000 для тестування ефекту обізнаності на балансні значення комфорту медичної допомоги на рівні потужності 80%.

Тому можна визначити наш результат як попереднє тестування на малій потужності вибірки. З цього боку гіпотеза 2 підтверджена попередньо за напрямками коефіцієнтів кореляції. Слід також зауважити, що сила зв'язку між фактором обізнаності та факторами якості і дискомфорту знаходиться на межі середнього і слабого зв'язку, що відповідає економетричним оцінкам еластичності і семі-еластичності попиту на медичні послуги за вагомими факторами.

Емпірично знайдені залежності мають велике значення, зокрема для розуміння поведінки страховика, розуміння поведінки клієнта, об'єднання їх інтересів з інтересами виробника медичних послуг для досягнення оптимального еквілібриуму значень вартості, якості та комфорту послуг. Цільовою аудиторією є саме паціє-

нти, оскільки саме вони вирішують і участь у страхуванні, і види страхових полісів, і організують зворотній зв'язок, сприяючи певним формам обслуговування через безпосередню участь і відгуки чи стримуючи їх. Підтвердження напрямків залежностей, описаних гіпотезою, розкриває інструменти впливу на громаду через інформованість і медичну грамотність, що змінює еластичності попиту і, отже, змінює екілібріум значень вартості, якості та комфорту медичних сервісів.

Важливо, що ряд залежностей знаходяться у відповідності з розвинутою нашою кафедрою теорії економічної поведінки лікаря стаціонару як раціонального агента, яка передбачає однонаправлені зміни балансових значень якості і комфорту медичної допомоги, а також середньої тривалості перебування у стаціонарі з перерозподілом клінічних і пара клінічних годин. Ця концепція у світлі наших результатів, що повністю узгоджуються з напрямком задіяних зв'язків, дозволяє ширше інтерпретувати отримані висновки.

За теорією зміщення екілібріуму (E_1 до E_2) при збільшенні співвідношення клінічних до параклінічних годин роботи лікаря стаціонару супроводжується зниженням якості надання допомоги, тому що саме параклінічні години використовуються для призначення та осмислення даних обстежень, призначень, проведення консультацій, клінічних розборів, тобто якості кейс-менеджменту. Робота, не пов'язана безпосередньо з обслуговуванням пацієнтів (викладання студентам під час робочих годин в лікарні, менторські функції чи адміністративний менеджмент в лікарні) збільшує кількість утиліті лікаря, чому є ряд емпіричних доказів. Проте вони підвищують престиж та вплив лікаря. Позаклінічні години можуть бути комплементарними до клінічних в функції виробництва медичних послуг. До прикладу, лікарю все ж потрібно забезпечити організацію необхідного лікування пацієнтів, доступу до певного обладнання для проведення обстеження, скоординувати пацієнта для отримання консультації іншими спеціалістами, що вже є виконанням певних менеджерських обов'язків. Надані послуги також збільшують утиліті лікаря через покращення здоров'я пацієнтів [1, 10]. Це звичайно інтерпретується як етичний аспект поведінки лікаря.

На рисунку 3 продемонстровано 2 ефекти зміщення екілібріуму (E_1 до E_2) при збільшенні співвідношення клінічних до параклінічних годин роботи лікаря стаціонару, а саме: ефект компенсації (заміщення) та ефект переходу на іншу утиліту криву (ефект прибутку) в термінах розкладу за Слуцьким. Модель описана системою рівнянь, в основу якої покладений розклад Слуцького. Аналітичним шляхом доведено, що оберт кривої варіантів обміну клінічних і параклінічних годин (аналог кривої бюджетних обмежень) призводить до зміни якості і комфорту надання стаціонарних медичних послуг. Одним з основних економічних рухів оберту кривої обміну є рівень конкуренції надання медичних послуг. За запро-

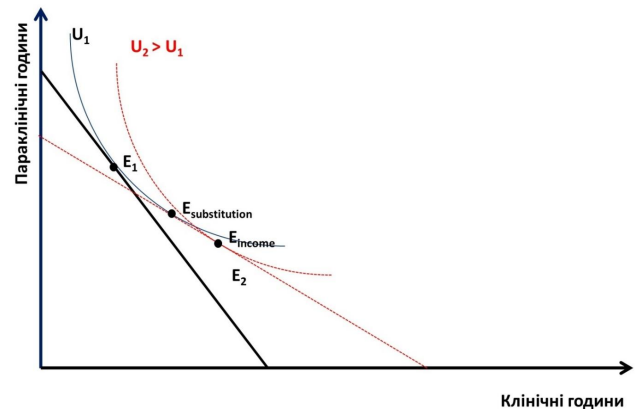


Рис. 3. Зміщення екілібріуму (E_1 до E_2) при збільшенні співвідношення клінічних до параклінічних годин роботи лікаря стаціонару.

понованою теоретичною моделлю внаслідок росту конкуренції очікується зменшення кількості послуг, що надаються лікарем стаціонару, а також зменшення клінічних годин роботи [7, 8, 9]. Так лікар почне виконувати функції, які сприяють покращенню якості надання допомоги за рахунок зростання часу надання послуги. Передбачається також пов'язане із зазначеними вище ефектами збільшення середньої тривалості лікування в стаціонарі. Такі висновки підтверджені науковою роботою кафедри соціальної медицини ВНМУ ім. М. І. Пирогова емпірично. Аналітика за Слуцьким теж удосконалена. Перевагою запропонованої нами моделі є більш універсальний характер і значно простіша аналітика та інтерпретація ефектів.

Зокрема, нам вдалося встановити важливий для нашої роботи ефект зростання конкуренції на збільшення середньої тривалості лікування (перебування) в стаціонарі:

$$\frac{Dd}{d_0} = \left(\frac{f(r)}{d_0} - 1 \right) \frac{Dr}{r_0} = (\epsilon(\bar{s}, r) - 1) \frac{Dr}{r_0} \quad (\text{ф. 1})$$

де

$\Delta d/d_0$ - відносна зміна середньої тривалості перебування в стаціонарі;

$\Delta r/r_0$ - відносна зміна інтенсивності надання медичних послуг в стаціонарі;

$\epsilon(\bar{s}, r)$ - еластичність кількості послуг на ліжко-день (s) на кількість послуг на пацієнта (r).

Оскільки $\Delta r/r_0$, знак залежить від знака $\Delta d/d_0$. За визначенням $\epsilon(\bar{s}, r)$. За умов клінічної практики відносне зменшення кількості послуг на ліжкодень транслюється у відносне зменшення кількості послуг на пацієнта не 100%, а отже, $\epsilon(\bar{s}, r) < 1$. Отримуємо кінцевий ефект $\Delta d/d_0 \geq 1$, де плануємо побачити, що зростання конкуренції приведе до збільшення тривалості лікування і зв'язку із зміною лікарської практики (оберт кривої співвідношень годин проти руху годинника).

Фінальний вираз (ф.1) співпадає з таким у роботі Damien Echevin, Bernard Fortin, (2011), описаний у Д. Дранова [1], хоча шлях виведення і припущення роботи

інші (на відміну від вказаної роботи, ми довели тожність остаточного виразу замість апроксимації).

Ці закономірності мають пряме відношення до нашої роботи і дозволяють краще інтерпретувати та повніше розкрити отримані висновки.

За напрямками оцінених залежностей структурної моделі ми встановили, що зменшення індивідуалізованої еластичності попиту за ціною, якістю та комфортом внаслідок недостатньої обізнаності пацієнта призводить до зменшення балансових значень витрат, якості і комфорту. Ці ж висновки щодо поведінки балансових значень якості та комфорту медичних послуг отримані при збільшенні конкуренції за абсолютно іншою теоретичною моделлю, яку ми описали у цій роботі.

Тривалість перебування в стаціонарі мало позитивне навантаження з фактором якості (0,123 0,017) з 95% апостеріорним інтервалом 0,007 - 0,285, що виключає нуль. Тобто і тут результати нашого дослідження конгруентні.

Для більшої впевненості ми проаналізували зв'язок між тривалістю перебування в стаціонарі і контингентами (1-декретований; 2-державний страховик НСЗУ; 3-приватний/комунальний страховик; 4-повна передоплата; 5-за власний рахунок). У разі відсутності конкуренції ми очікуємо існування позитивного зв'язку між тривалістю перебування в стаціонарі і контингентами. Тобто чим більше пацієнтка винагороджує лікаря з власної кишені, тим більше намагається лікар протримати її в стаціонарі, навантажуючи непотрібними дослідженнями та процедурами.

Для отримання оцінки зв'язку ми застосували лінійну регресію в середовищі R, а саме використали функцію *lm*:

$lm(formula = T \sim Contingent)$

з результатом, наведеним в Таблиці 2.

Очевидно, ефект контингенту "Contingent" прямо протилежний, що надійно відкидає припущення, натомість повністю співпадає з виведеним аналітично на основі іншої теоретичної моделі, а саме - із збільшенням конкуренції очікувана тривалість лікування у стаціонарі збільшується. Ми підкреслюємо, що абсолютно різні теоретичні моделі призводять до співнаправлених висновків.

Логічне пояснення полягає в тому, що краща обізнаність пацієнта дійсно підвищує еластичність попиту на медичні послуги за ціною, якістю, і комфортом. Відповідно пацієнтка краще орієнтується в пропонуваніх програмах страхування чи вирішує питання про форми оплати з кишені. Уже існування різних програм з оплати медичних послуг стверджує факт обізнаності. Медичні

Таблиця 2. Оцінка зв'язку між пропорцією витрат "з кишені" пацієнтки та тривалістю перебування в стаціонарі.

Ефект	Оцінка	m	t	p
(Intercept)	10.8061	0.5453	19.82	<2e-16
Contingent	-1.7618	0.1229	14.34	<2e-16

заклади конкурують за програми, і врешті за пацієнта, а лікар перебуває в умовах "показувати результат", тобто працювати на якість за збереження ресурсів лікарні, від чого залежить його утилітна крива, тобто задоволеність роботою, зокрема матеріальна.

Дуже приємно нам знайти підтвердження здорового конкурентного середовища як виробника медичних послуг, так і страховика, хай хоч за обмеженим переліком нозологій, контингентів, виробників, страховиків та послуг. Великою мірою це конкурентне середовище залежить і від обізнаності пацієнта, який уже робить свідомий вибір щодо виду оплати і конкретного виробника.

На нашу думку нам вдалося знайти підтвердження здорового конкурентного середовища як виробника медичних послуг, так і страховика хай хоч по обмеженому переліку нозологій, контингентів, виробників, страховиків, та послуг. Великою мірою це конкурентне середовище залежить і від обізнаності пацієнта, який уже робить свідомий вибір щодо виду оплати і конкретного виробника. Таким чином варто сприяти покращенню обізнаності пацієнтів та лікарів, оскільки емпірично знайдені залежності мають велике практичне значення. Зокрема, для розуміння поведінки страховика, розуміння поведінки клієнта, об'єднання їх інтересів з інтересами виробника медичних послуг для досягнення оптимального екілібриуму значень вартості, якості та комфорту послуг. Цільовою аудиторією є саме пацієнти, так як саме вони вирішують і участь у страхуванні, і види страхових полісів, і організують зворотній зв'язок, сприяючи певним формам обслуговування через безпосередню участь і відгуки чи стримуючи їх.

Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, нами встановлено, що:

1. балансові значення витрат на медичні послуги достовірно вищі при кращій обізнаності пацієнток, тобто вищі при збільшенні індивідуальної еластичності попиту за ціною h_p^q ;

2. за вищих балансових значень витрат на медичні послуги достовірно вища якість медичних послуг, яка за навантаженнями фактора корелює з вищою складністю послуг;

3. за вищих балансових значень витрат на медичні послуги достовірно вищий комфорт надання медичних послуг, причому дискомфорт за навантаженнями третього фактора корелює з більш складною патологією та необхідністю вищої складності і обсягу послуг;

4. кореляційний зв'язок між балансовими значеннями фактора обізнаності та фактором якості надання медичних послуг позитивний ($r=0,283$), проте доведення достовірності зв'язку вимагає більшої кількості одиниць спостережень (600 на півні потужності 80% за результатами аналізу потужності);

5. кореляційний зв'язок між балансовими значен-

нями фактора обізнаності та фактором дискомфорту надання медичних послуг обернений ($r=-0,289$), доведення достовірності зв'язку вимагає більшої кількості одиниць спостережень (1000 на півні потужності 80% за результатами аналізу потужності);

6. існує достовірний обернений кореляційний зв'язок між балансовими значеннями фактора якості та фактором дискомфорту надання медичних послуг ($r=-0,920$).

7. Отримані залежності знаходяться у повній відповідності з іншим теоретичним конспектом, а саме теорією економічної поведінки лікаря стаціонару як раціонального агента, яка передбачає одно-направлені зміни балансових значень якості і комфорту медичної допомоги, а також середньої тривалості перебування у стаціонарі з перерозподілом клінічних і пара-клінічних годин.

8. За запропованою теоретичною моделлю економічної поведінки лікаря стаціонару як раціонального агента зростання конкуренції призводить до зменшення кількості послуг, це в свою чергу зменшує кількість годин роботи. Намагаючись на це вплинути, лікар покращує якість надання допомоги витрачаючи більше часу на виконання тієї чи іншої послуги.

9. За даними роботи тривалість перебування в стаціонарі мало достовірно позитивне навантаження з фак-

тором якості (0,123 0,017). Тобто і тут результати нашого дослідження конгруентні.

10. Відмічається ефект зростання конкуренції на збільшення середньої тривалості лікування (перебування) в стаціонарі. Тобто, чим більше пацієнтка винагороджує лікаря з власної кишені, тим більше намагається лікар протримати в стаціонарі навантажуючи непотрібними дослідженнями та процедурами. І відсутність конкурентного середовища це дозволяє.

11. Краща обізнаність пацієнта дійсно підвищує еластичність попиту на медичні послуги за ціною, якістю, і комфортом. Відповідно пацієнтка краще орієнтується в пропонувані програмах страхування чи вирішує про форми оплати з кишені. Уже існування різних програм по оплаті медичних послуг стверджує факт обізнаності. Медичні заклади необхідно конкурують за програми, в кінцевому шляху за пацієнта і лікар поставлений в умови "показувати результат", тобто працювати на якість за збереження ресурсів лікарні від чого залежить його утилітна крива, тобто задоволеність роботою, зокрема матеріальна.

Підтвердження напрямків залежностей, описаних гіпотезою, розкриває інструменти впливу на громаду через інформованість і медичну грамотність, що змінює еластичності попиту і, отже, змінює еквілібріум значень вартості, якості та комфорту медичних сервісів.

Список посилань - References

- [1] Dranove, D., & Satterthwaite, M. (1992). Monopolistic Competition when Price and Quality are Imperfectly Observable. *The RAND Journal of Economics*, 4(23), 518-534. <https://doi.org/10.2307/2555903>
- [2] Market Analysis database (2018). База "Аналіз ринків". Аналіз ринку медичних послуг в Україні. 2018 рік [Analysis of the medical services market in Ukraine. 2018].
- [3] Market Analysis database. (2020). База "Аналіз ринків". Аналіз ринку медичних і лабораторних послуг в Україні. 2020 рік [Market analysis of medical and laboratory services in Ukraine. 2020].
- [4] Market Analysis database. (2021). База "Аналіз ринків". Ринок медичних послуг та фармацевтики в Україні: реформа, перервана на зльоті [The market of medical services and pharmaceuticals in Ukraine: a reform interrupted at takeoff].
- [5] Ocheredko, O. M. (2019). MCMC Bootstrap Based Approach to Power and Sample Size Evaluation. *New Developments in Data Science and Analytics. Proceedings of the 2019, Meeting of International Society for Data Science and Analytics*. (p. 67-87). ISDSA Press. Granger, IN.
- [6] The Law of Ukraine. (2017). Закон України "Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення", прийнятий 19 жовтня 2017 року № 2168-VII [Law of Ukraine "On State Financial Guarantees of Medical Services of the Population", adopted on October 19, 2017 № 2168-VII].
- [7] Yaremna, I. V., & Ocheredko, O. M. (2017). The influence of competition on quality of hospital treatment from physician behavior perspective (theoretical model verification with case presentation from Vinnitsa, Ukraine). *Science Rise: Medical Science*, 2(10), 25-31. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.94087>
- [8] Yaremna, I. V., & Ocheredko, O. M. (2015). Physician behavior in hospital in competitive environment. *Fourth international conference on Biology and Medical Sciences*. (p. 204-209).
- [9] Young K., Pettit L. (2006). The effect of observations on Bayesian choice of an autoregressive model. *Journal of Time Series Analysis*. DOI:10.1111/j.1467-9892.2005.00449.xCorpus ID: 121474023.
- [10] Yuan K.-H., Zhang Z., & Zhao, Y. (2017). Reliable and more powerful methods for power analysis in structural equation modeling. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 24(3), 315-330.

ANALYSIS OF THE DEPENDENCE OF THE BALANCE SHEET VALUES OF COSTS, QUALITY AND COMFORT OF MEDICAL SERVICES ON THE INDIVIDUALIZED ELASTICITY OF PATIENT DEMAND

Klymenyuk O. V., Ocheredko O. M., Klymenyuk V. P., Rudenko A. A.

Annotation. Various types of co-payments are being actively implemented in the Ukrainian healthcare system. These changes determine the relevance of the study, which aims to investigate the support of quality and comfort of medical services, in particular through the introduction of co-payments. A combined study was conducted of the main array of gynaecological inpatient services in Vinnytsia. The purpose of the study was to test the hypothesis of simultaneous changes in the balance values of costs, quality and comfort of healthcare services, in particular as a result of changes in the elasticity of demand for these attributes. A decrease in the individualised elasticity of demand for price, quality and comfort due to the patient's lack of awareness of costs, quality and comfort leads to a decrease in the corresponding balance values of costs, quality and comfort. 150 medical records of inpatients of gynaecological departments with the main diagnoses of uterine cysts and/or fibroids in three medical diagnostic institutions in Vinnytsia were

analysed in the course of the study. The study empirically verified a theoretical model (D. Dranov and M. Satterthwaite) based on the behaviour of a provider who tries to maximise profits within certain limits (set by demand) by manipulating three important attributes: price, quality of service and comfort. It has been established that the balance sheet values of the costs of medical services are significantly higher with better awareness of patients, i.e. higher with an increase in the individual elasticity of demand for a price. Higher book values of expenditures on healthcare services are associated with a higher quality of healthcare services, which, according to the factor loadings, correlates with higher complexity of services. At higher balance values of healthcare costs, the comfort of healthcare services is significantly higher, with discomfort correlating with more complex pathology and the need for higher complexity and volume of services.

Keywords: *co-payments, quality of medical services, patient comfort, costs.*

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-21

УДК: 629.7.05:159.944.4/.923

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОФЕСІЙНО ВАЖЛИВИХ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ОПЕРАТОРІВ БЕЗПІЛОТНИХ АВІАЦІЙНИХ КОМПЛЕКСІВ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ТА ХВОРИХ НА АСОЦІЙОВАНІ ЗІ СТРЕСОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

Пашковський С. М.¹, Кальниш В. В.², Коваль Н. В.¹

¹Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону (вул. Князів Коріатовичів, 185, м. Вінниця, Україна, 21018),

²Українська військово-медична академія (вул. Князів Острозьких, 45/1, корпус 33, м. Київ, Україна, 01015)

Відповідальний за листування:
e-mail: vmkc_cr_uam@ukr.net

Статтю отримано 16 березня 2023 р.; прийнято до друку 20 квітня 2023 р.

Анотація. Стаття присвячена вивченню та порівнянню професійно важливих психофізіологічних параметрів операторів безпілотних авіаційних комплексів (БпАК) практично здорових (40 осіб) і хворих на асоційовані зі стресом захворювання (80 осіб), які проходять військову службу в лавах Збройних сил України. У хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів БпАК ми виявили виражені зміни за показниками латентного періоду простої та складної зорово-моторної реакції, ерівноваженості під час дослідження реакції на рухомий об'єкт і за кількістю помилкових відміток при виконанні тесту на концентрацію уваги з достовірністю $p < 0,05$. Структура кореляційних зв'язків практично здорових і хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів БпАК за параметрами концентрації уваги, орієнтації в просторі та короточасної зорової пам'яті достеменно відрізняються, що свідчить про велику перебудову функціональної системи професійної діяльності операторів саме в цих аспектах. Тому для попередження виникнення таких змін варто розробити комплекс організаційних та медичних заходів щодо компенсації негативного впливу асоційованих зі стресом захворювань на функціональний стан операторів БпАК.

Ключові слова: оператор БпАК, асоційовані зі стресом захворювання, професійно важливі психофізіологічні параметри, комплекс організаційних та медичних заходів.

Вступ

Світові реалії сьогодення такі, що серед усіх видів авіації, безпілотна авіація розвивається найбільш активно і все частіше застосовується у ході локальних війн і збройних конфліктів [7, 8, 15, 19]. За безпілотною авіацією - майбутнє, що довели події другої карабахської війни [17]. Нині це доводять військові дії в Україні [7]. Високими темпами розвивається удосконалення автоматизації керуванням безпілотним авіаційним комплексом (БпАК), спрямоване на розробку потужного інформаційного забезпечення діяльності людини задля досягнення оптимального ухвалення рішень в умовах невизначеності [7, 8, 16].

Надійну діяльність оператора БпАК під час експлуатації такої сучасної техніки забезпечує серед іншого і його психофізіологічна підготовка. Процес вибору певного рішення залежить від психофізіологічних спроможностей оператора та чинника часу, який був витрачений на цей вибір [6, 7, 20]. Проте у формуванні високого рівня працездатності велике значення має стан здоров'я самого оператора БпАК [7].

На сьогодні важливим питанням у застосуванні безпілотної авіації є виконання оператором завдань за призначенням у різних умовах трудового середовища, що не виключає його переміщення в просторі, особливо у процесі керування БпАК І класу "Легкі".

Оскільки у взаємодії "людина-техніка" "людському чиннику" належить пріоритетна роль, то такі значні зовнішні впливи на функціональний стан людини, як

інформаційні та фізичні, потребують детального вивчення [3, 4, 7].

Наслідком тривалого впливу стресового чинника на організм людини є: "синдром хронічної втоми", психосоматичні захворювання, що зустрічаються в практиці лікарів загального профілю, та психічні розлади невротичного рівня [9, 22]. Захворювання внутрішніх органів і систем організму, що виникають внаслідок дії стресових чинників, отримали назву психосоматичних захворювань [2]. Такі психосоматичні розлади, викликані психоемоційним напруженням, сприяють розвитку соматичних розладів, зокрема гіпертонічної хвороби [1, 7]. На відміну від асоційованих зі стресом захворювань серцево-судинної системи, що провокуються тривалим психоемоційним перенапруженням, у виникненні асоційованих зі стресом захворювань шлунково-кишкового-тракту достатньо впливу фізіологічного стресу. Фізіологічний стрес призводить до ульцерогенної комбінації ішемії та підвищення секреції соляної кислоти, що часто протікає малосимптомно й характеризується схильністю до розвитку шлунково-кишкових кровотеч. Тому до асоційованих зі стресом захворювань також належать гастрити, гострі ерозії шлунку та дванадцятипалої кишки, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки тощо. Вони часто мають прихований характер і можуть бути виявлені під час планового медичного огляду [7].

Постійне збільшення кількості асоційованих зі стресом захворювань в операторів БпАК на сьогодні є акту-

альним питанням, оскільки такі процеси відображаються на психофізіологічному статусі та негативно впливають на їхню професійну діяльність, погіршують працездатність [7, 20]. Для визначення особливостей впливу таких захворювань на функціональний стан операторів БпАК потрібно періодично проводити моніторинг професійно важливих психофізіологічних параметрів.

У відомій нам літературі немає інформації щодо порівняння професійно важливих психофізіологічних параметрів операторів БпАК практично здорових та хворих на асоційовані зі стресом захворювання, хоча встановлено [7], що асоційовані зі стресом захворювання серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту мають різний вплив на окремі психофізіологічні характеристики. Це зрештою призводить до зниження надійності діяльності операторів БпАК та зниження їхньої працездатності. За таких умов ще більшого значення набуває питання порівняння функціонального стану практично здорових та хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів і визначення ступеня впливу таких захворювань на їхні психофізіологічні параметри.

Метою роботи є виявлення розбіжностей професійно важливих психофізіологічних параметрів операторів БпАК практично здорових та хворих на асоційовані зі стресом захворювання.

Матеріали та методи

Для виявлення розбіжностей психофізіологічних реакцій операторів БпАК було відібрано 120 спеціалістів відповідного фаху в період проходження стаціонарної лікарсько-льотної експертизи на базі Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону (ВМКЦ ЦР) з урахуванням стану їхнього здоров'я (40 практично здорових операторів БпАК та 80 операторів, які мають асоційовані зі стресом захворювання шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи). Обстеження виконували за допомогою програмно-апаратного комплексу для проведення психофізіологічних досліджень "ПФИ-2" [5], зареєстрованого в реєстрі осіб, відповідальних за введення медичних виробів, активних медичних виробів, які імплантують, та медичних виробів для діагностики *in vitro* в обіг №5850 Міністерства охорони здоров'я України. Усі пацієнти перед початком обстеження пройшли короткий інструктаж та підписали добровільну інформовану згоду на проведення психофізіологічного обстеження. У ході дослідження ми керувались міжнародними нормативно-правовими документами з біометричної етики: Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1994, 2000, 2008). Організація та методи обстежень були розроблені на основі теоретичних та практичних підходів [10, 21]. Реєстрували такі показники: критична частота злиття мерехтінь (КЧЗМ) на зелений колір на праве (пКЧЗМ) та ліве (лКЧЗМ) око; латентний період простої зорово-моторної реакції

(ПЗМР), середнє квадратичне відхилення ПЗМР (сквПЗМР), помилок пропуску ПЗМР (ппПЗМР); латентний період складної зорово-моторної реакції (СЗМР), середнє квадратичне відхилення СЗМР (сквСЗМР), помилок пропуску СЗМР (ппСЗМР), помилок інструкції СЗМР (піСЗМР); функціональна рухливість нервових процесів (ФРНП), сила нервових процесів (СНП), кількість завдань ФПНП (кзФПНП), динамічність нервових процесів (ДНП) [11]; врівноваженість при визначенні швидкості реакції на рухомий об'єкт (РРО) як відношення кількості запізень до кількості випереджень, час випередження (чвРРО) та запізнення (чзРРО) РРО, кількість випереджень (квРРО) та запізень (кзРРО) РРО (швидкість годинникової стрілки при вимірюванні РРО становить 2 оберти за хвилину); кількість правильних (кввКУ), помилкових (кпвКУ) та пропущених (кпрвКУ) відміток при виконанні завдання на концентрацію уваги (КУ), затрачений час на виконання завдання на КУ (зчКУ); час правильної (чввОП) та помилкової вказівки (чпвОП) під час орієнтування в просторі (ОП), кількість правильних (квОП) та кількість помилкових (кпОП) суджень; час правильної (чввОП) та помилкової вказівки (чпвОП) під час орієнтування в просторі (ОП), кількість правильних (квОП) та кількість помилкових (кпОП) суджень; час правильної (чввКЗП) та помилкової вказівки (чпвКЗП) при дослідженні короточасної зорової пам'яті (КЗП), кількість правильних (квКЗП) та помилкових (кпКЗП) відміток при дослідженні КЗП тощо.

Статистичний аналіз даних було проведено за допомогою методів варіаційної статистики, а також кластерного аналізу (коефіцієнт кореляції Пірсона) пакета програм STATISTICA 13.3 (ліцензія AXA905I924220FAACD-N).

Дослідження виконано за темою "Розроблення критеріїв оцінювання ступеня придатності операторів безпілотних авіаційних комплексів до роботи за фахом за психофізіологічними характеристиками", держреєстрація № 0121U109342.

Результати. Обговорення

Особливістю роботи оператора є опосередкованість зв'язку (постійний чи періодичний) з БпАК через наявні канали комунікації [8, 18]. Зв'язок з БпАК може перериватися через технічні причини, тому перед оператором БпАК стоїть завдання в униканні перешкод, які можуть раптово виникнути перед безпілотним літальним апаратом (БпЛА), що здійснює політ [8].

Варто зауважити, що зовнішній пілот (оператор) БпАК повинен мати максимально розвинені швидкісні реакції, концентрацію уваги та оперативну пам'ять. Проте не менш важливими є характеристики відповідальності, просторового орієнтування та схильності оператора до ризику, оскільки всі зазначені параметри мають значення в процесі прийняття рішення в ході зміни тактичної обстановки на полі бою.

Виникнення та розвиток всіх асоційованих зі стресом захворювань мають єдину причину, проте асоційо-

вані зі стресом захворювання шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи можуть мати достеменно різний вплив на функціональний стан операторів БпАК. Варто зауважити, що умови та напруженість праці операторів можуть теж впливати на їхні психофізіологічні особливості.

Попередній аналіз даних, отриманих в умовах ВМКЦ ЦР засвідчує, що близько 30% операторів БпАК мають асоційовані зі стресом захворювання [7]. Тому надто важливим є вивчення особливостей впливу асоційованих зі стресом захворювань на психофізіологічний стан операторів з метою розробки в майбутньому комплексу організаційних та медичних заходів щодо компенсації негативних зрушень, які виникають унаслідок формування та розвитку таких захворювань. Проте для вирішення цього важливого завдання насамперед необхідно виявити розбіжності професійно важливих психофізіологічних параметрів операторів БпАК практично здорових та хворих на асоційовані зі стресом захворювання. Для зручності здійснення цієї мети аналіз було проведено окремо за швидкісними та іншими показниками. Показники швидкісних реакцій операторів БпАК практично здорових та хворих на асоційовані зі стресом захворювання наведені в таблиці 1.

Серед наведених психофізіологічних показників, які відображають швидкісні реакції операторів БпАК, три мають достовірну різницю між групами 1 та 2. Особливо це видно за показниками латентного періоду простої та складної зорово-моторної реакції. Обидва ці показники у практично здорових операторів БпАК менші порівняно з показниками операторів, що мають асоційовані зі стресом захворювання. Тому можна вважати, що збільшення латентного періоду простої та складної зорово-моторних реакцій свідчить про розвиток хронічної втоми хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів БпАК. Відповідно такі оператори БпАК швидше втомлюються, у них зменшується працездатність. Ще одним показником з достовірністю різниці $p < 0,05$ є врівноваженість нервових процесів при дослідженні РРО. З таблиці видно, що в операторів БпАК, які мають асоційовані зі стресом захворювання, цей показник в 1,9 раза гірший порівняно з практично здоровими операторами. Водночас часові показники РРО у групі 2 гірші. Кількісні показники РРО з достовірністю $p < 0,1$ також гірші у хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів. За рештою показників суттєвої різниці між групами не спостерігали.

W. Chappelle et al. (2012), V.V. Kalnysh et al. (2021), розглядаючи спроможності БпАК виконувати бойові завдання, наголошують на можливостях "забезпечення в реальному режимі часу передачі візуальної інформації, яка потрібна для визначення нерухомих і рухомих цілей; відстеження пересувань противника; оцінка його сил та озброєнь; виявлення і знищення схованок зі зброєю; отримання інформації для управління й організації повітряного прикриття наземних сил; забезпечення без-

Таблиця 1. Показники швидкісних реакцій операторів БпАК практично здорових (група 1) та хворих на асоційовані зі стресом захворювання (група 2).

Показники	Група 1		Група 2	
	M±m	CV	M±m	CV
пКЧЗМ, Гц	45,7±0,66	10,44	46,46±0,54	9,1
лКЧЗМ, Гц	46,09±0,56	10,1	46,62±0,53	7,69
ПЗМР, мс	260±4,79*	8,35	272,51±2,54	11,61
сквПЗМР, мс	21,68±1,3	57,63	23,14±1,49	37,88
ппПЗМР, кількість	0,63±0,19	279,42	0,74±0,23	194,07
СЗМР, мс	393,4±6,25*	10,46	410,31±4,8	10,21
сквСЗМР, мс	66,09±2,97	32,64	72,24±2,64	28,40
ппСЗМР, кількість	0,68±0,24	334,43	0,75±0,28	220,98
піСЗМР, кількість	3,13±0,4	97,82	3,5±0,38	81,08
ФРНП, мс	330,38±5,65	11,40	326,45±4,16	10,82
СНП, мс	418,64±7,41	10,31	412,18±4,75	11,20
кзФРНП, кількість	204,33±3,65	10,74	201,36±2,42	11,30
ДНП, у.о.	0,0022±0,00019	51,16	0,002±0,00016	53,37
РРО (врівноваженість), у.о.	2,68±0,55*	128,27	5,0±0,78	127,33
чвРРО, мс	42,84±3,52	50,58	41,66±2,55	50,72
чзРРО, мс	65,03±16,67	41,03	55,64±2,55	163,06
квРРО, кількість	7,28±0,81^	91,81	5,54±0,57	70,78
кзРРО, кількість	11,72±0,81^	37,76	13,09±0,57	43,91

Примітки: *, ^ - вірогідність різниці середніх між групами 1 та 2 за t-критерієм Ст'юдента відповідно на рівні $p < 0,05$ та $p < 0,1$.

пеки пересування своїх військ; стеження за бойовиками і/або їх знищення", оцінка збитків, що нанесені противнику тощо [4, 8]. Тому потрібно зауважити, що асоційовані зі стресом захворювання в операторів БпАК призводять до погіршення їх роботи з динамічними об'єктами, наслідком чого є зниження їхньої боездатності.

Вибіркова увага, що є найважливішою ланкою адаптаційної реакції організму, концентрація уваги, здатність швидко орієнтуватися в просторі, обсяг короткочасної пам'яті - важливі якості операторів БпАК для створення й використання певного образу тих чи інших дій [8, 12].

Дані щодо психофізіологічних характеристик, що відображають концентрацію уваги, орієнтацію в просторі та обсяг оперативної пам'яті, наведені в таблиці 2.

Серед поданих психофізіологічних показників, які відображають орієнтацію в просторі, концентрацію уваги та короткочасну зорову пам'ять операторів БпАК, є декілька параметрів, які мають достовірну різницю й тенденцію до позитивних змін між групами 1 та 2. Тому варто зауважити, що помилкових відміток при виконанні тесту на концентрацію уваги у хворих на асоційовані зі

Таблиця 2. Показники параметрів концентрації уваги, орієнтації в просторі та короткочасної зорової пам'яті операторів БпАК практично здорових (група 1) та хворих на асоційовані зі стресом захворювання (група 2).

Показники	Група 1		Група 2	
	М±m	CV, у.о.	М±m	CV, у.о.
кввКУ, кількість	23,38±0,25	6,69	23,09±0,14	5,56
кпвКУ, кількість	0*	0	0,09±0,03	324,97
кпрвКУ, кількість	1,63±0,25	96,23	1,83±0,15	73,35
зчКУ, с	323,28±12,53	24,50	328,13±8,25	22,48
чввОП, мс	9,65±0,7	45,72	10,88±0,7	57,68
чпвОП, мс	8,16±1,35^	92,08	11,95±1,28	82,73
кввОП, кількість	18,3±0,21	7,34	18,44±0,14	6,95
кпвОП, кількість	1,7±0,21	79,03	1,56±0,14	82,00
чввКЗП, мс	11,28±0,51	28,69	11,18±0,36	28,43
чпвКЗП, мс	13,47±2,7	109,64	11,3±1,06	79,22
кввКЗП, кількість	15,98±0,24	9,45	15,76±0,14	7,83
кпвКЗП, кількість	1,65±0,22	82,97	1,91±0,13	62,37

Примітки: *, ^ - вірогідність різниці середніх між групами 1 та 2 за t-критерієм Ст'юдента відповідно на рівні $p < 0,05$ та $p < 0,1$.

стресом захворювання операторів достовірно більше порівняно зі здоровими. За рештою показників виявлено невеликі погіршення психофізіологічних характеристик у хворих на асоційовані зі стресом захворювання. Зараз ці погіршення можуть бути незначними, проте якщо на ранньому етапі не попередити їхнє прогресування, то надалі застосування заходів щодо компенсації таких зрушень можуть не принести бажаного ефекту.

Деякі зрушення в негативний бік у хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів БпАК спостерігали за окремими показниками. Можемо припустити, що негативні зміни стану здоров'я, викликані впливом стресового чинника, можуть призводити до значного погіршення працездатності операторів БпАК, але за періодичного застосування лікувально-профілактичних заходів можливо досягти позитивного ефекту. Варто зауважити, що асоційовані зі стресом захворювання в операторів зустрічаються ще на етапі професійного медичного та психофізіологічного відбору, тому застосування лікувально-профілактичних заходів на ранніх етапах розвитку асоційованих зі стресом захворювань допоможе збільшити їхнє професійне довголіття.

Для встановлення структури зв'язку між аналізованими психофізіологічними показниками обох досліджуваних груп було застосовано кластерний аналіз - побудовано дендрограми зв'язків цих функцій за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Дендрограми, які показують структуру зв'язків швидкісних реакцій практично здорових і хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів БпАК, продемонстровані на рисунку 1.

На рисунку 1а представлена структура кореляційних зв'язків практично здорових операторів БпАК. Особливістю структури взаємозв'язку психофізіологічних функцій у практично здорових операторів є їхній поділ на 4 кластери, об'єднані дуже слабкими негативними та позитивними зв'язками. Кластер 1 містить 4 психофізіологічні параметри: квРРО, СНП, ФРНП, сквПЗМР, причому зв'язки психофізіологічних функцій в цьому кластері досить різноманітні: від сильних (СНП, ФРНП) до слабких (квРРО, сквПЗМР). Така структура говорить про суттєво різну інформаційну вагу, де одні показники пов'язані сильними кореляційними зв'язками, а інші - слабкими. Кластер 2 складається з 3-х психофізіологічних показників: чвРРО, ДНП, кзФРНП. Усі зв'язки функцій в цьому кластері слабкі. Кластер 3 складається з 2 груп показників, які мають середній рівень кореляційних зв'язків. У першій групі цього кластера беруть участь чзРРО, кзРРО, РРО (врівноваженість), а в другій - показники СЗМР і ПЗМР. Ці групи об'єднані слабким позитивним кореляційним зв'язком. Кластер 4 також складається з 3-х психофізіологічних характеристик з середнім рівнем кореляційного зв'язку: сквСЗМР, пкЧЗМ та лкЧЗМ. Цей кластер об'єднаний з кластером 3 слабким позитивним кореляційним зв'язком.

На рисунку 1б представлена структура кореляційних зв'язків хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів БпАК. Ця структура складається з 4 кластерів, 2 з яких тотожні кластера 1. Корінні відмінності спостерігаються в кластері 2, який складається з сквПЗМР, СЗМР, ПЗМР. Кластер 3 має кореляційні зв'язки середньої сили та складається з ДНП і кзФРНП. Тут можна констатувати, що угруповання психофізіологічних параметрів практично здорових та хворих на асоційовані зі стресом захворювання в цьому кластері докорінно змінюються. Кластер 4 складається з 2-х груп психофізіологічних показників. Перша група цього кластера має в своєму складі чвРРО, чзРРО, кзРРО та РРО (врівноваженість), які об'єднані різним ступенем сили кореляційних зв'язків. Подібне об'єднання зустрічається в структурі практично здорових операторів БпАК, але у хворих на асоційовані зі стресом захворювання воно збільшене внаслідок додавання ще одного показника - чвРРО. Групи кластера 4 поєднані слабким позитивним зв'язком.

Отже, структура кореляційних зв'язків практично здорових та хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів БпАК має як тотожні складові, так і складові, які відрізняються за своїм змістом. Це засвідчує, що швидкісні характеристики у практично здорових та хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів БпАК мають структурні особливості, що виражаються як складом виділених елементів, так і рівнем їхнього

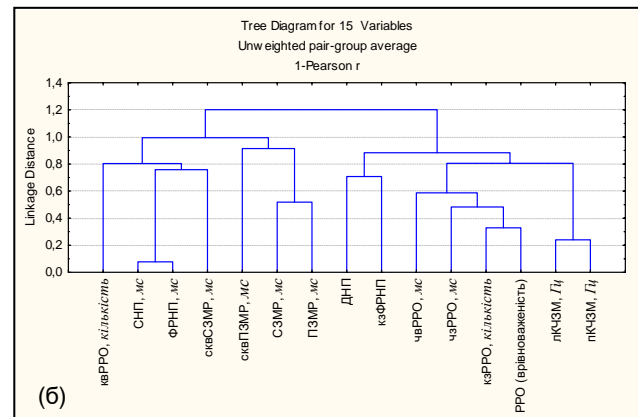
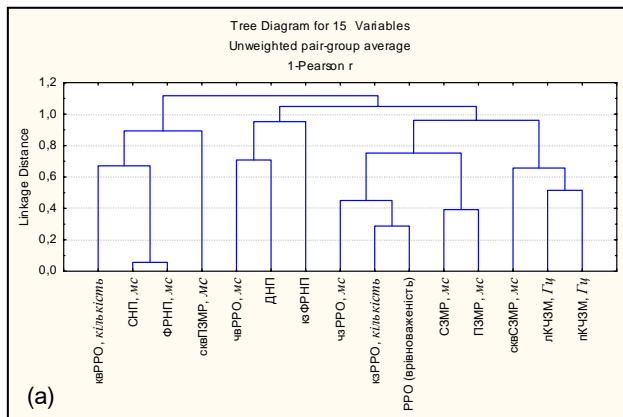


Рис. 1. Дендрограми структури зв'язку швидкісних реакцій операторів БпАК практично здорових (а) та хворих на асоційовані зі стресом захворювання (б).

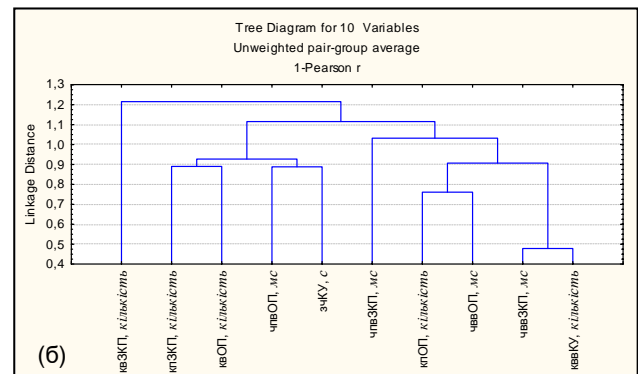
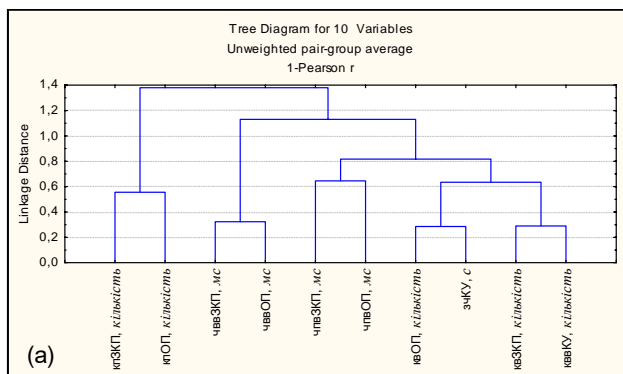


Рис. 2. Дендрограми структури зв'язку параметрів концентрації уваги, орієнтації в просторі та короткочасної зорової пам'яті операторів БпАК практично здорових (а) та хворих на асоційовані зі стресом захворювання (б).

зв'язку. Тому варто зауважити, що асоційовані зі стресом захворювання вносять певні зміни у функціональну систему забезпечення професійної діяльності операторів.

Дендрограми, які показують структуру зв'язків параметрів концентрації уваги, орієнтації в просторі та короткочасної зорової пам'яті практично здорових і хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів БпАК, представлені на рисунку 2.

У практично здорових операторів БпАК (рис. 2а) розподіл зв'язків наведених параметрів відображається в 3-х кластерах. До складу кластера 1 входить два параметри - квЗКП і квОП з середнім рівнем позитивного кореляційного зв'язку, що відображають ненадійність роботи оператора. До складу кластера 2 віднесено також дві змінні - чвЗКП та чвОП, які мають середню силу кореляційного зв'язку і віддзеркалюють той факт, що для хорошого орієнтування у просторі потрібно мати відповідний обсяг оперативної пам'яті. До складу кластера 3 входить 2 групи показників, об'єднаних слабким позитивним кореляційним зв'язком. Перша група складається з показників чвЗКП і чвОП, що за своїм змістом має аналогію зі структурою другої групи кластера 2. Тут ще раз підкреслено, що для успішного виконання завдання час оперативної пам'яті повинен відповідати ча-

совому показнику орієнтування в просторі. До другої групи цього ж кластера належать ще дві підгрупи показників (квОП, зчКУ та квЗКП, квКУ) з достатньо сильними кореляційними зв'язками, які їх об'єднують. У кластері 4 попарно поєднані показники з середніми рівнем позитивного кореляційного зв'язку.

Щодо хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів БпАК, то наявні 3 кластери (рис. 2б). Кластер 1 має один показник - квЗКП зі слабким негативним кореляційним зв'язком з іншими кластерами. До кластера 2 входить дві групи попарно поєднаних показників, асоційованих зі слабким негативним кореляційним зв'язком. Аналізована структура дуже сильно відрізняється від структури зв'язків показників практично здорових операторів БпАК. Перша пара показників - квЗКП і квОП. До іншої пари входять показники чвОП і зчКУ. Між собою ці пари об'єднані слабким позитивним кореляційним зв'язком. До складу кластера 3 входить ще дві групи показників зі слабким негативним кореляційним зв'язком. До першої групи належить показник чвЗКП. Друга група складається ще з двох підгруп показників з суттєво різними кореляційними зв'язками. До першої підгрупи входять показники квОП та чвОП, які між собою об'єднані кореляційним зв'язком середньої сили, а до другої підгрупи належать показники

чввЗКП та кввКУ, що об'єднані сильним позитивним зв'язком.

Можна констатувати, що структура кореляційних зв'язків груп практично здорових та хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів БпАК за параметрами концентрації уваги, орієнтації в просторі і короткочасної зорової пам'яті достеменно відрізняються, що свідчить про значну трансформацію функціональної системи професійної діяльності операторів саме в цих аспектах.

Резюмуючи отримані дані потрібно зазначити, що асоційовані зі стресом захворювання значно впливають на структуру функціональної системи підтримки діяльності операторів БпАК. Особливо такі зміни позначаються на перебудові структури кореляційних зв'язків професійно важливих психофізіологічних параметрів, які оцінюють концентрацією уваги, орієнтуванням у просторі, короткочасною зоровою пам'яттю.

Варто зауважити, що безпілотні авіаційні комплекси I, II та III класу ще до повномасштабного вторгнення активно використовували в ході операції Об'єднаних Сил. Напрацьований досвід засвідчив, що успішність та надійність професійної діяльності операторів БпАК повинен починатися з етапу професійного відбору кандидатів на навчання за відповідною спеціальністю [7].

Професійний психофізіологічний відбір кандидатів на навчання до керування БпАК повинен здійснюватись з урахуванням класу та категорії такого комплексу, оскільки станції їхнього керування надзвичайно сильно різняться. Це напряму залежить від висоти застосування та радіусу дії БпЛА. Правилами виконання польотів безпілотними авіаційними комплексами державної авіації України, затвердженими наказом Міністерства оборони України від 08 грудня 2016 року №661 [14], визначено, що операторам, які здійснюють пілотування, надається право на виконання польотів за умови отримання відповідного допуску та придатності до польотів за експертним рішенням лікарсько-льотної комісії, крім операторів БпАК 1 класу мікро [7, 8]. Положенням про лікарсько-льотну експертизу в державній авіації України, затвердженим наказом Міністерства оборони України від 20 листопада 2017 року № 602 [13], як складову військово-лікарської експертизи, визначається ступінь придатності кандидатів не тільки до керування літаком, але й керування БпАК за показника-

ми стану здоров'я, фізичного розвитку і професійно важливих психофізіологічних якостей [7].

Отже, провідним стає питання щодо урахування певних змін психофізіологічних параметрів операторів БпАК, що мають асоційовані зі стресом захворювання. Саме тому розроблення, а головне - застосування комплексу організаційних та медичних заходів на етапі медичного та психофізіологічного професійного відбору є одним з пріоритетних завдань сьогодення, оскільки прогресування асоційованих зі стресом захворювань унеможливить керування оператором безпіотною авіаційною системою в майбутньому.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Констатовано, що хворі на асоційовані зі стресом захворювання оператори БпАК мають негативні зрушення в певних важливих для виконання завдань за призначенням досліджених параметрах. Особливо значущі зміни спостерігали за показниками латентного періоду ПЗМР, СЗМР, врівноваженості РРО та кввКУ ($p < 0,05$).

2. Виявлено зміни в структурі кореляційних зв'язків психофізіологічних параметрів практично здорових та хворих на асоційовані зі стресом захворювання операторів БпАК, що особливо виражені за показниками концентрації уваги, орієнтування в просторі та короткочасної зорової пам'яті, а також доводить вплив таких захворювань на професійно важливі психофізіологічні особливості операторів, показує наявність різних механізмів управління функціональними системами підтримки діяльності операторів БпАК кожної з груп, на яких ґрунтується виявлена різниця між психофізіологічними параметрами.

3. Продемонстровано, що компенсація негативного впливу асоційованих зі стресом захворювань на функціональний стан операторів має велике значення. Для цього необхідно розробити комплекс організаційних і медичних заходів, оскільки такі заходи допоможуть операторам БпАК подовжити їхнє професійне довголіття. Для попередження негативного впливу асоційованих зі стресом захворювань на функціональний стан повинен бути якісний і професійний медичний та психофізіологічний відбір, оскільки асоційовані зі стресом захворювання шлунково-кишкового тракту виникають у ранньому віці.

Список посилань - References

- [1] Aniskin, D. V. (1998). Психологический стресс и соматические расстройства [Psychological stress and somatic disorders]. *Лечащий врач - Attending doctor*, 1, 54-56.
- [2] Bashkirova, L. O. (2005). Сучасні підходи до медикаментозного лікування хворих із вегето-судинними пароксизмами [Modern approaches to drug treatment of patients with vegetative-vascular paroxysms]. *Мистецтво лікування - The art of healing*, 11, 34-39.
- [3] Chappelle, W. L., Salinas, A., & McDonald, K. (2011). *Psychological Health Screening of USAF Remotely Piloted Aircraft (RPA) Operators and Supporting Units. Paper presented at the Symposium on Mental Health and Well-Being Across the Military Spectrum*. Bergen, Norway, 12 Apr. 2011.
- [4] Chappelle, W., McDonald, K., Thompson, B., & Swearingen, J. (2012). *Prevalence of High Emotional Distress and Symptoms of Post-Traumatic Stress Disorder in U.S. Air Force Active Duty Remotely Piloted Aircraft Operators (2010 USAFSAM Survey Results)*. Report AFRL-SA-WP-TR-2013-0002. USAF School of Aerospace Medicine Aerospace Medicine Department/FECN 2510 Fifth St. Wright-Patterson AFB, OH 45433-7913. (p. 1-2).

- [5] Firsov, A. G. (2010). Программно-апаратный комплекс для оценки типологических особенностей центральной нервной системы человека [Software and hardware complex for assessing the typological features of the human central nervous system]. *Кибернетика и вычислительная техника - Cybernetics and Computer Science*, 162, 28-35.
- [6] Galushka, A. M., Ruschak, L. V., Gerasimenko, V. V., & Chislitska, O. V. (2021). Аналіз проблеми оптимізації критеріїв оцінки ступеня придатності зовнішніх пілотів безпілотних авіаційних комплексів до роботи за фахом під час проведення лікарсько-льотної експертизи [Analysis of the problem of optimizing the criteria for assessing the degree of suitability of external pilots of unmanned aviation complexes to work in their profession during the medical-flight examination]. *Український журнал військової медицини - Ukrainian Journal of Military Medicine*, 2(1), 5-18. DOI:10.46847/ujmm.2021.1(2)?005
- [7] Kalnysh, V. V., Pashkovsky, S. M., Sergeta, I. V., & Koval, N. V. (2022). Особливості впливу асоційованих зі стресом захворювань на психофізіологічний стан операторів безпілотних авіаційних комплексів [Peculiarities of the influence of stress-associated diseases on the psychophysiological state of operators of unmanned aircraft complexes]. В Академічні читання імені Володимира Паська в рамках 31-ої Міжнародної медичної виставки "PUBLIC HEALTH 2022", Матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю (6 жовтня 2022 р.) [In Academic readings named after Volodymyr Pasko within the framework of the 31st International Medical Exhibition "PUBLIC HEALTH 2022", Materials of the V scientific and practical conference with international participation (October 6, 2022)]. *Український журнал військової медицини - Ukrainian Journal of Military Medicine*, 3(3), 37-41.
- [8] Kalnysh, V. V., Shvets, A. V., & Pashkovsky, S. M. (2021). Характеристика діяльності зовнішніх пілотів безпілотних авіаційних комплексів та їх професійно важливі якості: теоретико-практичні аспекти [Characteristics of the activity of external pilots of unmanned aircraft systems and their professionally important qualities: theoretical and practical aspects]. *Український журнал військової медицини - Ukrainian Journal of Military Medicine*, 2(1), 38-51. DOI:10.46847/ujmm.2021.1(2)?038
- [9] Lysenko, G. I., Yashchenko, O. B., & Mayatska, O. V. (2005). Кардіоваскулярні розлади у практиці сімейного лікаря [Cardiovascular disorders in the practice of a family doctor]. *Мистецтво лікування - The art of healing*, 71-75.
- [10] Makarenko, N. V. (1996). *Теоретические основы и методики профессионального психофизиологического отбора военных специалистов [Theoretical foundations and methods of professional psycho-physiological selection of military specialists]*. К.: НИИ проблем военной медицины Украинской военно-медицинской академии - К.: Scientific Research Institute of Problems of Military Medicine of the Ukrainian Military Medical Academy.
- [11] Makarenko, N. V., Kalnysh, V. V., & Sytnyk, N. I. (1990). Патент СССР. А.с. № 1607777. МКИ А 61 В 5/16. Способ профотбора операторов [USSR Patent. A.s. № 1607777. МКУ А 61 В 5/16. The method of professional selection of operators]. Москва - Moscow.
- [12] Medvedev, V. I. (1982). *Устойчивость физиологических и психологических функций при действии экстремальных факторов [Stability of physiological and psychological functions under the influence of extreme factors]*. Л. - L.
- [13] Ministry of Defense of Ukraine. (2015). Наказ МО України від 30 вересня 2015 року № 519 "Про затвердження Правил медичного забезпечення польотів державної авіації України" [Order of the Ministry of Defense of Ukraine dated September 30, 2015 No. 519 "On approval of the Rules of medical support for flights of the state aviation of Ukraine"]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1287-15#Text>.
- [14] Ministry of Defense of Ukraine. (2016). Наказ МО України від 08 грудня 2016 року № 661 "Про затвердження Правил виконання польотів безпілотними авіаційними комплексами державної авіації України" [Order of the Ministry of Defense of Ukraine dated December 8, 2016 № 661 "On approval of the Rules for the execution of flights by unmanned aviation complexes of the state aviation of Ukraine"] <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0031-17#Text>.
- [15] Pankok, C., & Bass, E. J. (2017). A Decadal Revisiting of the Assessment of Pilot Control Interfaces for Unmanned Aircraft Systems. *Materials of the annual meeting of the Society for Human Factors and Ergonomics*, 61(1), 63-67. <https://doi.org/10.1177/1541931213601482>
- [16] Petrenko, O. V. (2015). Психологічні аспекти новітніх підходів до забезпечення ефективності наземних екіпажів безпілотних літальних апаратів [Psychological aspects of the latest approaches to ensuring the effectiveness of ground crews of unmanned aerial vehicles]. *Актуальні проблеми психології: Збірник наукових праць Інституту психології імені Г.С. Костюка - Actual problems of psychology: Collection of scientific works of the Institute of Psychology named after H.S. Kostyuka*, X(27), 436-450. К.: "ДП Інформаційно-аналітичне агентство" - К.: "SE Information and Analytical Agency".
- [17] Semenyaka, I. (January 30, 2021). *Вимоги до здоров'я операторів безпілотників у ЗСУ такі самі як для пілотів винищувачів Су-27... [The health requirements for drone operators in the Armed Forces are the same as for Su-27 fighter pilots...]* Ukrainian Military Pages <https://www.ukrmilitary.com/2021/01/pilot-uav.html>, (останнє звернення - 28 травня 2022 року)
- [18] Syrachev, V. S., & Mikhalev, A. A. (2018). Компетенции необходимые оператору беспилотных летательных аппаратов [Competences necessary for the operator of unmanned aerial vehicles]. *Актуальные проблемы авиации и космонавтики - Actual problems of aviation and astronautics* 3, 571-573.
- [19] Taran, M. V., & Shulezhko, V. V. (2021). Визначення способів протидії та зниження ефективності застосування безпілотних авіаційних комплексів із врахуванням аналізу локальних війн і збройних конфліктів сучасності [Determination of countermeasures and reducing the effectiveness of the use of unmanned aircraft systems, taking into account the analysis of local wars and modern armed conflicts]. *Збірник наукових праць Харківського національного університету Повітряних Сил - Collection of scientific works of the Kharkiv National University of the Air Force*, 1(67), 32-37. DOI:10.30748/zhups.2021.67.04
- [20] Udartseva, T. E. (2016). Доцільність проведення професійного добору операторів керування безпілотними літальними апаратами [The expediency of conducting a professional selection of operators of control of unmanned aerial vehicles]. *Системи озброєння і військова техніка - Weapon systems and military equipment*, 1(45), 186-189.
- [21] Verba A. V., Kazmirchuk A. P., & Pashkovsky S. M. (2018). *Методика обстежень під час проведення лікарсько-льотної експертизи: посібник для лікарсько-льотних комісій [Methodology of examinations during medical-flight examination: a guide for medical-flight commissions]*. Київ: СПД Чалчинська Н.В. - Kyiv: SPD Chalchynska N.V. ISBN 978-617-7638-00-0
- [22] Yakovenko, L. V., & Ryabushkina, V. M. Квантовая теория стресса [Quantum theory of stress]. *Биология - Biology*, 32, 14-20.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PROFESSIONALLY IMPORTANT PSYCHOPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF OPERATORS OF UNMANNED AIRCRAFT COMPLEXES, PRACTICALLY HEALTHY AND PATIENTS WITH STRESS-ASSOCIATED DISEASES

Pashkovskiy S. M., Kalnysh V. V., Koval N. V.

Annotation. *The article is devoted to the study and comparison of the professionally important psychophysiological parameters of the operators of unmanned aerial systems (UAVs), practically healthy (40 people) and those suffering from stress-related diseases (80 people), who are serving in the Armed Forces of Ukraine. In patients with stress-associated diseases of UAVs operators, we found the significance of the changes in the indicators of the latent period of simple and complex visual-motor reaction, balance during the study of the reaction to a moving object, and the number of false marks when performing a concentration test with a reliability of $p < 0.05$. The structure of the correlations of practically healthy and patients with stress-related diseases of UAVs operators in the parameters of concentration of attention, orientation in space and short-term visual memory are definitely different, which indicates a major restructuring of the functional system of the operators' professional activity in these aspects. Therefore, in order to prevent the occurrence of such changes, it is necessary to develop a set of organizational and medical measures to compensate for the negative impact of stress-associated diseases on the functional state of UAVs operators.*

Keywords: *UAVs operator, stress-associated diseases, professionally important psychophysiological parameters, a set of organizational and medical measures.*

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-22

УДК: 614.2

СТАН НАЦІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМКИ ПОДАЛЬШОГО УДОСКОНАЛЕННЯ ЇЇ ДІЯЛЬНОСТІ ЗІ СПРЯМУВАННЯМ ПЕРШОЧЕРГОВИХ ЗАХОДІВ НА ЗБЕРЕЖЕННЯ І ЗМІЦНЕННЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

Черешнюк Г. С., Руденко А. А., Паламар І. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: vi270291aaa@gmail.com

Статтю отримано 03 квітня 2023 р.; прийнято до друку 10 травня 2023 р.

Анотація. З часу підписання Угоди про Асоціацію з Європейським Союзом відбуваються євроінтеграційні процеси в усіх сферах діяльності українського суспільства, зокрема й у сфері охорони здоров'я. Такі трансформаційні процеси спрямовані на створення власної української дієвої системи охорони здоров'я шляхом комплексної перебудови медичної галузі та вдосконалення механізмів її державного регулювання. Ми провели аналіз оцінки стану національної системи охорони здоров'я з використанням статистичних даних державних і регіональних структур за період 2010-2013 рр. згідно з річними звітами окремих великих медичних закладів України, соціологічних і соціально-психологічних досліджень, літературних даних вітчизняних та зарубіжних авторів, які досліджували й описували стан, показники діяльності комунальних некомерційних підприємств, служб і систем. Мета цієї роботи полягає в аналізі медико-демографічної ситуації в Україні, основних показників діяльності національної системи охорони здоров'я в ході її реформування, визначенні стратегічних завдань в нових умовах і викликів (пандемія Covid-19, військова агресія та вплив інших чинників). За даними Державної служби статистики України проведено аналіз медико-демографічної ситуації в Україні, основних показників діяльності національної системи охорони здоров'я в ході її реформування. Отримані дані дозволили визначити пріоритетні напрямки подальшого удосконалення її діяльності зі спрямуванням першочергових заходів на збереження і зміцнення здоров'я населення України. Визначено, що загальний показник смертності населення за всіма причинами у 2020 році становив 1483,6 випадків на 100 тисяч населення (2019 рік - 1388,3), зокрема розподіл за основними причинами є таким: хвороби системи кровообігу - 981,7 випадків на 100 тисяч населення (2019 р. - 930,2); новоутворення - 187,3 випадків на 100 тисяч населення (2019 р. - 186,9); зовнішні чинники - 68,9 випадків на 100 тисяч населення (2019 р. - 71,7); хвороби органів травлення - 58,1 випадок на 100 тисяч населення (2019 р. - 57,7); хвороби органів дихання - 39,6 випадків на 100 тисяч населення (2019 р. - 29,9); деякі інфекційні і паразитарні хвороби - 16,8 випадків на 100 тисяч населення (2019 р. - 19,4).

Ключові слова: система охорони здоров'я, здоров'я населення України, державне регулювання.

*Життя та здоров'я - це найцінніше, що ми маємо.
Пан Гі Мун, Генеральний секретар ООН (2007р).*

вах і викликів (пандемія Covid-19, військова агресія та вплив інших чинників).

Вступ

Сьогодні здоров'я населення є результатом розвитку суспільства, що проживає на певній території та підлягає впливу багатьох факторів, як позитивних, так і негативних [2, 3]. За даними центру статистики спостерігається висока смертність, особливо серед осіб працездатного віку [8]. У цій же групі значно збільшується кількість осіб з інвалідністю та зростає захворюваність, що насамперед пов'язано з війною на території країни, зменшується середня очікувана тривалість життя, яка й без того нижча в середньому на 10 років порівняно з країнами Євросоюзу [4, 5].

Основним завданням системи охорони здоров'я будь-якої країни є збереження здоров'я нації, зменшення захворюваності, тимчасової та стійкої втрати працездатності, смертності.

Мета цієї роботи полягає в аналізі медико-демографічної ситуації в Україні, основних показників діяльності національної системи охорони здоров'я в ході її реформування, визначенні стратегічних завдань в нових умо-

Матеріали та методи

Проведено аналіз з використанням статистичних даних державних і регіональних структур за період 2010-2013 рр. згідно з річними звітами обласних медичних закладів України, соціологічних і соціально-психологічних досліджень, літературних даних вітчизняних та зарубіжних авторів, які досліджували й описували стан, показники діяльності КНП (комунальних некомерційних підприємств), служб і систем.

Результати. Обговорення

З часу підписання Угоди про Асоціацію з ЄС відбуваються євроінтеграційні процеси в усіх сферах діяльності українського суспільства, зокрема й у сфері охорони здоров'я. Такі трансформаційні процеси спрямовані на створення власної української дієвої системи охорони здоров'я шляхом комплексної перебудови медичної галузі та вдосконалення механізмів її державного регулювання.

*Загальний стан системи охорони здоров'я
Медико-демографічна ситуація*

З набуттям незалежності в 1991 р. Україна успадкувала систему охорони здоров'я часів Радянського Союзу. Вона була сформована у тоталітарній державі та виявилася нездатною реагувати на сучасні виклики, спричинені як інфекційними, так і неінфекційними хворобами, а також у випадках надзвичайних ситуацій техногенного і природного характеру. Сучасна система охорони здоров'я, на жаль, ще не забезпечує надання достатньо якісної, своєчасної й висококваліфікованої медичної допомоги на різних рівнях. В Україні спостерігається старіння населення, визначається від'ємний природний приріст, а середня очікувана тривалість життя є значно нижчою, ніж в країнах Європи. Окрім того, в Україні через довготривалі воєнні дії наявний феномен "надсмертності чоловіків", який означає, що середня очікувана тривалість життя в українських чоловіків значно нижча, ніж у жінок [3, 4, 7, 8, 9].

З початком повномасштабного вторгнення демографічна ситуація в державі ще більше погіршується, на що впливають міграція населення та бойові дії на території всіх областей. Унаслідок цього спостерігається різке зниження народжуваності, зростання смертності й інвалідності. У низці міст на окупованих територіях практично відсутня можливість забезпечення надання своєчасної та якісної медичної допомоги [6].

Середня очікувана тривалість життя на рівні зі смертністю немовлят є основним показником здоров'я населення.

За даними Державної служби статистики України загальний показник смертності населення за всіма причинами у 2020 році становив 1483,6 випадків на 100 тисяч населення (2019 рік - 1388,3), зокрема розподіл за основними причинами є таким [8, 10]: хвороби системи кровообігу - 981,7 випадків на 100 тисяч населення (2019 р. - 930,2); новоутворення - 187,3 випадків на 100 тисяч населення (2019 р. - 186,9); зовнішні чинники - 68,9 випадків на 100 тисяч населення (2019 р. - 71,7); хвороби органів травлення - 58,1 випадків на 100 тисяч населення (2019 р. - 57,7); хвороби органів дихання - 39,6 випадків на 100 тисяч населення (2019 р. - 29,9); деякі інфекційні і паразитарні хвороби - 16,8 випадків на 100 тисяч населення (2019 р. - 19,4).

Результати проведеного нами аналізу вказують на можливі шляхи покращення організації надання медичної допомоги, над якими потрібно працювати в майбутньому.

У структурі смертності дорослого працездатного населення перше місце займає смертність від серцево-судинних захворювань, друге - травми, нещасні випадки, отруєння, суїцид.

Вкрай негативний вплив на медико-демографічну ситуацію в Україні, починаючи з березня 2020 року спричинила пандемія Covid-19. За даними Державної служби статистики України чисельність населення впродовж січня-травня 2021 року зменшилась за рахунок природного скорочення на 190,3 тисяч осіб, а порівняно з

січнем-травнем 2020 року обсяг природного скорочення збільшився на 66,3 тисяч осіб [6].

Серед причин смертності населення України в січні-травні 2021 року перше місце посідали хвороби кровообігу, друге - коронавірусна інфекція Covid-19, третє - новоутворення.

Здоров'я дітей дошкільного віку і підлітків - актуальні питання сьогодення

Основним інтегральним показником здоров'я населення є смертність немовлят. На цей показник впливають такі чинники: стан здоров'я матері під час вагітності і пологів, ендокринні хвороби матері, розлади харчування та інфекційні хвороби матері, вроджені вади розвитку плода, які в останні роки у зв'язку з введенням пренатальної діагностики значно зменшились, перинатальні причини тощо.

З початком повномасштабного вторгнення до вказаних вище причин додалися травми, нещасні випадки, пологи за межами лікувального закладу, а також деякі інші наслідки зовнішніх чинників.

Статистичні показники Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України (2017) засвідчують, що при народженні майже у кожній 6-ї дитини спостерігались відхилення в стані здоров'я, а після народження частка хворих дітей збільшується.

У структурі захворюваності дітей 1-го року життя нерідко перше місце посідають хвороби органів дихання, друге - окремі стани, що виникають в перинатальному періоді, третє - хвороби крові та кровотворних органів. Це пов'язано, напевно, з впливом факторів навколишнього середовища, а особливо з перебуванням дітей в дошкільних навчальних закладах. У зв'язку з цим стан здоров'я дітей, на нашу думку, потребує особливої уваги лікарів педіатрів, сімейних лікарів. Відповідно до багатьох статистичних матеріалів Інституту стратегічних досліджень зниження захворюваності дітей у віці 7-14 років переважно відбувається практично від усіх хвороб. Серед факторів ризику неінфекційних захворювань великий відсоток має ожиріння дітей старшого віку.

Геріатричне здоров'я

У 2016 році в Україні налічували близько 16% осіб старше 65 років. Сьогодні, в умовах війни, цей відсоток стрімко зростає. Поширеність хвороб у цій віковій групі зросла порівняно з попередніми роками за такими класами хвороб:

- ендокринні захворювання;
- хвороби органів шлунково-кишкового тракту та порушення обміну речовин;
- захворювання органів нервової системи;
- хвороби органів дихання [1, 8, 10].

Для людей літнього віку потрібно пропагувати "здорове старіння", позитивне ставлення до вакцинації від грипу, а зараз і від Covid-19, та профілактики інфекційних захворювань. Під час сезонних епідемій 90% смертей, викликаних грипом, - це люди 65 років і старше. Самотність, соціальна ізоляція є важливими фактора-

ми ризику нездоров'я в літньому віці, вони впливають на всі аспекти здоров'я - від психічного та деменції до ризику екстрених госпіталізацій.

Прикладом профілактичних заходів, які довели свою ефективність, є підвищення рівня обізнаності щодо заходів, які громадськість може вносити для зменшення ризику деменції, використовуючи повідомлення про здоровий спосіб життя для людей середнього віку.

Отже, стан національної системи охорони здоров'я, пріоритетні напрямки подальшого удосконалення її діяльності, спрямування першочергових заходів на збереження здоров'я української нації потребують, на нашу думку, більш широкого впровадження з питань удосконалення профілактичної роботи медичної галузі як в побуті, так і на підприємствах, адаптації до вимог Угоди про асоціацію з ЄС [5].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. За даними Державної служби статистики України, з початку 2021 року від хвороб системи кровообігу померло 150 573 українці. Із них 105 172 людини померли від ішемічної хвороби серця; 1 287 - від алкогольної кар-

діоміопатії, 2 8657 - від цереброваскулярних хвороб. Коронавірус займає друге місце серед причин смертності 2021 року, це 27 176 українців. Також багато людей продовжують ставати жертвами різних злоякісних новоутворень. Від онкологічних захворювань померло 24 334 людини, від туберкульозу і ВІЛ - 1 006 і 791 відповідно. Грип і пневмонії вбили 6 691 наших громадян.

2. Згідно з даними річних звітів через так звані "зовнішні фактори" найбільша кількість смертей - самогубство, це 1 764 українці у 2021 році.

Також немало людей загинуло під колесами авто, чи в результаті інших ДТП.

Існують й інші причини смертності в Україні: випадкове утоплення - 282 людини; нещасні випадки, викликані дією диму і вогню - 607; випадкові отруєння, викликані отруйними речовинами (крім алкоголю) - 657; випадкові отруєння і дія алкоголю - 740; наслідки нападу з метою нанесення травм чи вбивств - 438.

Нова політика Європи щодо здоров'я населення, а особливо дітей, людей похилого віку, вимагає нового підходу до механізмів управління охороною здоров'я й передусім розвитку громадського здоров'я.

Список посилань - References

- [1] Ahmedova, A. A., & Ocheredko, O. M. (2018). Обґрунтування моделі клініко-економічної оцінки ефективності програм профілактики, лікування та диспансеризації пацієнтів з коморбідними станами на прикладі пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском та дуоденітом [Substantiation of the model of clinical and economic evaluation of the effectiveness of programs for prevention, treatment and medical examination of patients with comorbid conditions on the example of patients with high blood pressure and duodenitis]. *Wiadomosci lekarskie*, 71(3/1), 479-484.
- [2] Decree of the president of Ukraine №392/2020 (2020). "Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 14 вересня 2020 року "Про Стратегію національної безпеки України" ["On the decision of the National Security and Defense Council of Ukraine of September 14, 2020 "On the National Security Strategy of Ukraine"]. URL: <https://www.president.gov.ua/documents/3922020-35037>
- [3] Klimentyuk, V. P., Ocheredko, O. M., Cheresnyuk, G. S., & Akhmedova, A. A. (2017). Удосконалення медичного обслуговування пацієнтів з гострим коронарним синдромом як складової медичної реформи у Вінницькій області [Improvement of medical care for patients with acute coronary syndrome as a component of medical reform in Vinnytsia region]. (с. 127-133). *Україна. Здоров'я нації - Ukraine. The health of the nation*.
- [4] Ministry of Health of Ukraine. (2019). *Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України 2018 рік [Annual report on the state of public health, sanitary and epidemiological situation and results of the health care system of Ukraine in 2018]*. Київ: МВЦ "Мед-інформ" - Kyiv: MVC "Medinform".
- [5] Public Health Center. (2021). Центр громадського здоров'я: як поєднати непоєднуване? [Public Health Center: how to combine the incompatible?]. URL: [Центр громадського здоров'я: як поєднати непоєднуване? | Ваше Здоров'я \(vz.kiev.ua\)](https://www.pzh.gov.ua/)
- [6] Public Health Center. (2022). *Розробка та фінансування регіональних і місцевих програм громадського здоров'я. Операційний посібник [Development and financing of regional and local public health programs. Operational manual]*.
- [7] Rudenko, A. A. (2022). Результати оцінки медико-економічної ефективності програми профілактики гастродуоденіту у пацієнтів пенсійного віку з есенціальною артеріальною гіпертензією, які взяли участь у програмі "Доступні ліки" [Results of evaluation of the medical and economic effectiveness of the gastroduodenitis prevention program in patients of retirement age with essential arterial hypertension who took part in the Program "Affordable Medicines"]. *Експериментальна і клінічна медицина - Experimental and clinical medicine*, 91(1), 1-8.
- [8] Statistics service of Ukraine. Дані Державної служби статистики України [Data of the State Statistics Service of Ukraine]. URL: www.ukrstat.gov.ua
- [9] WHO. (2019). Звіт ВООЗ "Оцінка програми "Доступні ліки" в Україні". 2019 [Report "Assessment of the Affordable Medicines Program in Ukraine". 2019]. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/400429/52308-WHO-Affordable-Medicines-Programme-Ukraine-UKR_low_V7.pdf
- [10] Yermak, A. (2021). Стратегія людського розвитку [Human development strategy]. URL: Указ Президента України від 2.06.2021 р. № 225/2021. *Щотижневик АПТЕКА* (apteka.ua).

THE STATE OF THE NATIONAL HEALTHCARE SYSTEM, PRIORITY AREAS FOR FURTHER IMPROVEMENT OF ITS ACTIVITIES WITH THE FOCUS ON IMPLEMENTING URGENT MEASURES TO PRESERVING AND STRENGTHENING THE HEALTH OF THE POPULATION OF UKRAINE

Cheresnyuk G. S., Rudenko A. A., Palamar I. V.

Annotation. Since the signing of the Association Agreement with the European Union, European integration processes have been

carried out in all spheres of Ukrainian society, including the healthcare sector. The transformation processes in this area are aimed at creating Ukraine's own effective healthcare system through a comprehensive restructuring of the medical sector and improvement of its state regulation mechanisms. We have analyzed the assessment of the national healthcare system, using statistical data of state and regional structures for the period 2010-2013 according to the annual reports of some large medical institutions of Ukraine, sociological and socio-psychological studies, literature data of domestic and foreign authors who have studied and described the state and performance of municipal non-profit enterprises, services and systems. The purpose of this work is to analyze the medical and demographic situation in Ukraine, the main indicators of the national healthcare system in the course of its reform, defined in the strategic objectives in the new conditions and challenges (the Covid-19 pandemic, military aggression in the east of our country and the impact of other factors). According to the State Statistics Service of Ukraine, the medical and demographic situation in Ukraine and key performance indicators of the national healthcare system in the course of its reform were analyzed. The obtained data made it possible to identify priority areas for further improvement of its activities to direct priority measures to preserve and strengthen the health of the Ukrainian population. It was determined that the total mortality rate for all causes in 2020 amounted to 1483,6 cases per 100 thousand people (2019 - 1388,3), including by the main causes diseases of the circulatory system - 981,7 cases per 100 thousand people (2019 - 930,2); neoplasms - 187,3 cases per 100 thousand people (2019 - 186,9); external factors - 68,9 cases per 100 thousand people (2019 - 71,7); diseases of the digestive system - 58,1 cases per 100 thousand people (2019 57,7); respiratory diseases - 39,6 cases per 100 thousand people (2019: 29,9); some infectious and parasitic diseases - 16,8 cases per 100 thousand people (2019: 19,4).

Keywords: health care system, health of the population of Ukraine, state regulation.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-23

УДК: 613.26/28:355.65(477)

СУЧАСНІ ВИМОГИ ДО НУТРИЄНТНОГО СКЛАДУ ХАРЧУВАННЯ ТА СТАНУ ПРОДОВОЛЬНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ

Чорна В. В.¹, Крупка Н. О.², Лотоцька-Дудик У. Б.²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

²Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010)

Відповідальний за листування:
e-mail: valentina.chorna65@gmail.com

Статтю отримано 05 квітня 2023 р.; прийнято до друку 05 травня 2023 р.

Анотація. Згідно з метою роботи проведено науковий аналіз основних засад щодо організації продовольчого забезпечення військовослужбовців Збройних Сил України (ЗСУ) за 2002-2022 рр. відповідно до чинних законодавчо-нормативних документів. З'ясовано, що харчові раціони для військовослужбовців відповідають чинним фізіологічним нормам за показниками енергетичної цінності, білкової, ліпідної та вуглеводної збалансованості, вмісту вітамінів і мінеральних речовин. Проте важливе значення з позицій гігієни має подальше удосконалення та введення нових продуктів харчування для військовослужбовців, підвищення харчової цінності продуктів, покращення технологічних аспектів і тактичних характеристик добових раціонів, збільшення термінів зберігання продовольчого забезпечення.

Ключові слова: харчування військовослужбовців, фізіологічні норми, продукти харчування, харчові раціони, збалансованість.

Вступ

Вирішення питань забезпечення раціональним та повноцінним харчуванням військовослужбовців Збройних Сил України (ЗСУ) є надзвичайно важливим і необхідним в умовах сьогодення. Необхідно враховувати, що однією з найчастіших причин зниження опірності та підвищення загальної захворюваності особового складу є порушення процесів адаптації до умов військової служби. Саме тому особливого актуальності набуває питання розроблення та наукового обґрунтування дієвих заходів, спрямованих на забезпечення раціону харчування військовослужбовців усіма необхідними нутрієнтами для оптимального функціонування організму.

Для забезпечення високого рівня фізичного, когнітивного, емоційного стану військовослужбовців, виконання службово-бойових завдань необхідне забезпечення повноцінним харчуванням особового складу, налагодження логістики постачання харчових продуктів у польових умовах з відривом від баз постачання. Харчування військовослужбовців повинно відповідати санітарно-гігієнічним вимогам, нормам а також стандартам якості та калорійності продуктів харчування. Оптимізація системи харчування військовослужбовців досягається шляхом впровадження різноманітних раціонів, використання широкого асортименту продуктів, розробки сухих пайків, призначених для харчування в умовах бойових дій [2, 8]. Сучасні харчові раціони для військовослужбовців повинні бути побудовані на основі вживання різноманітного асортименту харчових продуктів, відповідати діючим фізіологічним нормам за показниками енергетичної цінності, білкової, ліпідної та вуглеводної збалансованості, вмісту вітамінів і мінеральних речовин. При складанні раціонів необхідно враховувати засвоєність і взаємодію речовин, що входять до складу

харчової продукції, сучасні потреби організму в есенційних вітамінах і мікроелементах [3, 16, 18]. Різноманітність раціонів пайків, їх комплектація, технологічні (реторт-пакети) та тактичні (безполумєнєві нагрівачі) інновації є суттєвим кроком у напрямку оптимізації харчування військовослужбовців Збройних Сил України [19].

Для вирішення нагальних питань із харчуванням військовослужбовців ЗСУ можна виділити пріоритетні: проведення наукових досліджень з оцінки фактичного харчування; удосконалення законодавства України у частині контролю безпеки та якості; постійний контроль за виконанням законодавчих актів та відповідальність за їх порушення; проведення аналізу чинних документів щодо вимог та організації харчування військовослужбовців та їх вдосконалення відповідно до сучасного рівня наукових знань [9, 10, 19].

Мета дослідження - огляд та узагальнення сучасних даних щодо вимог та організації продовольчого забезпечення військовослужбовців ЗСУ.

Матеріали та методи

У роботі використані методи: бібліосемантичний, контент-аналіз. Інформаційно-аналітичний пошук проведений у наукових базах, спеціалізованих журналах, нормативних документах щодо забезпечення та організації харчування військовослужбовців ЗСУ. Часовий інтервал пошуку 2002-2022 роки.

Робота підготовлена за ініціативою колективу авторів.

Результати. Обговорення

Основою в галузі харчування військовослужбовців є законодавча, економічна, соціальна і матеріальна бази,

стандарти та регламенти на виробництво продуктів харчування для військовослужбовців відповідно до міжнародних та європейських вимог. Не менш важливим є вивчення особливостей, тенденцій і закономірностей розвитку індустрії харчування військових у сучасних умовах, попит і пропозиції харчової продукції, сировинної, ресурсної та матеріально-технічної бази, структурні, динамічні зміни в її розвитку. Важливим і необхідним є створення умов для залучення вітчизняних та іноземних інвестицій у виробництво продуктів харчування в Україні. З метою підвищення ефективності споживання продукції, систематично інформувати через засоби масової інформації стосовно якості вітчизняного виробництва. Реалізація вказаного вище комплексу заходів буде сприяти виробництву якісних продуктів харчування для військовослужбовців ЗСУ в необхідній кількості й достатньому асортименті та створюватиме вагому складову продовольчої безпеки держави.

Удосконалення технології харчової продукції для військовослужбовців на сучасному етапі розвитку відбувається за певними напрямками: забезпечення та використання якісної, екологічно-чистої сировини; швидке і якісне первинне оброблення сировини, її транспортування в охолоджену стані до місця переробки; теплове оброблення сировини, сумішей за ощадливих режимів з метою максимального збереження дієтичних складових; конструювання збалансованих за нутрієнтним комплектуванням (вмістом) продуктів комбінованого складу; застосування нових видів хімічно інертних і зручних пакувальних матеріалів; збагачення продуктів натуральними смакоароматичними, вітамінними складовими; збільшення терміну придатності продуктів за рахунок вакуумного пакування та низького вмісту вологи в харчовій продукції; виключення впливу зовнішніх шкідливих чинників на сировину впродовж технологічного процесу її перероблення та під час зберігання і реалізації продукції [8, 22].

З метою належної організації харчування військовослужбовців необхідно забезпечувати надходження в раціон достатньої кількості основних поживних речовин, зокрема підвищеної біологічної активності, які здатні стимулювати кровотворення, поліпшувати функціонування нервової та імунної систем, шлунково-кишкового тракту. Харчовий раціон для військовослужбовців формують за основними принципами, які передбачають відповідність чинним фізіологічним нормам за показниками енергетичної цінності, білкової, ліпідної та вуглеводної збалансованості, врахування засвоєваності і взаємодії нутрієнтів, що входять до складу харчової продукції, забезпеченість надходження есенційних вітамінів, мікроелементів для профілактики дефіциту мінеральних речовин (цинку, селену, йоду тощо), вітамінів антиоксидантної групи і групи В, збалансованість, оздоровчу спрямованість [12, 24].

Зазначені вище принципи базуються на "Нормах фізіологічних потреб населення України в основних хар-

чових речовинах та енергії", затверджених наказом МОЗ України №1073 від 03.09.2017 року. Військовослужбовці належать до п'ятої групи, для якої встановлені відповідні норми з урахуванням віку і статі. Для цієї категорії коефіцієнт фізичної активності становить 2,2 (жінки) і 2,5 (чоловіки) [14]. Співвідношення білків, жирів та вуглеводів у раціоні військовослужбовців регламентовано 1:2:5. Розподіл основних нутрієнтів раціону за рахунок білка складає 14%, жирів - 30%, вуглеводів - 56% від загальної калорійності раціону.

Фізіологічні норми харчування є підґрунтям для нормативів харчового забезпечення груп особливих контингентів осіб, зокрема ЗСУ. Відповідно до цього необхідно переглядати й гармонізувати відповідні харчові набори, враховуючи такі зміни, а саме: зменшити частку простих вуглеводів у раціоні, зробити акцент на складних вуглеводах за рахунок овочів та фруктів, зернових продуктів, зменшити кількість солі й цукру, збільшити норму вітаміну D та фолієвої кислоти. Для військовослужбовців встановлена найбільша добова потреба в білках - 111 г, жирах - 144 г та вуглеводах - 550 г. Добова потреба для чоловіків у мінеральних речовинах становить 1200 мг кальцію, 400 мг магнію та 15 мг заліза. Жінкам рекомендовано збільшити вживання магнію до 500 мг. Добова потреба вітаміну D становить 5 мкг, фолієвої кислоти - 400 мкг для чоловіків та жінок, вітаміну С - 80 мг для чоловіків і 70 мг для жінок.

Відповідно до програми Об'єднаної багатонаціональної групи (США, Литва, Латвія, Естонія) для створення Сил спеціальних операцій (ССО) як окремого роду військ ЗСУ у 2016 році було започатковано кваліфікаційний курс підготовки ССО ЗСУ за адаптованою програмою тренувань спецпідрозділів НАТО. Перед військовим керівництвом ССО ЗСУ виникло питання організації харчування військовослужбовців відповідно до їхніх енергетичних витрат. Проте в Україні наукових досліджень зі встановлення реальних енергетичних витрат військовослужбовців ЗСУ при різних видах навчально-бойової підготовки не проводили. Формування норм харчування для військовослужбовців ЗСУ відбувалося за зразками часів Радянського Союзу, а харчові та енергетичні потреби різних категорій ЗСУ, зокрема й ССО, залишалися не дослідженими. Натомість за оприлюдненими результатами досліджень зарубіжних науковців [1, 7, 13, 22] фізичні та психоемоційні навантаження військовослужбовців ССО, особливо під час тренувальної діяльності, а також їхні енергетичні потреби є вищі, ніж у звичайних військовослужбовців ЗСУ. У дослідженнях встановлено, що під час тренувань рівень цих навантажень перевищує прийнятну верхню межу показника коефіцієнта фізичної активності (>2,5) і може призвести до зниження маси тіла та зниження фізичної працездатності [12, 17]. Результати виконаної на замовлення командуванням ССО ЗСУ у 2018-2019 роках науково-дослідної роботи довели, що фактичний раціон харчування не забезпечує енергетичні витрати військо-

вослужбовців, які брали участь в дослідженнях [24]. Ці отримані дані спонукали дослідників розробити способи корекції раціону харчування військовослужбовців, щоб досягти енергетичного балансу організму під час тренувань, враховуючи мінливість показника їхніх енергетичних витрат.

Отримані результати наукових досліджень за останні роки створюють передумови до впровадження в практику технологій функціональних продуктів харчування з вмістом дефіцитних функціональних інгредієнтів, які матимуть практичне впровадження і покращать харчування військовослужбовців [13, 17, 18, 21, 23]. Важливими критеріями для цієї групи харчових продуктів слугують висока біозасвоєваність упродовж усього періоду зберігання збагаченого продукту; оптимальна вартість; проста технологія внесення; сухе змішування з продуктом, розпилювання добавки на поверхні; відсутність взаємозв'язку мікронутрієнта з компонентами суміші, що може створювати передумови до зниження вмісту або засвоєння інших харчових речовин. Для профілактики гіповітамінозів та гіпомікроелементозів рекомендовано включати в раціон продукту високої біологічної цінності через підвищену потребу у вітамінах, зокрема тіаміні, рибофлавіні, піридоксині тощо. З метою нутриціологічної профілактики гіпокінезії шлунково-кишкового тракту та інтоксикації організму необхідно включити в раціон достатню кількість харчових волокон (не менше 25 г), для профілактики захворювань органів зору - продукти, що містять лютеїн у кількості не менше 5 мг, зеаксантин, антоціани, вітаміни А, С, Е. Важливою складовою раціонів харчування військовослужбовців є продукти, що містять сірковмісні амінокислоти, фолієву кислоту, поліненасичені жирні кислоти проявляють антисклеротичну дію.

Вищезазначені рекомендації є вагомими, оскільки заслуговують на увагу проведені у 2015-2016 роках дослідження [6, 19] з вивчення організації і стану харчування військовослужбовців у зоні АТО, яке за безпосередньою оцінкою військових, мало певні недоліки. Було встановлено, що 71,4% військовослужбовців ЗСУ, які перебували на той час у зоні АТО, оцінювали якість та організацію харчування як "незадовільно" і "вкрай незадовільно" [6, 9, 20]. Це спонукало до удосконалення харчування військовослужбовців у напрямку покращення продовольчого забезпечення та підвищення його якості. Згідно з "Планом дій щодо запровадження оборонної реформи у 2016-2020 роках (Дорожня карта оборонної реформи)" у рамках проекту "Реформа харчового забезпечення Збройних Сил України" було обґрунтовано запровадження нової системи організації харчування особового складу у військових частинах з використанням Каталогу продуктів харчування з метою урізноманітнення меню [15].

Законодавчим підґрунтям для запровадження цієї системи були низка нормативних актів: "Про перехід військових частин (установ, закладів) Збройних Сил Ук-

раїни на систему продовольчого забезпечення із застосуванням Каталогу продуктів харчування у 2018 р."; "Порядок застосування Каталогу продуктів харчування під час організації харчування особового складу Збройних Сил України"; "Каталог продуктів харчування". Згідно з Наказом МО України "Про затвердження Каталогу продуктів харчування" ЗСУ розпочали інтенсивний перехід на нову систему харчування, що дозволило збільшити асортимент продуктів з 30 до 400 одиниць та значно покращити рівень і якість харчування військовослужбовців [15]. Реформа харчування в ЗСУ триває й переживає складний період, а особливо під час повномасштабної війни з РФ, і поступово наближається до стандартів країн НАТО. Постановою КМ України №426 від 29 березня 2002 р. "Про норми харчування військовослужбовців Збройних Сил, інших військових формувань та Державної служби спеціального зв'язку та захисту інформації, поліцейських, осіб рядового та начальницького складу підрозділів Державної фіскальної служби, осіб рядового, начальницького складу органів і підрозділів цивільного захисту" [3] та доповненими змінами - постановами КМ України № 526 від 26 травня 2021 р. "Про внесення змін до норм харчування військовослужбовців Збройних Сил та інших військових формувань" та № 898 від 12 серпня 2022 р. "Про внесення зміни до норм харчування, військовослужбовців Збройних Сил та інших військових формувань" обґрунтовані норми харчування військовослужбовців ЗСУ. Вони враховують не тільки основні вимоги до збалансованого харчування, а й специфіку умов і характеру військової праці. Кожна норма призначена для певного контингенту військовослужбовців, а загальна енергетична цінність повинна забезпечувати поповнення енерговитрат цього контингенту. Встановлено наступні норми харчування військовослужбовців ЗСУ та інших військових формувань: Загально-військова (норма № 1); Льотна (норма № 2); Морська (норма № 3); Підводна (норма № 4); Лікувальна (норма № 5); Ліцеїстська (норма № 6); Лікувально-профілактична (харчування для працівників ЗСУ, які зайняті на роботах з особливо шкідливими умовами праці (норма № 7); Додаткова норма харчування для донора в день здавання крові та її компонентів (норма № 8); Дієтична норма (норма № 9, шість раціонів); Повсякденний набір сухих продуктів (норма № 10); Автономне харчування (норма № 11); Бортове харчування для екіпажів літаків і вертольотів (норма № 12, два варіанти залежно від тривалості польотів і висоти); Для особового складу, який зазнав лиха на морі і перебуває на рятувальних засобах колективного користування (норма № 13); Аварійний запас харчування для екіпажів літаків та вертольотів (норма № 14, два варіанти); Добовий польовий набір продуктів (норма № 15). Нормами харчування визначені асортимент і кількість продовольства, яке відпускається для харчування одного військовослужбовця на добу. Вони поділяються на основні (норми № 1-6, 9), сухі і бортові пайки (раціони)

(норми № 7, 8, 10-15). У нормах передбачені додаткові продукти, які видають відповідним категоріям військовослужбовців. На основі двох норм забезпечення харчовими продуктами (№ 10 та № 15) розроблено індивідуальні раціони (ІРХ) сухих пайків, понад 24 різновиди енергетичною цінністю 3500-3800 ккал, а також посилений сухий пайок для бойових операцій - 4100 ккал [5, 11, 24].

Із переходом на нову систему харчування за Каталогом продуктів у військовослужбовців з'явилася можливість обрати для себе обіди, сніданки та вечері на власний смак і за сезоном [15]. Розроблення харчових раціонів для військовослужбовців має враховувати кліматичні, погодні умови та терміни розміщення військовослужбовців, а також надавати перевагу використанню продуктів оздоровчого призначення з підвищеним вмістом повноцінного білка, мікронутрієнтів (вітамінів А, В1, В2, РР, С, Е, кальцію, магнію), харчових волокон, поліненасичених жирних кислот для забезпечення підвищених потреб їхнього організму. При цьому згідно з рекомендаціями ФАО/ВООЗ здоровий харчовий раціон має бути побудований на основі вживання різноманітного асортименту харчових продуктів [20].

У "Концепції харчування" країн НАТО врахована енергетична цінність як щодо загального, так і щодо індивідуального раціону військовослужбовця, яка враховує здоров'я та працездатність бійця під час проходження служби або в бойових умовах. Мінімальні стандарти вмісту поживних речовин наведені в таблиці 1 [4].

Для правильної організації харчування військовослужбовців необхідне виконання таких вимог: здійснення контролю за безпечністю харчових продуктів, які надходять для забезпечення особового складу; раціональне використання харчових продуктів; дотримання режиму харчування військовослужбовців з урахуванням характеру й особливостей їхньої службової діяльності; приготування смачної, повноцінної, доброякісної та різноманітної їжі за технологічною документацією (збірники рецептур, технологічні карти); забезпечення відповідної кулінарної обробки продовольчої сировини та процесу приготування їжі; належне зберігання напівфабрикатів; забезпечення санітарно-гігієнічних вимог на всіх етапах обробки продуктів харчування, приготування страв, їх видавання й зберігання, миття та зберігання посуду, утримання приміщень їдальні, а також дотримання правил особистої гігієни персоналом; впровадження інноваційних технологій для забезпечення оптимальних умов роботи персоналу та приготування їжі. Меню формують враховуючи передбачену суму коштів згідно з розрахунком на одну особу та наявний залишок коштів, отриманий за попередні прийоми їжі. Для особового складу військових частин залежно від характеру навчально-бойової діяльності встановлюють триразове або чотириразове харчування. В організації триразового харчування гарячою їжею військовослужбовців забезпечують тричі на добу: сніданок, обід і ве-

Таблиця 1. Мінімальні норми вмісту поживних речовин, робочий раціон харчування армій країн НАТО.

Нутрієнт	Значення
Енергія	3600 kcal
Вуглеводи	404 g
Білок	118 g
Жир	160 g
Вітамін А	900 µg
Тіамін	1.2 mg
Вітамін В6	1.3 mg
Вітамін В12	2.4 µg
Фолієва кислота	400 µg
Вітамін С	45 mg
Вітамін D	5 µg
Кальцій	1.000 mg
Цинк	11 mg
Залізо	8 mg
Магній	410 mg
Калій	3800 mg
Натрій	2300 mg
Рибофлавін	1.3 mg
Ніацин	16 mg
Вітамін Е	10 mg
Вітамін К	70 mg
Фосфор	700 mg
Йод	150 µg
Селен	55 µg
Фтор	4 mg
Пантотенова кислота	6 mg

черю. Також військовослужбовці у дні несення ними варті додатково отримують другу вечерю. Військовослужбовцям строкової військової служби, які мають зріст 190 см і вище, дозволено видавати додаткове харчування в розмірі половини передбаченої норми. Витрати при триразовому харчуванні розподіляють у такому співвідношенні: сніданок - (35%), обід - (45%), вечеря - (20%). Чотириразовим харчуванням на добу забезпечують льотний склад. У дні польотів льотний склад приймає їжу за 1,5-2 години до початку польотів. Також чотириразовим харчуванням на добу забезпечують особовий склад, який несе службу на кораблях, берегових базах та управліннях з'єднань кораблів, а сума для витрат розподілена так: сніданок - (25%), обід - (40%), вечеря - (25%), вечірній чай - (10%). Залежно від умов бойової підготовки і розпорядку дня військової частини командир може змінити кількість прийомів їжі до трьох разів на добу. Їжу в їдальнях військових частин готують згідно з затвердженою розкладкою продуктів [14, 15]. При складанні меню враховують також особливість і

характер бойової підготовки, сезон, установлений режим харчування, наявність та асортимент продуктів, граничний обсяг коштів, а також побажання особового складу щодо харчування. Враховуючи щоденні фізичні, розумові навантаження, психоемоційне напруження, особливо в періоди бойових дій - коли енерговитрати стають ще більшими, питання адекватного забезпечення енергопотреб військовослужбовців набуває особливого значення.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проаналізовано основні вимоги до організації продовольчого забезпечення військовослужбовців ЗСУ,

з'ясовано, що добові раціони відповідають фізіологічним потребам за показниками енергетичної цінності, білкової, ліпідної та вуглеводної збалансованості, вмісту вітамінів і мінеральних речовин.

Подальше удосконалення забезпеченості харчуванням військовослужбовців передбачає контроль видачі окремих видів та розширення й уведення нових продуктів харчування, покращення їхньої якості; підвищення харчової цінності продуктів, збагачення полівітамінними комплексами чи мінерально-вітамінними; застосування нових методів обробки продуктів з метою забезпечення максимального збереження поживних і смакових властивостей свіжих продуктів; збільшення термінів зберігання продовольства.

Список посилань - References

- [1] Barringer, N. D., Pasiakos, S. M., McClung, H. L., Crombie, A. P., & Margolis, L. M. (2018). Prediction equation for estimating total daily energy requirements of special operations personnel. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15(1), 1-9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0219-x>
- [2] Bustos, D., Guedes, J. C., Vaz, M. P., & Baptista, J. S. (2021). Non-Invasive physiological monitoring for physical exertion and fatigue assessment in military personnel: A systematic review. *Int j environ res public health*, 18(16), 8815. doi: 10.3390/ijerph18168815
- [3] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2002). On the nutrition standards of servicemen of the Armed Forces, other military formations and the State Service for Special Communications and Information Protection, police officers, members of the rank and file of the State Fiscal Service, members of the rank and file of civil defense bodies and units: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine № 426 from 29.10.2002. [Про норми харчування військовослужбовців Збройних Сил, інших військових формувань та Державної служби спеціального зв'язку та захисту інформації, поліцейських, осіб рядового та начальницького складу підрозділів Державної фіскальної служби, осіб рядового, начальницького складу органів і підрозділів цивільного захисту: Постанова Кабінету міністрів України № 426 від 29.10.2002 р.]. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/426-2002-%D0%Bf>
- [4] Chorna, V. V., Kozyarin, I. P., Podolian, V. M., & Hudzevych, L. S. (2023). Гігієнічна оцінка та вимоги до індивідуальних пайків харчування військовослужбовців країн НАТО та ЗСУ [Hygienical estimation and requirement to the individual rations of feed of servicemen of countries of NATO and ZSU Ukraine]. In: Modern aspects of science: 28th volume of the international collective monograph. Mezinarodni Ekonomicky Institut s.r.o. Jesenice (Czech Republic): *Vedecka perspektiva*, § 8.2, 489-508.
- [5] Chorna, V. V., Lototska-Dudyk, U. B., Podolian, V. M., & Tomashevskiy, A. V. (2023). Вимоги до новітніх індивідуальних раціонів харчування військовослужбовців ЗС України та країн НАТО [Requirements for the newest individual rations for servicemen of the armed forces of Ukraine and NATO countries Ukraine]. *Український журнал військової медицини - Ukrainian Journal of Military Medicine*, 4(1), 83-93. DOI:10.46847/ujmm.2023.1(4)-083
- [6] Deputat, Yu. M., & Zhaldak, A. Yu. (2022). Оцінка харчування військовослужбовців сил спеціальних операцій Збройних Сил України. [Evaluation of the nutrition of servicemen of the special operations forces of the Armed Forces of Ukraine]. *Актуальні проблеми профілактичної медицини. Збірник наукових праць - Actual problems of preventive medicine. Collection of scientific works*, 23, 44-52.
- [7] Deputat, Yu. N., Ivanko, O. M., Savitskiy, V. L., Kazmyrchuk, A. P., Gyluch, M. P., & Palamar, B. I. (2021). Research of the actual energy consumption of the military personnel of the Armed Forces of Ukraine to substantiate the correction of their daily diet. *Wiadomosci Lekarskie*, 74(3), 684-689. doi: <https://doi.org/10.36740/WLek202103222>
- [8] Gulich, M. P., Deputat, Yu. M., Yashchenko, O. V., & Moiseyenko, I. E. (2017). Наукове обґрунтування удосконалення норм харчування військовослужбовців Збройних Сил України відповідно до стандартів НАТО [Scientific substantiation of the improvement of the nutritional standards of servicemen of the Armed Forces of Ukraine in accordance with NATO standards]. *Актуальні питання захисту довкілля та здоров'я населення України - Current issues of environmental protection and health of the population of Ukraine*, 3, 279-313.
- [9] Hulich, M. P., Deputat, Yu. M., & Liubarska, L. S. (2017). До питання необхідності удосконалення норм харчування військовослужбовців ЗС України у зоні АТО [To the issue of the need to improve the food standards of servicemen of the Armed Forces of Ukraine in the ATO zone]. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України (XIII Марзевські читання): зб. тез доп. наук.-практ. конф. [Topical issues of hygiene and environmental safety of Ukraine (XIII Marzeyev readings): coll. theses add. science and practice conf.]*. (17). (p. 115-117). Київ - Kyiv.
- [10] Hulich, M. P., Petrenko, O. D., Liubarska, L. S., & Deputat, Yu. M. (2020). Харчування солдатів у бойових умовах: еволюція від Запорізької січі до сьогодення [Nutrition of soldiers in combat conditions: evolution from Zaporizhzhya Sich to the present]. *Медичні перспективи - Medical perspectives*, 25(1), 221-229.
- [11] Lototska-Dudyk, U. B., Krupka, N. O., & Chorna, V. V. (2023). Сучасний стан та організація харчування військовослужбовців Збройних Сил України в умовах російської агресії проти України [The current state and organization of military nutrition of Ukrainian Armed Forces in the conditions of Russian aggression against Ukraine]. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина" - Scientific Bulletin of Uzhhorod University. "Medicine" series*, 1(67), 89-94. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.67.16>
- [12] Margolis, L. M., Crombie, A. P., McClung, H. L., McGraw, S. M., Rood, J.C., Montain, S. J., & Young, A. J. (2014). Energy Requirements of US Army Special Operation Forces During Military Training. *Nutrients*, 6(5). 1945-1955. doi: <https://doi.org/10.3390/nu6051945>

- [13] Meydani, S. N., & Eksir, F. (2005). Optimization of immune function in military personnel. Nutrient composition of rations for short-term, highintensity combat operations. *National Academies*, Washington, 9, 330-335.
- [14] Ministry of Defense of Ukraine. (2020). Instructions on the organization of food for the personnel of the Armed Forces of Ukraine using the Catalog of food products during the procurement of food services in accordance with the Order of the Ministry of Defense of Ukraine dated 12.24.2020 № 490 "Some issues of implementation of the Resolution of the CMU of December 28, 2016 № 1026" [Інструкція з організації харчування особового складу Збройних Сил України із застосуванням Каталогу продуктів харчування під час закупівлі послуг щодо забезпечення харчування згідно Наказу Міністерства оборони України від 24.12.2020 № 490 "Деякі питання реалізації постанови КМУ від 28 грудня 2016 року № 1026"].
- [15] Ministry of Defense of Ukraine. (2020). Order of the Ministry of Defense of Ukraine dated April 29, 2020 № 140 "On approval of the Procedure for the use of the Catalog of Food Products". [Наказ Міністерства оборони України від 29.04.2020 № 140 "Про затвердження Порядку застосування Каталогу продуктів харчування"].
- [16] Ministry of Health of Ukraine. (2017). On the approval of the norms of physiological needs of the population of Ukraine in basic food substances and energy. Order of the Ministry of Health of Ukraine № 1073 dated September 3, 2017. [Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії. Наказ МОЗ України № 1073 від 03.09.2017 р.]. URL: www.zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17
- [17] North Atlantic Treaty Organisation. AC/323(HFM-154)TP/291. Nutrition Science and Food Standards for Military Operations (Nutrition et normes d'alimentation pour les opérations militaires) (2010). Final Report of RTO Task Group. URL: natorto.cbw.pl/uploads/2010/3/TR-HFM-154-ALL.pdf
- [18] Savytskyi, V. L., Deputy, Yu. M., Ivanko, O. M., & Horishna, O. V. (2020). Досвід застосування індивідуальних раціонів харчування військовослужбовців: реалії та перспективи. Сучасні аспекти військової медицини [The experience of using individual food rations of military personnel: realities and prospects. Modern aspects of military medicine]. *Current Aspects of Military Medicine. Збірник наукових праць - Current Aspects of Military Medicine. Collection of scientific works*, 27(2), 76-84. doi: 10.32751/2310-4910-2020-27-29
- [19] Serdyuk, A. M., & Tsimbalyuk, V. I. (ed.). (2019). *Experience in the organization of sanitary, hygienic and anti-epidemic provision of troops (forces) during an anti-terrorist operation (operation of joint forces): monograph [Досвід організації санітарно-гігієнічного та протиепідемічного забезпечення військ (сил) під час проведення антитерористичної операції (операції об'єднаних сил): монографія]*. Київ: Софія-А - Київ: Sofia-A.
- [20] Silka, I. M. (2016). Оцінка стану харчування військовослужбовців Збройних сил України [Evaluation of the state of nutrition of servicemen of the Armed Forces of Ukraine]. *Наукові праці НУХТ - Scientific works of the NUHT*, 21(6), 182-188.
- [21] Sotelo-Diaz, I., & Blanco-Lizarazo, C. M. (2019). A systematic review of the nutritional implications of military rations. *Nutrition health*, 25(2), 153-161. doi: 10.1177/0260106018820980
- [22] Tassone, E. C., & Baker, B. A. (2017). Body weight and body composition changes during military training and deployment involving the use of combat rations: a systematic literature review. *British Journal of Nutrition*, 117(6), 897-910.
- [23] Товма, Л. Ф., Kramarenko, D. P., & Deynuchenko, G. V. (2016). Методика оптимізації складу трикомпонентної харчової системи з метою створення харчових продуктів для військовослужбовців [The method of optimizing the composition of the three-component food system for the purpose of creating food products for military personnel]. *Бізнес-інформ - Business information*, 1, 175-178.
- [24] Товма, Л. Ф., Yevlash, V. V., & Glushchenko, V. V. (2017). Фізіолого-гігієнічна оцінка добового раціону харчування військовослужбовців ЗС України та інших військових формувань і його кореляція шляхом введення білково-вітамінного продукту "Vita Bar" [Physiological-hygienic assessment of the daily diet of servicemen of the Armed Forces of Ukraine and other military formations and its correlation by introducing the protein-vitamin product "Vita Bar"]. *Честь і закон - Honor and law*, 1, 131-138.

CURRENT REQUIREMENTS FOR THE NUTRIENT COMPOSITION OF FOOD AND THE STATE OF FOOD SUPPLY FOR SERVICEMEN OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE

Chorna V. V., Krupka N. O., Lototska-Dudyk U. B.

Annotation. According to the purpose of the work, a scientific analysis of the main principles regarding the organization of food supply for servicemen of the Armed Forces of Ukraine (AFU) for the years 2002-2022 following the current legislative and regulatory documents was carried out. It was found that food rations for military personnel correspond to the current physiological norms in terms of energy value, protein, lipid and carbohydrate balance, as well as vitamin and mineral content. However, further improvement and introduction of new food products for military personnel, increasing the nutritional value of products, improving the technological aspects and tactical characteristics of daily rations, and increasing the shelf life of food supplies are of great importance from the point of view of hygiene.

Keywords: nutrition of military personnel, physiological norms, food products, food rations, balance.

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-24

УДК: 616.331.1+616.127:616.12-08

МЕХАНІЗМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСУ МІОКАРДА ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Кульбачук О. С., Сідь Є. В., Соловійов О. В., Піскун А. В., Марченко-Антидзе О. О.

Державний заклад "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України" (бульвар Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69000)

Відповідальний за листування:
e-mail: olya-moa@ukr.net

Статтю отримано 08 березня 2023 р.; прийнято до друку 14 квітня 2023 р.

Анотація. Оглядова стаття присвячена центральним механізмам, що сприяють ремоделюванню екстрацелюлярного матриксу міокарда хворих на артеріальну гіпертензію. На основі наукометричних баз Web of science, Scopus, PubMed проведено ретроспективний аналіз літератури із вказаної проблематики за 2010-2022 рр. Провівши огляд анотацій статей та ознайомившись з їх повним текстом, було відібрано 30 джерел. Результати пошуку вказують на те, що у фізіологічних умовах колаген забезпечує структурну цілісність, перешкоджаючи надмірному розтягненню кардіоцитів. У ході досліджень встановлено, що збільшення фіброзу судинної стінки пов'язано з тим, що синтез колагену перевищує ступінь його дегградації металопротеїназами (ММП). Вони відіграють центральну роль в обміні білків сполучної тканини. Цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін-1 β , сприяють накопиченню колагену в міжклітинному просторі, цьому ж процесу сприяє альдостерон. При гіпертонічній хворобі (ГХ) відмічається висока активність і ангіотензину-II, який регулює експресію β -трансформуючого фактора росту, що має профібротичні властивості. Біологічні молекули катехоламінів, як і молекули альдостерону, ангіотензину-II, впливають на активність ММП через зниження активності NO у стінці судин. Різні патофізіологічні механізми залучені при артеріальній гіпертензії та призводять до судинної дисфункції і ремоделювання міокарда, зміни в екстрацелюлярному матриксі міокарда можуть мати вирішальне значення та допомогти визначити критичні фармакологічні мішені. Пріоритет призначення якоїсь із груп гіпотензивних препаратів на цей час залишається відкритим, але особлива увага приділяється впливу їх на гальмування і зворотній розвиток міокардіального та судинного фіброзу. У зв'язку з цим, вивчення реакції ферментів сімейства металопротеїнази є перспективними для клінічних досліджень при артеріальній гіпертензії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, екстрацелюлярний матрикс міокарда, матриксні металопротеїнази, ремоделювання міокарда.

Вступ

На сьогодні однією з провідних причин смертності серед населення України залишаються серцево-судинні захворювання (ССЗ). За результатами як вітчизняних, так і зарубіжних досліджень основним фактором ризику, що визначає прогноз захворюваності на ССЗ, є артеріальна гіпертензія (АГ). В Україні за даними досліджень на АГ страждає близько 30% дорослого населення, і її поширеність збільшується з віком пацієнтів. Підвищений артеріальний тиск (АТ) чинить негативний вплив на органи-мішені, насамперед на серце, нирки і головний мозок, а також на структуру і функцію артерій різного типу. Розвиток серцево-судинних ускладнень серед осіб працездатного віку, пов'язаний з неконтрольованим АТ, призводить до збільшення витрат на лікування, тому за сучасними керівними принципами з діагностики й лікування АГ необхідна оцінка стану перерахованих органів-мішеней [15, 21, 24].

Морфологічні зміни при АГ супроводжуються поступовою перебудовою судин та серця пацієнтів, що призводить до патологічного "ремоделювання серцево-судинної системи", яке включає весь спектр змін, таких як розміри, форми і функціональні властивості міокарда та судин під впливом підвищеного артеріального тиску. Ремоделювання серцево-судинної системи при ГХ є багатоскладовим процесом. Формування гіпертрофії міокар-

да у хворих на АГ відбувається з активним залученням медіаторів системної запальної відповіді й характеризується обмеженістю енергетичної лабільності, що веде до мітохондріальної дисфункції кардіоцитів та зниження енергопродуктивного потенціалу, а також генерації активних форм кисню, ініціації процесів апоптозу. Також відбувається перебудова позаклітинного матриксу, що полягає в надмірному накопиченні колагену, його глікозуванні та порушенні дегградації. Останнім часом науковці виявляють велику зацікавленість до процесів ремоделювання екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) міокарда при АГ [12, 19, 30].

Мета - узагальнити сучасні літературні джерела щодо механізмів ремоделювання екстрацелюлярного матриксу міокарда хворих на артеріальну гіпертензію.

Матеріали та методи

На основі наукометричних баз Web of science, Scopus, PubMed проведено ретроспективний аналіз літератури з вказаної проблематики за 2010-2022 рр. Під час пошуку інформації з вивчення механізмів ремоделювання екстрацелюлярного матриксу міокарда хворих на артеріальну гіпертензію було застосовано різні комбінації ключових слів: "hypertension", "extracellular myocardial matrix", "matrix metalloproteinases", "myocardial remodeling".

Під час опрацювання результатів пошуку обирали найбільш релевантні публікації з цієї проблематики незалежно від давності. Провівши огляд анотацій статей та ознайомившись з їх повним текстом, було відібрано 30 джерел. Нижче наведено огляд і детальний аналіз оригінальних статей щодо досліджуваної проблеми.

Дослідження є частиною науково-дослідної роботи "Особливості діагностики та лікування резистентної артеріальної гіпертензії у практиці сімейного лікаря" (номер держреєстрації 0118U004282) кафедри загальної практики-сімейної медицини та психіатрії ДЗ "ЗМАПО МОЗ України".

Результати. Обговорення

Екстрацелюлярний матрикс серцевого м'язу має складну архітектуру і упорядковану систему, яка забезпечує структурну та функціональну цілісність міокарда. До складу ЕЦМ входять структурні протеїни такі, як еластин, колаген, протеоглікан, фібронектин, а також фібробласти та макрофаги. Ферменти системи матриксних ММП являють собою сімейство цинк- і кальцій-залежних ендопептидаз, здатних гідролізувати основні компоненти ЕЦМ. На сьогодні сімейство ММП налічує 23 ізоформи, вони розщеплюють екстрацелюлярний матрикс, що характеризуються наявністю вмісту іонів металів, як правило, цинку, в активному центрі, який є інтегральною частиною структури ферменту [7, 29].

Усі вони мають подібні властивості й беруть участь у ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу, руйнуючи колаген, еластин та фібронектин. Вони секретуються як проферменти і для їх активації потрібне протеолітичне розщеплення. У фізіологічних умовах ММП синтезуються в незначній кількості, секретуються в основному під дією прозапальних цитокінів. У надмірній кількості ММП утворюються при інволюції пінистих клітин, Т-лімфоцитів і макрофагів на тлі субклінічного запалення [16, 18].

Основна функція ММП - це руйнування екстрацелюлярного матриксу. Практично всі ізоензими, крім ММП-11, секретуються в неактивній формі, функціонують при нейтральній рН і блокуються специфічним тканинним інгібітором. Решта ММП секретуються в неактивному вигляді, у позаклітинному просторі вони виявляються як проферменти і активуються каскадом певних біохімічних реакцій. Необхідно зауважити, що кінцевий результат модуляції рівня активності ММП може залежати від виду тканини і їх ізоформи [11, 25].

Матриксні металопротеїнази відіграють центральну роль в обміні білків сполучної тканини. Вони беруть участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах, таких як: ангіогенез, старіння, запалення, здатні модулювати активність факторів росту, цитокінів або їх рецепторів. Активність їх у клітині регулюється на різних рівнях, що включають генну транскрипцію, активацію білка та безпосередню взаємодію з ендогенними інгібіторами, зокрема з тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП). Безпосередню участь у регуляції ефектів ММП беруть тка-

нинні інгібітори металопротеїназ, яких на сьогодні відомо чотири основних типи. Найбільш вивченими серед них є ТІМП-1 і ТІМП-2, причому ТІМП-1 є універсальним інгібітором більшості ММП [22, 23].

На підставі даних структурної організації й субстратної специфічності в сімействі ММП виділені 4 підродини: колагенази (ММП-1, -8, -13), стромалізини (ММП-3, -7, -10, -11), желатинази (ММП-2, -9) і ММП мембранного типу, які секретуються активними та локалізуються на клітинній мембрані. Желатинази - це ферменти, що гідролізують желатини, до них відносять ММП-2 (желатиназа А) і ММП-9 (желатиназа В). Обидві ці желатинази розщеплюють колаген четвертого типу, що знаходиться у складі базальних мембран артерій, а також інші колагени і ряд білків сполучнотканинного матриксу, зокрема й еластин [1, 10].

До 90% від усіх клітин сполучнотканинної складової міокарда становлять фібробласти. Міофібробласти, що мають скорочувальну властивість, це різновид фібробластів. Перетворення фібробластів на міофібробласти відбувається під впливом β -трансформуючого фактору росту, і супроводжується стимуляцією експресії гладком'язового α -актиніну та десміну [14, 28].

Структура колагенової молекули робить її дуже стійкою до дії протеїназ за винятком міжклітинної колагенази або матриксної ММП-1. Цей фермент розщеплює колагенову молекулу на два фрагменти, які піддаються подальшому розпаду під дією желатиназ - ММП-2 і ММП-9. За фізіологічних умов колаген забезпечує структурну цілісність міокарда і перешкоджає надмірному розтягненню кардіоміоцитів. Колаген I типу, який забезпечує міцність ЕЦМ, у міокарді займає до 90% від загального об'єму. Близько 10% складає частка колагену III, який контролює розтяжність кардіоміоцитів. У фізіологічних умовах співвідношення фракцій коллагену є постійним, однак при розвитку деяких патологічних станів воно може змінюватися. Колагеновий цикл триває 80-120 діб, від синтезу до деградації [8, 27].

При патологічних умовах може порушуватися баланс між синтезом і деструкцією протеїнів. Стан позаклітинного простору регулюють головним чином ММП та їх інгібітори, що продукують фібробласти. На активність ММП та їх інгібіторів впливають такі цитокіни як фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-1 β та інші. Альдостерон сприяє надмірному накопиченню у міжклітинному просторі міокарда колагену. Деградацію колагену, опосередковано, за рахунок модуляції активності ММП, регулює ангіотензин-II, висока активність якого визначається при ГХ та порушеннях вуглеводного обміну. Він також регулює експресію β -трансформуючого фактору росту, у той час як останній сприяє активації генів колагену I та III типу, таким чином маючи профібротичні властивості. Будь-яка зміна структури ЕЦМ є по суті порушенням стійкого балансу між швидкістю синтезу білків і їх розпаду [3, 5].

Ремоделювання міокарда являє собою адаптивну відповідь серця на тривалу дію різних природних і пато-

генних факторів. Перебудова лівого шлуночка серця та формування варіантів його ремоделювання відбувається під впливом величезної кількості факторів. Водночас процеси ремоделювання в серці хворих на АГ зачіпають весь морфологічний субстрат як клітинний, так і міжклітинний. Модифікація ЕМЦ міокарда призводить до збільшення його жорсткості та зміни геометрії камер серця. Наслідком зміни жорсткості міокарда стає порушення процесів наповнення і вигнання крові з серця, що веде до діастолічної та систолічної дисфункції [2, 9, 17].

Таким чином, за результатами досліджень було показано, що у хворих на ГХ зміни в системі ММП/ТІМП призводять до збільшення фіброзу стінки судин, у зв'язку з тим, що швидкість синтезу колагену перевищує ступінь його деградації металопротеїназами. Так, у хворих на ГХ порівняно зі здоровими особами було виявлено підвищення рівня ТІМП-1 і зниження рівня ММП-1 і, відповідно, індексу ММП-1/ТІМП-1. У пацієнтів з ГХ і гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) на відміну від тих, хто не мав ГЛШ, виявлялося ще більш виражене зниження рівня комплексу ММП-1/ТІМП-1, а також підвищення рівня ТІМП-1. У хворих на ГХ процеси синтезу та утилізації колагену не збалансовані, підвищений синтез колагену при цьому веде до розвитку фіброзу серця і судин, а індекс ММП-1/ТІМП-1 можна вважати сурогатним маркером міокардіального та судинного фіброзу. Багато біологічно активних молекул, зокрема ангіотензин-II, ендотелін-1, альдостерон і катехоламіни, впливають на активність ММП, принаймні частково, через їх здатності посилювати окислювальний стрес і знижувати активність NO в судинній стінці. Нові методи лікування, спрямовані на усунення цих основних механізмів, можуть запропонувати значні переваги для запобігання процесів ремоделювання серцево-судинної системи у пацієнтів з АГ [4, 22, 26].

Незважаючи на численні дослідження й різноманітність вибору антигіпертензивних препаратів для

лікування хворих на АГ, питання про пріоритет тієї чи тієї групи лікарських засобів залишається відкритим. Особливо це стосується їхньої ефективності щодо стримування фіброзування і зменшення міокардіально-судинної жорсткості, корекції порушень метаболізму колагену в інтерстиціальному матриксі серця та судин. У зв'язку з виявленим значенням змін ЕЦМ в патогенезі ГХ зараз активно досліджують вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на процеси гальмування і зворотного розвитку міокардіального фіброзу. Також встановлено, що статини знижують вміст в крові ММП, однак для регресу ураження серця потрібен тривалий період терапії. Лікарські стратегії, що включають інгібітор АПФ, статини і, зокрема, периндоприл і аторвастатин, послідовно демонструють зниження частоти серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ та порушеннями ліпідного обміну, зміцнюючи їхні позиції як терапії першої лінії [6, 13, 20].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих на ГХ відбувається порушення екстрацелюлярного матриксу міокарда, що пов'язано з ремоделюванням міокарда.

2. Визначення типу геометрії міокарда й оцінка інтенсивності фіброзування його екстрацелюлярного матриксу необхідні для розробки індивідуальних корекційних заходів, що сприяють поліпшенню функціонування, якості життя пацієнтів.

3. Також визначення взаємозв'язку характеру ремоделювання міокарда ЛШ з враженістю змін екстрацелюлярного матриксу важливо для оцінки ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і вибору раціональної терапевтичної тактики.

У зв'язку з цим, вивчення реакції ферментів сімейства металопротеїназ є перспективними для клінічних досліджень при артеріальній гіпертензії.

Список посилань - References

- [1] Ambrosova, T. M., & Ashcheulova, T. V. (2020). Патогенетична роль міокардіального фіброзу: фокус на екстрацелюлярний матрикс [Pathogenetic role of myocardial fibrosis: focus on the extracellular matrix]. *Міжнародний медичний журнал - International Medical Journal*, 26(4), 21-24.
- [2] Androulakis, E., Tousoulis, D., Papageorgiou, N., Latsios, G., Siasos, G., & Stefanadis, C. (2012). The role of matrix metalloproteinases in essential hypertension. *Current topics in medicinal chemistry*, 12(10), 1149-1158. doi: 10.2174/1568026611208011149
- [3] Bassiouni, W., Ali, M. A., & Schulz, R. (2021). Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *The FEBS Journal*, 288(24), 7162-7182. <https://doi.org/10.1111/febs.15701>
- [4] Berk, B. C., Fujiwara, K., & Lehoux, S. (2007). ECM remodeling in hypertensive heart disease. *The Journal of clinical investigation*, 117(3), 568-575. doi: 10.1172/JCI31044
- [5] Bonnans, C., Chou, J., & Werb, Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature reviews Molecular cell biology*, 15(12), 786-801. doi: 10.1038/nrm3904
- [6] Borghi, C., & Levy, B. I. (2021). Synergistic actions between angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins in atherosclerosis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30, S0939-4753(21)00556-1. DOI:10.1016/j.numecd.2021.11.015
- [7] Cabral-Pacheco, G. A., Garza-Veloz, I., Ramirez-Acuna, J. M., Perez-Romero, B. A., Guerrero-Rodriguez, J. F., Martinez-Avila, N., & Martinez-Fierro, M. L. (2020). The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(24), 9739. DOI:10.3390/ijms21249739
- [8] Civitarese, R. A., Kapus, A., McCulloch, C. A., & Connelly, K. A. (2017). Role of integrins in mediating cardiac fibroblast-cardiomyocyte cross talk: a dynamic relationship in cardiac biology and pathophysiology. *Basic research in cardiology*, 112(1), 1-17. doi: 10.1007/s00395-016-0598-6
- [9] Fan, D., Takawale, A., Lee, J., & Kassiri, Z. (2012). Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis & tissue repair*, 5(1), 1-13. doi: 10.1186/1755-1536-5-15
- [10] Frangogiannis, N. G. (2019). Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Molecular aspects of medicine*, 65, 70-99. doi: 10.1016/j.mam.2018.07.001

- [11] French, B. A., & Holmes, J. W. (2019). Implications of scar structure and mechanics for post-infarction cardiac repair and regeneration. *Experimental cell research*, 376(1), 98-103. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.01.001
- [12] Gonzalez, A., Ravassa, S., Lopez, B., Bayes-Genis, A., & Diez, J. (2018). Myocardial remodeling in hypertension: toward a new view of hypertensive heart disease. *Hypertension*, 72(3), 549-558. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125>
- [13] Hawlitschek, C., Brendel, J., Gabriel, P., Schierle, K., Salameh, A., Zimmer, H-G., & Rassler, B. (2022). Antihypertensive and cardioprotective effects of different monotherapies and combination therapies in young spontaneously hypertensive rats - A pilot study. *Saudi journal of biological sciences*, 29(1), 339-345. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.08.093
- [14] Kong, P., Christia, P., & Frangogiannis, N. G. (2014). The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and molecular life sciences*, 71(4), 549-574. doi: 10.1007/s00018-013-1349-6
- [15] Kovalenko, V. M. (2016). *Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах [Problems of health and medical care and a model of improvement in modern conditions]*. Державна установа "Національний науковий центр "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска" - State institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after acad. M.D. Strazheska".
- [16] Laronha, H., & Caldeira, J. (2020). Structure and function of human matrix metalloproteinases. *Cells*, 9(5), 1076. DOI:10.3390/cells9051076
- [17] Li, L., Zhao, Q., & Kong, W. (2018). Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix biology*, 68-69, 490-506. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.013
- [18] Meschiarì, C. A., Ero, O.K., Pan, H., Finkel, T., & Lindsey, M. L. (2017). The impact of aging on cardiac extracellular matrix. *Geroscience*, 39(1), 7-18. doi: 10.1007/s11357-017-9959-9
- [19] Mitalova, E. G., & Alfukakha, M. M. (2021). Specifics of the state of myocardium and profibrotic factors in the development of hypertensive heart. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, 14(6), 51-57.
- [20] Park, S., Nguyen, N. B., Pezhouman, A., & Ardehali, R. (2019). Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets. *Translational Research*, 209, 121-137. doi: 10.1016/j.trsl.2019.03.001
- [21] Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., ... & Binno, S. (2016). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*, 37(29), 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [22] Prado, A. F., Batista, R. I., Tanus-Santos, J. E., & Gerlach, R. F. (2021). Matrix metalloproteinases and arterial hypertension: Role of oxidative stress and nitric oxide in vascular functional and structural alterations. *Biomolecules*, 11(4), 585. DOI:10.3390/biom11040585
- [23] Prudnykov, A. R., & Shchupakova, A. N. (2018). Матриксные металлопротеиназы: роль в развитии постинфарктного ремоделирования миокарда [Matrix metalloproteinases: role in the development of postinfarction myocardial remodeling]. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция - Regional circulation and microcirculation*, 17(1), 13-24.
- [24] Sirenko, U. M., Mishchenko, L. A., & Yena, L. M. (2018). Класифікація та стандарти надання медичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію Асоціації кардіологів України [Classification and standards of providing medical care to patients with arterial hypertension of the Association of Cardiologists of Ukraine]. *Артеріальна гіпертензія - Arterial hypertension*, 4(60), 26-47.
- [25] Sonbol, H. S. (2018). Extracellular matrix remodeling in human disease. *Journal of microscopy and ultrastructure*, 6(3), 123-128. doi: 10.4103/JMAU.JMAU_4_18
- [26] Stakos, D. A., Tziakas, D. N., Chalikias, G. K., Mitrousi, K., Tsigalou, C., Boudoulas, H. (2010). Associations between collagen synthesis and degradation and aortic function in arterial hypertension. *American journal of hypertension*, 23(5), 488-494. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.2>
- [27] Sun, B. (2021). The mechanics of fibrillar collagen extracellular matrix. *Cell Reports Physical Science*, 2(8), 100515. DOI:10.1016/j.xcrp.2021.100515
- [28] Travers, J. G., Kamal, F. A., Robbins, J., Yutzey, K. E., & Blaxall, B. C. (2016). Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. *Circulation research*, 118(6), 1021-1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565
- [29] Wang, X., & Khalil, R. A. (2018). Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Advances in pharmacology*, 81, 241-330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002
- [30] Yildiz, M., Oktay, A. A., Stewart, M. H., Milani, R. V., Ventura, H. O., & Lavie, C. J. (2020). Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(1), 10-21. doi: 10.1016/j.pcad.2019.11.009

THE MECHANISMS OF THE EXTRACELLULAR MATRIX REMODELING OF MYOCARDIUM AMONG PATIENTS WITH HYPERTENSION

Kulbачuk O. S, Sid' E. V., Soloviov O. V., Piskun A. V., Marchenko-Antudze O. O.

Annotation. The present review article highlights the central mechanisms that contribute to the extracellular matrix remodeling in the myocardium among patients with hypertension. Based on the scientometric databases Web of Science, Scopus, and PubMed, a retrospective analysis of the literature issued in 2010-2022 on this specific topic was conducted. After reviewing the article abstracts and getting acquainted with their full text, we selected 30 sources. The search results suggest that under physiological conditions, collagen ensures structural integrity by preventing excessive stretching of cardiomyocytes. It was established in the course of the research that progressive vascular fibrosis occurs due to excessive collagen synthesis relative to its degradation by metalloproteinases. Metalloproteinases play a central role in the exchange of connective tissue proteins. Cytokines such as tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 β contribute to the accumulation of collagen in the intercellular space, aldosterone being another contributor to the process. It has been noted that hypertensive disease is associated with high activity of angiotensin-II, which regulates the expression of β -transforming growth factor and has pro-fibrotic properties. Biological molecules of catecholamines, as well as molecules of aldosterone and angiotensin-II, affect the activity of MMP by suppressing NO activity in the vessel wall. An understanding of various pathophysiological mechanisms involved in hypertension leading to vascular dysfunction and myocardial remodeling as well as changes in the extracellular matrix of the myocardium can prove to be essential for identifying critical pharmacological targets. The priority of prescribing specific groups of antihypertensive drugs remains uncertain at the moment, but special attention is paid to their effect on the inhibition and reversal of the development of myocardial and vascular fibrosis. Thus, the study of the activity of enzymes of the metalloproteinase family is promising for clinical studies in hypertension.

Keywords: hypertension, extracellular myocardial matrix, matrix metalloproteinases, myocardial remodeling.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-25

УДК: 616.314:616.33/.34]-036.1-07:001

СТОМАТОЛОГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Побережна Г. М.¹, Кулигіна В. М.², Гаджула Н. Г.¹, Повшенюк А. В.¹, Горай М. А.¹, Курдиш Л. Ф.¹

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

²ДВНЗ "Ужгородський національний університет" (пл. Народна, 3, м. Ужгород, Україна, 88000)

Відповідальний за листування:
e-mail: poberezhna16@gmail.com

Статтю отримано 27 лютого 2023 р.; прийнято до друку 30 березня 2023 р.

Анотація. Метою дослідження було проведення аналізу наукових літературних джерел з питань ураження твердих тканин зубів, захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота у хворих із супутньою патологією шлунково-кишкового тракту. Під час виконання роботи використано бібліосемантичний метод з'ясування стану окреслених питань, вивчення та аналіз результатів наукових досліджень, наведених в літературних джерелах та електронних ресурсах. На основі даних вітчизняних та міжнародних літературних джерел оцінено поширеність, вираженість і структурність змін органів та тканин порожнини рота у поєднанні із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Огляд складений на основі даних основних статей за період з 2011 р. до 2022 р. за запитом "Хвороби органів системи травлення", "Хвороби порожнини рота" на основі предметних рубрик MESH: Dental caries susceptibility, mouth diseases, gastrointestinal diseases, malabsorption syndromes, dental caries, tooth demineralization тощо. Остаточний аналіз охоплює 75 робіт, що відповідають меті дослідження. Узагальнюючи результати аналізу літературних даних останніх років, можна констатувати, що в процесі виникнення й перебігу стоматологічної патології із сумісним ураженням шлунково-кишкового тракту беруть участь як місцеві, так і загальні чинники. Характер їхньої взаємодії буде визначати особливості перебігу стоматологічних захворювань. Проте відсутність переконливих даних про вікові особливості виникнення й розвитку стоматологічних захворювань, а також суперечливість результатів відносно значущості факторів ризику розвитку коморбідних станів ускладнює розробку методів їх лікування та профілактики. Перераховані особливості перебігу стоматологічних захворювань при поєднаному ураженні з хворобами шлунково-кишкового тракту вказують на обов'язкову комплексність проведення лікування з урахуванням сумісної патології.

Ключові слова: стоматологічні захворювання, карієс зуба, захворювання пародонта, захворювання слизової оболонки порожнини рота, ураження шлунково-кишкового тракту, синдром мальабсорбції.

Вступ

Останнім часом спостерігається значне зростання рівня стоматологічної захворюваності серед дорослих і дітей. Близько 93% населення України потребує стоматологічної допомоги [16, 21]. Ураження твердих тканин зубів, тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота (СОПР) є важливою медичною і соціально-економічною проблемою [16, 21]. Незважаючи на вдосконалення й активне впровадження методів лікування та розвиток фармацевтичної промисловості, поширеність цих захворювань залишається вкрай високою і не має тенденції до зниження. Проведення переважно місцевих лікувальних заходів не попереджує зростання частоти цих хвороб.

На сучасному етапі все більшої актуальності набуває проблема поєднаної патології, зокрема перебігу стоматологічних захворювань на тлі патології органів системи травлення [23, 25]. Збільшується зацікавленість лікарів різних спеціальностей до вивчення коморбідних станів [28, 29, 39, 41]. Численні наукові праці вітчизняних і зарубіжних авторів неодноразово повідомляють про взаємозв'язок патологічних змін порожнини рота із загальносоматичною патологією [17, 21, 27]. Низка соматичних порушень сприяє розвитку деструктивних змін в м'яких і твердих тканинах порожнини рота. Вказані зміни зустрічаються при захворюваннях ендокринної

системи, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), крові, шкіри, гострих інфекційних хворобах [2, 8, 23, 39]. Автори вказують на взаємоускладнювальний характер загальносоматичної та стоматологічної патології.

В останні роки спостерігається значне зростання захворювань неінфекційного характеру, зокрема й патології травного тракту. Переважна більшість соматичних захворювань бере свій початок із раннього дитинства, має хронічний перебіг, значно погіршує якість життя. Велику проблему складають важкі загальносоматичні захворювання, до яких належить група хвороб, що об'єднані синдромом порушеного травлення та всмоктування. Останнім часом зазначеній проблемі присвячують свої дослідження науковці нашої країни та зарубіжжя [1, 10, 26, 34, 36, 40]. З огляду на соціальні аспекти, пов'язані з характером харчування, зростання вторинних форм синдрому порушеного травлення, вивчення перебігу стоматологічних захворювань із супровідним синдромом мальабсорбції (СМА) є актуальним і недостатньо висвітленим питанням.

Мета дослідження. Провести аналіз наукових літературних джерел з питань ураження твердих тканин зубів, захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота у хворих із супровідною патологією шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи

Під час виконання роботи використано бібліосемантичний метод з'ясування стану окреслених питань, вивчення та аналіз результатів наукових досліджень, наведених в літературних джерелах та електронних ресурсах. На основі відомостей вітчизняних та міжнародних літературних джерел оцінено поширеність, вираженість і структурність змін тканин порожнини рота у поєднанні із захворюваннями ШКТ.

Огляд складений на основі даних статей за період з 2011 р. до 2022 р. за запитом "Хвороби органів системи травлення", "Хвороби порожнини рота" на основі предметних рубрик MESH: Dental caries susceptibility, mouth diseases, gastrointestinal diseases, malabsorption syndromes, dental caries, tooth demineralization тощо. Остаточний аналіз охоплює 75 робіт, що відповідають меті дослідження.

Робота є складовою частиною планової НДР кафедри терапевтичної стоматології "Сучасні тенденції та новітні технології в діагностиці та лікуванні одонтопатології, захворювань тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота", № державної реєстрації 0118U005471.

Результати. Обговорення

У структурі захворюваності населення патологія травної системи займає провідне місце [1, 23]. Відомий тісний взаємозв'язок діяльності рецепторного апарату порожнини рота та секреторної й моторної функції шлунка та кишечника [23]. Певна частина стоматологічних захворювань поєднується з патологією ШКТ. До цих захворювань належать карієс зубів, хвороби пародонта та СОПР.

Формування хронічних захворювань органів травлення спричиняє порушення всіх видів обміну, зниження імунологічної реактивності, призводить до суттєвих змін фізико-хімічних характеристик слини [23, 34, 35, 36]. Вказані патогенетичні порушення є підґрунтям до виникнення й прогресування каріозних і некаріозних уражень зубів, захворювань пародонта та СОПР і, відповідно, негативно впливають на стан як загального, так і стоматологічного здоров'я [2, 4, 23, 35]. У наукових роботах [23, 28, 11] розвиток декомпенсованої форми карієсу зубів у дітей пов'язують із хворобами органів системи травлення. При дослідженні дітей та підлітків Watanabe M. та співавт. [42] відзначають найбільший показник поширеності карієсу в дітей з хронічними гастроуденітами, що супроводжується гастроезофагальними та гастроуденальними рефлюксами.

За результатами досліджень [11, 23, 41] всі стоматологічні прояви гастроуденальної патології умовно можна поділити на ураження твердих і м'яких тканин (одонтопатологія, захворювання пародонта та СОПР). Виділяють морфологічні й імунологічні зміни СОПР у хворих із запальними захворюваннями кишечника, насамперед при хворобі Крона [10, 24]. Розвиток поєднаних морфологічних і функціональних уражень ШКТ об-

тяжує важкість і поліморфізм проявів патології СОПР [32]. Хворі з хронічною гастроуденальною патологією, крім обстеження і лікування у гастроентеролога, мають перебувати на диспансерному обліку в лікаря-стоматолога [32].

За останні роки значно розширилися знання з фізіології та патології процесів перетравлення та всмоктування нутрієнтів в тонкому кишківнику. Це призвело до виділення більш ніж 280 нозологічних форм захворювань тонкої кишки (ентеропатій), які супроводжуються синдромом недостатності перетравлювання і кишкового всмоктування - синдромом мальабсорбції (СМА). Щодо рішення VI Всесвітнього конгресу гастроентерологів, СМА об'єднує патологічні стани, викликані розладами кишкового травлення та всмоктування, які приводять до змін метаболічних процесів. Захворювання, що супроводжуються СМА є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я всього світу. Це обумовлено високою поширеністю цієї патології, несвоєчасною та складною діагностикою, неефективністю лікування та наявністю ускладнень, які впливають на якість і тривалість життя, а також обмежують працездатність і призводять до ранньої інвалідизації.

СМА об'єднує всі види патології, що обумовлені порушеннями травлення та всмоктування: целиакія, лактазна недостатність, ентеропатія, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, синдром Дюрінга тощо [1, 40]. Розрізняють вроджений СМА, спадково-набутий (первинний, переважно селективний) та набутий (вторинний, переважно генералізований).

У структурі спадкових форм СМА целиакія посідає перше місце, на відміну від багатьох інших хвороб завжди асоціюється із цим синдромом. За останніми повідомленнями, рівень захворюваності на целиакію становить від 0,5 до 1% всієї популяції зі щорічним глобальним зростанням. На 11 Конгресі гастроентерологів целиакія (шифр за МКХ-10 - K.90.0) була виділена як хронічна генетично детермінована аутоімунна Т-клітинно-опосередкована ентеропатія, яка характеризується стійкою непереносимістю специфічних білків ендосперми злакових (пшениці, жита, ячменю, вівса) з розвитком гіперрегенераторної атрофії слизової оболонки тонкої кишки та пов'язаною з нею СМА. Відмінністю цієї атрофії є те, що вона має зворотній характер за умови виключення глютену з режиму харчування.

Раніше вважали, що целиакія є хворобою дитячого віку. У підлітковому та юнацькому віці захворювання має атиповий перебіг, який проявляється артралгіями, афтозним стоматитом, дефектами зубної емалі, ортодонтичною патологією, депресією, дратівливістю [4, 26, 28, 36, 40]. Атипова форма захворювання частіше зустрічається у дорослих і має менш виражену короточасну місцеву симптоматику, або її відсутність з переважанням позакишкових симптомів. Серед них найчастішими проявами є: залізодефіцитна анемія, остеопороз та переломи кісток на фоні нестачі вітаміну D і кальцію,

хронічні афтозні стоматити, хейліти, глосити, зовнішньо секреторна недостатність підшлункової залози, невиношування вагітності, психіатричні та неврологічні порушення (периферична нейропатія, мозочкова атаксія, епілепсія).

Одним із найпоширеніших позакишкових проявів целіакії вважають герпетиформний дерматит Дюрінга, який за сучасними уявленнями [31] є поліетіологічним синдромом, при якому уражується слизова оболонка тонкого кишечника з розвитком СМА. Ще в 1966 році G. Marks довів, що зміни слизового шару тонкої кишки при дерматиті Дюрінга не відрізняються від відповідних порушень при целіакії. Водночас патологія слизового шару тонкої кишки завжди передуює шкірним проявам хвороби. Пізніше було встановлено, що частота уражень тонкого кишечника при цій формі дерматиту складає від 25 до 100%. Крім глютенкової ентеропатії у хворих на дерматит Дюрінга спостерігається підвищена чутливість до галогенів.

Карієс зубів є одним з найпоширеніших стоматологічних захворювань. Поступово каріозне ураження призводить до виникнення ускладнень, повного руйнування зубів, може стати причиною багатьох хронічних станів в організмі людини [21]. За останні роки проблема множинного ураження зубів каріозним процесом посіла одне з перших місць серед багатьох інших захворювань [12, 21, 39]. Особливої актуальності ця проблема набуває в дитячій стоматології через значну поширеність одонтопатології серед дітей та підлітків. Так, дослідження Л.А. Хоменко підтверджують, що за 10 років у дітей та підлітків м. Києва значення КРВ виросли майже втричі [14]. Дослідження, проведені в Україні протягом останніх 20 років серед дітей віком до 5 років, показали, що поширеність раннього карієсу коливається в межах від 9,5% до 95,3%, інтенсивність від 0,6 до 3,0 [14].

Ураження карієсом зубів залежить від багатьох чинників: соціально-економічних умов життя, характеру харчування, стану організму в цілому, рівня гігієни тощо [6]. Безпосередню пошкоджувальну дію на тверді тканини зубів здійснюють місцеві карієсогенні фактори [5]. Розвитку карієсу значною мірою сприяють зубні відкладення (зубна бляшка, зубний наліт) [9]. Обов'язковою умовою утворення зубного нальоту та зубної бляшки є наявність мікроорганізмів.

При множинному карієсі зубів спостерігається підвищене мікробне обсіменіння порожнини рота і знижений рівень антимікробних факторів макроорганізму [29]. Такий стан даного біотопу визначається як дисбіоз екосистеми порожнини рота. Проведені дослідження продемонстрували, що за множинного карієсу зубів ступінь дисбіозу коливається в межах 8-20 одиниць. У результаті життєдіяльності ацидофільні мікроорганізми зубного нальоту (стрептококи і лактобацили) продукують органічні кислоти, що призводять до дестабілізації кислотно-лужної рівноваги в ротовій порожнині та розвитку ацидозу. За умови постійного вживання рафінованих вуг-

леводів це призводить до значних зрушень рН в кислий бік, припинення процесів ремінералізації, розвитку демінералізації емалі та згодом до виникнення карієсу зубів.

Численні експериментальні та клінічні дослідження пов'язують розвиток множинного карієсу зубів зі зниженим рівнем неспецифічної резистентності організму [22, 23, 35]. Результати досліджень останніх років засвідчують взаємозв'язок інтенсивного розвитку карієсу зубів і пародонтиту з вмістом лізоциму в ротовій рідині [8, 12]. За сучасними уявленнями, розвиток карієсу відбувається в результаті складної взаємодії зовнішніх та внутрішніх факторів, які реалізуються в системі "мікроорганізм - слина - структура емалі" [8, 9, 23, 39].

Особливе значення в патогенезі карієсу зубів має ротова рідина [5]. Слина поєднує зовнішні та внутрішні фактори механізму розвитку каріозних і некаріозних уражень. Вона виконує мінералізувальну, очищувальну та захисну функції. На карієсогенну ситуацію впливають і фізікохімічні властивості ротової рідини, а саме: в'язкість, буферна ємність, швидкість салівації [5, 12]. Каріозний процес прогресує, якщо знижується швидкість слиновиділення, зменшується кількість слини, підвищується її в'язкість і, навпаки, призупиняється за достатньої кількості ротової рідини та нормалізації її в'язкості. В'язкість слини залежить не тільки від діяльності слинних залоз, але й від стану організму в цілому. Також у процесі призупинення карієсу має значення чинник наявності макро- та мікроелементів слини. Численні дослідження доводять зв'язок інтенсивного розвитку карієсу та порушення мінерального обміну в ротовій рідині та організмі [4, 5, 9, 35]. Зокрема, виявлено збільшення рівня загального кальцію в змішаній слині осіб з інтенсивним перебігом карієсу [5], хоча в деяких дослідженнях встановлено зменшення рівня загального кальцію при множинному карієсі, порівняно зі здоровими дітьми [9].

На зменшення концентрації неорганічних фосфатів у ротовій рідині при множинному карієсі в дітей вказують деякі роботи [19], проте існують протилежні результати. Про збільшення активності кислої фосфатази та зменшення лужної при множинному карієсі свідчать результати дослідження авторів [9]. У цих роботах доведено зв'язок активності лужної фосфатази з процесами мінералізації емалі та кислої фосфатази - з процесами її демінералізації. За умови низької концентрації мінеральних компонентів і високого вмісту муцину в слині спостерігається прогресування карієсу та навпаки. На думку авторів [5, 8, 23], якісні зміни слини - це той шлях, можливо єдиний, за яким поряд з нервово-рефлекторним здійснюється вплив змін організму на стан органів порожнини рота.

Водночас хвороби органів травлення впливають на стан порожнини рота шляхом змін функціональної активності слинних залоз, що сприяє порушенню динамічної рівноваги процесів де- і ремінералізації, виникненню й активному перебігу каріозного процесу [35, 39]. Отже,

додатковим механізмом у розвитку множинного ураження зубів каріозним процесом є негативний вплив порушень секреторної та інкреторної функції слинних залоз, пов'язаних зі змінами процесів перетравлення та всмоктування поживних речовин в ШКТ.

Ризик розвитку карієсу може обумовлюватись властивостями твердих тканин зубів (незрілістю молодого емалі, гіоплазією емалі, морфологічними та генетичними особливостями зубів) [21, 39]. Структура емалі, її хімічний склад відіграють важливу роль у забезпеченні карієсрезистентності [39]. Відсутність дефектів у структурі емалі, ступінь її твердості, регулярність структурних елементів, наявність емалевих пучків, ламелл, їхнє розташування, ступінь зрілості емалевих структур, насиченість кальцієм, фосфором, фтором є визначальними. Наявність високомінералізованої, правильно сформованої емалі обумовлює її високу карієсрезистентність [21].

Такий чинник, як порушення обміну в період розвитку, формування і дозрівання зубів, впливає на склад і структуру зубних тканин і відповідно може послабити їх резистентність [6, 22, 35]. Відомо, що мінералізація постійних зубів відбувається з перших років життя дитини, триває до 15-17 років і залежить від стану здоров'я дитини в цей період [39].

Карієс зубів, особливо множинний, часто виникає й інтенсивно розвивається у дітей, які страждають на хронічні захворювання: інфекційно-алергічні, захворювання ШКТ, порушення обміну речовин тощо [23, 29, 35]. Результат лікування карієсу в таких дітей пов'язують не тільки з якісним пломбуванням, але також з терапією загального захворювання [21]. Водночас каріозні зуби є вогнищем хронічної інфекції, наявність якого сприяє розвитку чи загостренню соматичних захворювань, зокрема патології ЛОР-органів, ШКТ [21, 29].

Численні експериментальні та клінічні дослідження підтверджують залежність розвитку та характеру перебігу карієсу зубів від стану резистентності організму [22, 23]. Автори вказують на те, що у карієсприйнятливих дітей з низьким рівнем неспецифічної резистентності організму процеси де- та ремінералізації емалі зубів змінені порівняно з дітьми з достатнім рівнем неспецифічної резистентності. На залежність розвитку множинного карієсу зубів від вмісту кальцію в слині вказують дослідження [5, 19], у яких зазначено, що в карієсрезистентних осіб концентрація цього макроелемента значно вища, ніж у карієсприйнятливих.

Взаємозв'язок та взаємодія внутрішніх органів та систем людини достатньо чітко демонструється на прикладі одного зі складних патологічних станів, яким є захворювання щитоподібної залози. Так, І.В. Ковач, Л.М. Воляк [15] зазначають, що 50% хворих на ендемічний зоб дітей мали важку форму каріозних уражень - декомпенсований карієс, у 31% хворих виявлені ознаки системної гіоплазії емалі, у 23% хворих спостерігали поєднанні варіанти: карієс і гіоплазію зубів одночасно, а також випадки остеопенії кісткової структури щелеп.

Р.В. Казакова та співавт. [13] у своїх дослідженнях виявили наявність високої питомої ваги соматичних захворювань у дітей з декомпенсованою формою карієсу. Наприклад, частка ендокринної патології складає 76,0% випадків, респіраторних захворювань - 57,7%, патології ЛОР-органів - 57,5%. У третини обстежених з однаковою частотою визначалась патологія органів травлення і сечовидільної системи, що відіграють важливу роль у розвитку дисметаболических процесів в організмі.

Отже, множинний карієс зубів є одним із найбільш важливих та актуальних питань терапевтичної стоматології, ефективно вирішення якого можливе тільки за тісної співпраці лікарів-стоматологів та педіатрів. У процесі його розвитку беруть участь безліч карієсогенних факторів. Характер їхньої взаємодії та тривалість впливу лежать в основі особливостей перебігу цього захворювання. Таким значним і вирішальним чинником у розвитку множинного каріозного ураження може стати наявна в організмі хворого загальносоматична патологія.

Наявність хронічних захворювань і несприятливий фон неспецифічної резистентності організму мають значення не тільки у виникненні патології твердих тканин зубів, але й призводять до ураження тканин пародонта та СОПР. Численні клінічні спостереження свідчать про те, що ураження внутрішніх органів і систем супроводжується патологічними змінами СОПР [11, 28, 35, 30]. З іншого боку, за даними клінічних досліджень [21] патологічні процеси в порожнині рота часто є чинниками хронічної інфекції, що призводять до порушень функцій ШКТ та загострень його хронічних хвороб.

Найпоширенішими проявами уражень СОПР при захворюваннях ШКТ є хронічний рецидивний афтозний стоматит, ангулярний хейліт і десквамативний глосит [7]. Зміни язика часто спостерігають при системних захворюваннях, причому при деяких із них такі зміни є обов'язковими симптомами загального захворювання [17, 42]. Найчастіше десквамативний глосит виявляють при ураженнях травного каналу, гіповітамінозах; його можуть спричинити ендокринно-вегетативні розлади, інфекційні та аутоімунні захворювання, хвороби крові. Припускають, що у виникненні десквамативного глоситу має значення спадковий чинник або порушення трофіки слизової оболонки язика [3, 30, 35]. За даними обстеження [37] виявлено, що поширеність десквамативного глоситу у хворих з патологією органів ШКТ складає 13,8%. Клінічні прояви десквамативного глоситу у хворих з патологією травної системи залежать від нозологічної форми соматичного захворювання та його перебігу. Згідно з даними [37] мігруюча форма десквамативного глоситу є типовою для хворих з виразковою хворобою шлунка, хронічним панкреатитом та гастроентероколітом, фіксована - з хронічним гепатохолециститом, дискінезією жовчовивідних шляхів та гастритом.

Проблема лікування хронічних, часто рецидивних захворювань червоної кайми губ не втрачає своєї актуальності і сьогодні [24]. Запалення червоної кайми губ -

хейліти, характеризуються значною поширеністю серед інших уражень СОПР: від 6,8 до 30%, залежно від віку обстежених, місця їхнього проживання, супутньої загальносоматичної патології [18].

Термін "хейліт" об'єднує самостійні запалення червоної кайми губ різної етіології, а також їх ураження як симптоми інших захворювань СОПР, шкіри, порушення обміну, прояву синдромів тощо. Для хейлітів характерна значна різноманітність видів, етіологічних факторів та механізмів розвитку. Це викликає значні труднощі в їх діагностиці та лікуванні. Арсенал лікувальних заходів недостатній та малоефективний [18].

Дослідження [27] показали, що найбільш вагомими факторами ризику формування стоматологічних захворювань у хворих на хронічний гепатит є виражена ендогенна інтоксикація, надлишкове обмінені порожнини рота та дистальних відділів кишечника умовно патогенною мікрофлорою, дисбалансом місцевого імунітету, порушенням властивостей ротової рідини. Стоматологічна захворюваність у пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами є високою через значну поширеність (83,3%) та інтенсивність (4,33) карієсу зубів, високу ймовірність захворювань пародонта (68%), наявність хронічного захворювання губ у вигляді ангулярного хейліту (78,3%). Ангулярний хейліт - обмежене запалення губ, причиною якого можуть бути порушення архітекtonіки губ, стрептостафілококова інфекція, дріжджоподібні гриби, гіповітамінози та дефіцит мікроелементів в організмі.

Існує велика кількість повідомлень в періодичній науковій літературі про порушення пародонтального статусу при захворюваннях ШКТ. Як відомо, остеопороз є фактором ризику хронічного пародонтиту [20]. Передчасна втрата зубів у пацієнтів з остеопорозом є досить частим явищем. У поодиноких дослідженнях встановлений виражений остеопороз у хворих із СМА, що може сприяти розвитку захворювань пародонта [26, 34, 36].

І.Г. Романенко та Д.І. Мельниченко [33] у своїх дослідженнях встановили тісний зв'язок між клінічними проявами захворювань пародонта та порушенням функцій підшлункової залози. Виявлено, що у хворих на хронічний панкреатит захворювання пародонта діагностуються частіше та в більш важкій формі, ніж у соматично здорових осіб. Хронічні захворювання органів травлення ускладнюють клінічний перебіг захворювань пародонта, які згодом порушують функцію жувального апарату [20]. Досягти ремісії дистрофічно-запальних захворювань пародонта без лікування патології травного тракту практично неможливо.

У більшості хворих на хронічний пародонтит виявили імунологічний дисбаланс, який супроводжується порушенням концентрації макро- та мікроелементів, зниженням вмісту заліза, цинку, міді в плазмі крові. Відзначено підвищення показників перекисного окислення ліпідів і білків. За даними авторів [20, 35, 38] встановлені патофізіологічні аспекти розвитку поєднаної патології порожнини рота та ШКТ: у 62,2% випадків у хворих на генерал-

ізований пародонтит виявляються гастродуоденальні хвороби. На їхню думку, захворювання ШКТ призводять до дефіциту всмоктування важливих субстратів, порушення бар'єрних функцій травної системи, що сприяє обтяженню та поглибленню патологічного процесу в тканинах пародонта.

Серед загальносоматичних хвороб наявна значна питома вага уражень ШКТ. Особливе значення щодо факторів ризику виникнення уражень твердих тканин зубів, пародонта та СОПР належить захворюванням саме цієї системи. Оскільки анатомічно та функціонально порожнина рота поєднана з системою ШКТ, можна передбачати, що частота і ступінь проявів стоматологічних захворювань буде залежати від важкості патологічних змін у шлунку та кишечнику.

Дослідження вітчизняних і зарубіжних авторів [2, 20, 26, 28, 36, 40] свідчать про розвиток стоматологічної патології у хворих із СМА. Ураження проксимальних відділів тонкої кишки супроводжується порушенням абсорбції заліза, фолатів, жиророзчинних вітамінів (А, Е, К, D); страждають майже всі види обміну: білковий, ліпідний, вуглеводний, мінеральний. Серед усіх хвороб, які супроводжуються СМА, порушення мінерального обміну найбільш виражені при целиакії. Так, за повідомленнями І. Д. Успенської та співат. [40] питома вага в розвитку клінічної симптоматики глютенкової хвороби належить порушенням всмоктування мінеральних речовин. У розпал хвороби ознаки рахіту мають більше половини хворих дітей (58%), з'являється біль у кістках в 15%, суглобах - у 12%, патологічні переломи - у 1,5% випадків. У 10% дітей глибокі порушення мінерального обміну є причиною судомного синдрому, титанії. Патогномонічною ознакою порушення кальцій-фосфорного обміну є дистрофічні зміни зубів, множинний карієс, аномалії прорізування зубів. Глютенова ентеропатія починає маніфестувати в період від 6 місяців до 2-х років, і саме в цей період починається формування й мінералізація тканин постійних зубів. На тлі порушення фізіологічного стану в організмі дитини можна очікувати розвиток набутих системних вад твердих тканин зубів у постійному прикусі. Від перших ознак захворювання до заключного діагнозу проходить від 2-х до 9 років. Чинники, які порушують оптимальні умови розвитку тканин зубів, можуть бути достатньо сильними та тривалими; вони здатні порушити формування не тільки твердих тканин зубів, але й альвеолярного відростка, що неодмінно призведе до каріозних уражень, гіоплазії емалі, патологічного прикусу, захворювань тканин пародонта.

Як відомо, гіоплазія емалі - це вада розвитку твердих тканин зуба, яка виникає внаслідок дії різних ендогенних та екзогенних факторів. При гіоплазії першочергово пошкоджується будова білкової матриці емалі зуба в результаті недостатньої або уповільненої функції амелобластів. Унаслідок цього в період розвитку зуба порушується процес мінералізації емалі. Системна гіоплазія розвивається під впливом захворювань, що виникли

під час утворення емалі. Згідно з даними багатьох авторів [35, 36] гіпоплазія виникає після перенесених у дитинстві рахіту, тетанії, диспепсії, важких інфекційних хвороб, порушень обмінних процесів тощо. Відомо, що розвиток системної гіпоплазії тісно пов'язаний з обміном кальцію в організмі. Низький рівень цього макроелемента в сироватці крові у період формування емалі є головним чинником розвитку гіпоплазії твердих тканин зубів.

Часто СМА проявляється мікроелементозами та полігіповітамінозами, класичними симптомами яких є стоматити, хейліти, заїди в кутах рота, часті носові кровотечі, ламкість нігтів, випадіння волосся, лущення шкіри. За результатами спостережень [40] більшості хворих (75%) властиві клінічні ознаки полігіповітамінозу (гіперпігментація та шорсткість шкіри, гіперкератоз, носогубна себорея, а також зміни видимих слизових оболонок. Найбільш частими проявами полівітамінної недостатності є хейліти - 49% (сухість, почервоніння, лущення і біль губ), гломит - 49% (сухий яскраво-червоний язик з атрофованими сосочками, поперечними тріщинами, відбитками зубів), ангулярний хейліт - 24% ("заїди" в кутах рота), афтозний стоматит - 7%. За даними авторів [2], хронічний рецидивний афтозний стоматит у деяких пацієнтів, які не мали симптомів захворювань ШКТ, ефективно лікувався на тлі безглютенової дієти.

Висновки та перспективи подальших розробок

Підбиваючи підсумки аналітичного огляду літератури з питань ураження органів і тканин порожнини рота у хворих з супутньою патологією ШКТ, доведено значне зростання стоматологічної захворюваності у цього контингенту пацієнтів. Виникнення патологічних змін у твердих тканинах зубів, тканинах пародонта та СОПР відбувається при зміні загального стану організму внаслідок дії низки ендогенних та екзогенних чинників. Встановлені етіопатогенетичні механізми пошкодження органів

системи травлення (зубів, пародонта, СОПР, слинних залоз, шлунка, підшлункової залози, печінки, кишечника), які мають генетичну спорідненість та спільний розвиток. Доведений їх тісний взаємозв'язок і спільність формування патогенетичного ланцюга зазначених порушень.

У хворих з патологією органів системи травлення відбувається суттєве послаблення захисних функцій імунної системи, дисбіотичні порушення як у ШКТ, так і в ротовій порожнині. Вони сприяють поглибленню та генералізації патологічного процесу в тканинах порожнини рота, обтяженню, прогресуванню та ускладненню стоматологічних захворювань. Встановлена доволі висока частота проявів різних захворювань ШКТ на СОПР. Простежується залежність між ступенем важкості перебігу стоматологічних захворювань і загостренням хвороб органів системи травлення. Водночас не встановлена вікова залежність коморбідних станів. Лише в окремих роботах вивчені стан твердих тканин зубів у дітей, СОПР у дорослих і характер уражень органів та тканин порожнини рота із сумісним СМА. Отже, підхід до обстеження та лікування стоматологічних хворих із поєднаним СМА повинен бути комплексним, із залученням лікарів-гастроентерологів.

З урахуванням сучасних тенденцій щодо індивідуалізованого підходу до лікування та профілактики стоматологічних захворювань перспективою подальших розробок є вивчення даних наукової літератури щодо наявних лікувально-профілактичних заходів реабілітації хворих із поєднаними ураженнями органів і тканин порожнини рота та патологією ШКТ. Особливого значення набуває ця проблема при їх поєднанні з СМА, оскільки складність цього питання у хворих із карієсом зубів, хворобами пародонта та СОПР обумовлена суворими вимогами щодо пожиттєвого дієтичного харчування, а також обмеженістю лікарських препаратів і навіть гігієнічних засобів.

Список посилань - References

- [1] Bielousov, Yu. V. (2012). *Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии* [Current issues of childrens gastroenterology]. Київ - Kyiv.
- [2] Bijelic, B., Matic, I. Z., Besu, I., Jankovic, L., Juranic, Z., Marusic, S., & Andrejevic, S. (2019). Celiac disease-specific and inflammatory bowel disease-related antibodies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Immunobiology*, 224(1), 75-79. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.10.006>
- [3] De Campos, W. G., Esteves, C. V., Fernandes, L. G., Domaneschi, C., & Junior, C. A. L. (2018). Treatment of symptomatic benign migratory glossitis: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 22(7), 2487-2493. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2553-4>
- [4] De Carvalho, F. K., de Queiroz, A. M., Bezerra da Silva, R. A., Sawamura, R., Bachmann, L., Bezerra da Silva, L. A., & Nelson-Filho, P. (2015). Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(6), 636-643. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.02.483>
- [5] Gadzhula, N. G. (2013). Взаємозв'язок показників мінерального обміну ротової рідини та індивідуального ризику виникнення карієсу зубів з урахуванням їх корекції упродовж вагітності [The Interdependence of Indicators of Mineral Metabolism of Saliva and the Individual Factors of Risk Appearance of Dental Caries with the Account of Their Correction During Pregnancy]. *Новини стоматології - Dentistry news*, 2(75), 44-51 <https://dspace.vnu.edu.ua/123456789/1467>
- [6] Gadzhula, N. G., & Cherepakha, O. L. (2022). Optimization of prevention of dental diseases in pregnant women. *Медичні перспективи - Medical perspectives*, 27(2), 152-158. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260293>
- [7] Gorai, M. A., Kurdysh, L. F., Gadzhula, N. G., Kulytska, O. V., Poberezhna, H. M., & Horlenko, I. M. (2022). Experience of the use of photodynamic therapy in the treatment of chronic traumatic lesions of oral mucosa. *Acta Balneologica*, 5(171), 417-421. <https://doi.org/10.36740/ABAL202205107>
- [8] Hancho, O. V. (2013). Оцінка вмісту лізоциму ротової рідини як критерій стану природного захисту ротової порожнини [Oral liquid lysozime estimation as criterion of oral cavity natural resistance state]. *Вісник української медичної стоматологічної академії - Bulletin of the Ukrainian Medical*

- Stomatological Academy*, 13(2), 25-27.
- [9] Hodovanets, O. I., & Honcharenko, V. A. (2015). Особливості мінералізації емалі зубів у дітей хворих на дифузний нетоксичний зоб [Features mineralization of tooth enamel in children with diffuse nontoxic goiter]. *Профілактична та дитяча стоматологія - Preventive and pediatric dentistry*, 2(13), 14-17.
- [10] Hu, S., Mok, J., Gowans, M., Ong, D. E. H., Hartono, J. L., & Lee, J. W. J. (2022). Oral microbiome of Crohn's disease patients with and without oral manifestations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 16(10), 1628-1636. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac063>
- [11] Jajam, M., Bozzolo, P., & Niklander, S. (2017). Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(10), e1242-e1248. <https://doi.org/10.4317/jced.54008>
- [12] Kaskova, L. F., Drozda, I. I., & Ulasevych, L. P. (2021). Швидкість саливації і вязкість ротової рідини у підлітків 15-18 років з різним ступенем активності карієсу [Speed salivation and viscosity of the oral fluid in teenagers 15-18 years old with varying degrees of activity caries]. *Вісник проблем біології і медицини - Bulletin of Problems Biology and Medicine*, 2(1), 303-306. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-2-160-303-306>
- [13] Kazakova, R. V., Bylyschuk, M. V., Lukanenko, N. S., & Volyak, M. V. (2010). Рівень соматичного здоров'я у дітей з декомпенсованою формою карієсу зубів [The level of somatic health in children with a decompensated form of dental caries]. *Вісник стоматології - Bulletin of dentistry*, 2, 111-113.
- [14] Khomenko, L. O. (2004). *Стоматологічне здоров'я дітей України [Dental health of children of Ukraine]*. Київ - Kyiv.
- [15] Kovach, I. V., & Volyak, L. M. (2012). Патогенез системної гіоплазії емалі зубів хворих на ендемічний зоб [Pathogenesis of systemic hypoplasia of tooth enamel in patients with endemic goiter]. *Медичні перспективи - Medical perspectives*, XVII(2), 74-77.
- [16] Krut, A. G. (2022). Стан здоров'я порожнини рота населення за зверненнями до закладів третинної медичної допомоги стоматологічного профілю [The state oral health on appeals to tertiary medical care institutions of the dental profile]. Україна. *Здоров'я нації - Ukraine. The health of the nation*, 1(1), 66-72. <https://doi.org/10.24144/2077-6594.1.1.2022.254641>
- [17] Kulygina, V. M., & Povsheniuk, A. V. (2015). Результати клінічного обстеження пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, поєднаними з ревматоїдним артритом [Clinical examination results of patients with oral mucosa diseases associated with rheumatoid arthritis]. *Буковинський медичний вісник - Bukovinian Medical Herald*, 19(1), 88-92. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.xix.1.73.2015.20>
- [18] Kumekawa, M., & Yamamoto, T. (2020). Cheilitis granulomatosa in a child with juvenile periodontal disease. *Journal of Dermatology*, 47(11), e397-e398. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15538>
- [19] Kurdysh, L. F. (2013). Результати впровадження методу лікування і профілактики множинного карієсу зубів на основі клінічного спостереження [Results of implementation of the method of treatment and prevention of multiple dental caries based on clinical observation]. *Український стоматологічний альманах - Ukrainian Dental Almanac*, (2), 70-73.
- [20] Kustro, T., Antonenko, M., Gubska, O., Znachkova, O., & Shemelko, M. (2020). Структура та клініко-рентгенологічні особливості уражень пародонта в пацієнтів із глютенасоційованими захворюваннями [Structure and clinicoradiologic features of periodontal disease in patients with gluten-associated diseases]. *Сучасна стоматологія - Modern dentistry*, (2), 40-43. <https://doi.org/10.33295/1992-576x-2020-2-40>
- [21] Lebedyk, S. V., & Konovalenko, S. O. (2021). Ранній дитячий карієс - сучасна суспільна проблема [Early childhood caries - a modern social problem]. *Медсестринство - Nursing*, (4), 50-54. <https://doi.org/10.11603/2411-1597.2020.4.11875>
- [22] Loban', G. A., Faustova, M. O., Chereda, V. V., & Ananieva, M. M. (2021). Epidemiological and etiological aspects of dental caries development. *Acta Facultatis Medicinae Naissensis*, 38(1), 27-34. <https://doi.org/10.5937/afmna38-27564>
- [23] Luchynskiy, M. A., & Rozhko, V. I. (2016). Особливості перебігу карієсу зубів у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту [The features of tooth decay in children with the diseases of gastrointestinal tract]. *Клінічна стоматологія - Clinical Dentistry*, (4), 66-69. DOI 10.11603/2311-9624.2016.4.7239
- [24] Lugovic-Mihic, L., Blagec, T., Japundzic, I., Skroza, N., Delas Adzajic, M., & Mravak-Stipetic, M. (2020). Diagnostic management of cheilitis: an approach based on a recent proposal for cheilitis classification. *Acta Dermatovenerologica APA*, 29(2), 67-72. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2020.16>
- [25] Mantegazza, C., Paglia, M., Angiero, F., & Crippa, R. (2016). Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 4: Coeliac disease. *European journal of paediatric dentistry*, 17(4), 332-334.
- [26] Matkovskaya, N. P., Glushko, L. V., Gavrish, T.Yu., Voloshinovich, N. M., Skrypnuk, L. M., & Maslii, W. I. (2018). Сучасне обличчя целиакії. Що повинен знати інтерніст? [The Modern Face of Celiac Disease. What Should an Internist Know?]. *Сімейна медицина - Family Medicine*, (5), 60-65. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.5.2018.166278>
- [27] Matkulieva, S., Isakhodjaeva, K., & Khamidov, I. (2022). The incidence and structure of dental pathology in children with chronic viral hepatitis C. *Preventive Medicine and Health*, 1(1), 34-38. <https://doi.org/10.47689/2181-3663-vol1-iss1-pp34-38>
- [28] Poberezhna, G. M. (2016). Вивчення структури стоматологічної захворюваності у хворих на синдром мальабсорбції [Study of the structure of dental morbidity in patients with malabsorption syndrome]. *Сучасні принципи планування стоматологічного лікування, Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції*. (с. 53-54). [Modern principles of dental treatment planning, Materials of the All-Ukrainian scientific and practical conference]. (p. 53-54).
- [29] Pochueva, T. V., Melnikov, O. F., Yampol'ska, E. E., & Zhulai, T. S. (2017). Обґрунтування необхідності застосування імунокорекуючої терапії у дітей молодшого шкільного віку, хворих на рекурентний тонзиліт з супутнім карієсом зубів [The rationale for the need of immunocorrective therapy in the presence of recurrent tonsillitis in children of primary school age, which occurs against the background of dental caries]. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб - Journal of ear, nose and throat diseases*, (2), 69-73.
- [30] Povsheniuk, A. V., Komnatskiy, B. Y., Kulygina, V. M., & Beliaiev, E. V. (2017). Показники доплерографічного дослідження гемодинаміки arteria profunda linguae у хворих із поєднаною патологією слизової оболонки порожнини рота та ревматоїдним артритом [Hemodynamic indicators of doppler test within arteria profunda linguae in patients with combined pathology of mucous membrane of oral cavity and rheumatoid arthritis]. *Запорізький медичний журнал - Zaporozhye Medical Journal*, (4). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.4.104917>
- [31] Putra Gofur, N. R. (2021). Duhring Disease, A Rare Autoimmune Disease Diagnosis and Management: A Review Article. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 34(1),

- 26417-26424. <https://doi.org/10.26717/bjstr.2021.34.005495>
- [32] Romanenko, E. H., & Vasylyshyna, M. V. (2011). Патологические изменения слизистой оболочки полости рта у детей с хроническим гастродуоденитом [Pathological changes in the oral mucosa in children with chronic gastroduodenitis]. *Вісник стоматології - Bulletin of dentistry*, (4), 100.
- [33] Romanenko, E. H., & Melnychenko, D. Y. (2011). Поражение тканей пародонта на фоне хронического панкреатита [Damage to periodontal tissues against the background of chronic pancreatitis]. *Вісник стоматології - Bulletin of dentistry*, (4), 107.
- [34] Sorokman, T. V., Popelyuk, N. O., Koliesnik, D. I., & Sokolnyk, I. S. (2022). Показники вітаміну D у дітей, хворих на целіакію [Vitamin D levels in children with celiac disease]. *Здоров'я дитини - Child's Health*, 16(8), 515-519. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.8.2021.248706>
- [35] Stanislav, N., Tolkachjov, M. D., Alison, J., & Bruce, M. D. (2017). Oral manifestations of nutritional disorders. *Clinics in Dermatology*, 35(5), 441-452. <https://doi.org/10.1016/j.clinidermatol.2017.06.009>
- [36] Stepanov, Y. M., & Salenko, A. V. (2018). Целіакія: сучасний погляд на діагностику та лікування [Celiac disease: modern view on the diagnosis and treatment]. *Гастроентерологія - Gastroenterology*, 52(4), 249-253. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154145>
- [37] Tiutiunnyk, I. P. (2003). *Особливості діагностики та лікування хворих на десквамативний глосит з патологією органів травлення* (автореф. дис. канд. мед. наук) [Features of diagnosis and treatment of patients with desquamative glossitis with pathology of digestive organs (autoref. dis. cand. of medicine sciences)]. Полтавський державний медичний університет - Poltava State Medical University.
- [38] Tsymbalystov, A. V., & Robakydze, N. S. (2005). Патологические аспекты развития сочетанной патологии полости рта и желудочно-кишечного тракта [Pathophysiological aspects of the development of combined pathology of the oral cavity and gastrointestinal tract]. *Стоматология для всех - Dentistry for everyone*, (1), 28-34.
- [39] Udod, O. A., Kulish, A. S., & Gabshydzhe, N. O. (2018). Каріє-сезистентність емалі та інтенсивність карієсу зубів у хворих на цукровий діабет [Enamel caries resistance and dental caries intensity in patients with diabetes mellitus]. *Вісник проблем біології і медицини - Bulletin of Problems Biology and Medicine*, (4), 322-325. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-1-146-322-325>
- [40] Uspenskaya, I. D., Shabunina, E. I., Volkova, A. I., & Pereslegina, I. A. (2009). *Особенности течения и лечения целиакии у детей на современном этапе* [Features of the course and treatment of celiac disease in children at the current stage]. Нижний Новгород - Nizhniy Novgorod.
- [41] Vinesh, E., Masthan, K., Kumar, M. S., Jeyapriya, S. M., Babu, A., & Thinakaran, M. (2016). A clinicopathologic study of oral changes in gastroesophageal reflux disease, gastritis, and ulcerative colitis. *The journal of contemporary dental practice*, 17(11), 943-947. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1959>
- [42] Watanabe, M., Nakatani, E., Yoshikawa, H., Kanno, T., Nariai, Y., Yoshino, A., ... & Sekine, J. (2017). Oral soft tissue disorders are associated with gastroesophageal reflux disease: retrospective study. *BMC Gastroenterology*, 17(92). <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0650-5>

DENTAL DISEASES IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT: A LITERATURE REVIEW

Poberezhna H. M., Kulygina V. M., Gadzhula N. G., Povsheniuk A. V., Gorai M. A., Kurdysh L. F.

Annotation. The study aimed to analyze references in the scientific literature on hard dental tissue damage and periodontal and oral mucosal diseases in patients with concomitant gastrointestinal tract pathology. We used the bibliosemantic method to identify the status of the outlined issues and analysis of the scientific research data. Based on data from national and international published literature on the topic, the prevalence, severity and structurality of changes in the organs and tissues of the oral cavity associated with gastrointestinal tract diseases were evaluated. The review was carried out using data from scientific articles for the period of 2011-2022 with search words "Digestive System Diseases", and "Diseases of the Oral Cavity" using the MESH subject headings: dental caries susceptibility, mouth diseases, gastrointestinal diseases, malabsorption syndromes, dental caries, tooth demineralization and others. The final analysis included 75 scientific articles corresponding to the purpose of the study. Data obtained from analysis of literary sources of recent years suggests that both local and general factors are involved in the process of occurrence and course of dental pathology with concomitant involvement of the gastrointestinal tract. The nature of their interaction will determine the peculiarities of the course of dental diseases. However, the lack of convincing data on the age-related features of the occurrence and development of dental diseases, as well as the inconsistency of the results regarding the significance of risk factors for the progress of comorbid conditions complicates the methods development of their treatment and prevention. The listed features of the course of dental diseases with a combined involvement of gastrointestinal disorders indicate the mandatory complexity of treatment, taking into account concomitant pathology.

Keywords: dental diseases, dental caries, periodontal diseases, oral mucosa diseases, gastrointestinal disorders, malabsorption syndromes.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-26

УДК: 618.17-008.8:159.944.4

ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ СЬОГОДЕННЯ НА МЕНСТРУАЛЬНУ ФУНКЦІЮ ЖІНКИ

Льовкіна О. Л., Масіброда Н. Г., Мунтян О. А., Кливак В. В., Вознюк А. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: olenalovkina@gmail.com

Статтю отримано 08 лютого 2023 р.; прийнято до друку 13 березня 2023 р.

Анотація. Представлено огляд наукової літератури щодо проблеми порушення менструальної функції під впливом хронічного стресу сьогодення. Війна - це найсильніший стрес для українського населення за останні місяці. Жінки зіткнулися з підвищеним навантаженням, стресовими ситуаціями, порушенням харчування, гігієни. Сукупність усіх цих факторів вплинула на здоров'я жінок, а особливо на їхню репродуктивну систему. З початку війни вже 53,4% помітили зміни у своєму звичайному менструальному циклі. Вони повідомили про помірно-сильну кровотечу, пов'язану з болем, нерегулярними циклами, відчуттям слабкості та підвищеної втомлюваності, що є ознакою аномальних маткових кровотеч (АМК). Регуляція менструального циклу є багатоступінчастим "каскадом", верхнім рівнем якого є кора головного мозку й структури лімбічної системи (гіпокамп, мигдалеподібне тіло). Основну роль у цьому процесі відіграють нейропептиди (дофамін, норадреналін, серотонін, кісс-пептин) та гормон мелатонін. Стресові ситуації безпосередньо впливають на процеси синтезу й використання нейромедіаторів та гормонів, унаслідок чого порушується найважливіша ланка регуляції менструального циклу. Під час війни багатьом жінкам доводилось стикатись із загрозою життю та здоров'ю, що призводило до психоемоційного потрясіння, яке негативно впливало на багато аспектів жіночого репродуктивного здоров'я. Метою нашої роботи був пошук, систематизація й аналіз відповідних наукових джерел, перегляд онлайнконференцій та вебінарів щодо порушення менструального циклу під впливом хронічного стресу. Ми провели систематичний огляд та аналіз відповідних літературних джерел та відеоматеріалів за останній рік. Пошук проводили в пошукових базах PubMed, Google Scholar. Під час виконання роботи використовували такі пошукові терміни: "стрес", "менструальний цикл", "війна", "аномальні маткові кровотечі". Виявлено, що проблема порушення менструального циклу дуже актуальна, адже більшість жінок сьогодні знаходяться під впливом хронічного стресу.

Ключові слова: порушення менструального циклу, стрес, аномальні маткові кровотечі.

Вступ

Проблема порушення менструального циклу під впливом хронічного стресу сьогодення в практиці гінекологів дуже актуальна цього року і залишатиметься такою ще декілька наступних років. Постають питання патогенезу цієї патології саме під впливом стресу, вчасної діагностики й адекватного лікування під час війни.

Стрес під час війни - це втрата, невизначеність, непередбачуваність, сцени смерті, руйнації, які постійно в нашій голові зі ЗМІ, сильні негативні емоції. Люди реагують на стрес негативно, включаючи опір та адаптацію. Оскільки менструальні цикли є результатом делікатної взаємодії між різними системами органів і гормональною реакцією жіночого організму, будь-який чинник зовнішнього середовища може порушити цю систему.

У зоні збройного конфлікту руйнівні наслідки для жіночого здоров'я становлять:

- тривале перебування в бомбосховищах, де зазвичай підвищена вологість, холод і відсутність природного світла;
- обмежене та незбалансоване харчування;
- низькі санітарні умови;
- надмірне психоемоційне навантаження з обмеженням сну;
- складні побутові умови;
- шум, вібрація, хімічне випромінювання та фізичне забруднення після бомбардувань та руйнувань;

- обмежений доступ до медичної допомоги, а також до ліків (пошкоджено 580 медичних закладів та понад 450 аптек) [14, 22].

Усі вказані вище чинники призводять до таких проблем, як болісні та/або рясні кровотечі, запальні процеси органів малого тазу, дефіцит вітаміну D, стрес, ускладнення хронічних захворювань, порушення маси тіла (в основному її зниження). При цьому доступу до медичної допомоги часто немає.

У результаті дослідження за участю 500 жінок військовослужбовців 13% повідомили про втрату робочих днів через проблеми, пов'язані з менструаціями. 35% жінок мали хоча б одну гінекологічну проблему під час дислокації, а нерегулярні менструальні кровотечі були найбільш поширеною проблемою. Менструація у зоні розгортання створює додаткові проблеми, пов'язані з гігієною, приватністю, безпекою [23].

Матеріали та методи

Було проведено ретроспективний аналіз літератури на основі баз PubMed, Science Direct, UpToDate, Web of Science, Scopus та відеоматеріалів. Під час пошуку інформації з вивчення впливу хронічного стресу сьогодення на менструальну функцію жінки, було застосовано різні комбінації таких ключових слів: "стрес", "менструальний цикл", "війна", "аномальні маткові кровотечі".

Опрацюючи результати пошуку, обирали найновіші публікації (за останніх 5 років). Провівши огляд анотацій та ознайомившись з повним текстом статей, було відібрано 28 джерел, що відповідали умовам запиту.

Нижче наведено огляд і детальний аналіз оригінальних статей та відеоматеріалів щодо досліджуваної проблеми.

Результати. Обговорення

Стрес чинить негативний вплив на жіночу репродуктивну систему та проявляється порушенням менструального циклу, аномальними матковими кровотечами (як рясними, так і мізерними), синдромом полікістозу яєчників [19]. За умови правильного розуміння впливу хронічного стресу на функцію яєчників, ми знаходимо шляхи як це подолати і можемо діяти на випередження. Під час стресу активуються ланки стрес-реалізуючих систем, а саме: гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова система, збільшується кількість адренкортикотропного гормону (АКТГ), кортикотропін-релізінг-гормону (КРГ), пролактину. Збільшується вивільнення глюкокортикоїдів, катехоламінів, нейропептидів. Гіпоталамічний нейропептид КРГ і його рецептори були ідентифіковані в більшості жіночих репродуктивних тканин, включаючи яєчники, матку й плаценту. Крім того, КРГ секретується в периферичних запальних ділянках, де він чинить сильну запальну дію. "Репродуктивний" КРГ регулює ключові репродуктивні функції із запальним компонентом, зокрема овуляцію, лютеоліз, імплантацію та пологи. Високий рівень кортизолу викликає занепокоєння, збудження, поганий сон, відчуття "нервової втоми" та прискорений пульс; послаблює секрецію гонадотропного релізінг-гормону, що порушує роботу фолікулстимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого гормонів (ЛГ), та веде до зменшення синтезу прогестерону, естрадіолу. Навіть за умови нормальних рівнів ФСГ/ЛГ, що впливають на функцію яєчників, кортизол здатен блокувати їхню функцію, роблячи яєчники резистентними до дії цих гормонів [7]. Кортизол може блокувати й рецептори прогестерону, модулюючи відносну його недостатність. У результаті виникає ановуляція, недостатність "лютеїнової фази", "старіння ооцитів", рання менопауза, важкий клімакс. Підвищений рівень пролактину також знижує вивільнення гонадотропного релізінг-гормону й пригнічує нормальний фолікулярний стероїдогенез. Відсутність лютеїнізуючого гормону може призвести до ановуляторного та короткого циклу, аменореї, подовженого циклу та затримки овуляції, яка окреслює початок АМК [16].

Припускають, що кортизол діє в мозку через глюкокортикоїдні рецептори типу II, розташовані в клітинах аркуатного ядра, збільшуючи динорфін і/або зменшуючи кіссептин і нейрокінін В. Група нейронів у гіпоталамусі, які спільно синтезують нейропептиди кіссептин, нейрокінін В і динорфін, відіграють важливу роль у центральному опосередкуванні гальмівних ефектів кортизолу на репродукцію [4, 17]. Кіссептинергічна система

складається з двох популяцій нейронів у гіпоталамусі: ростральна перивентрикулярна ділянка третього шлуночка (також відома як преоптична ділянка) і аркуатне ядро (також відоме як інфундибулярне ядро). Обидві групи нейронів виробляють нейропептид кіссептин, який відіграє важливу роль у функції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі. Він стимулює частоту і викид гіпоталамічного релізінг-гормону та має зворотний негативний і позитивний зв'язок з статевими стероїдами [26].

Стани, які обумовлені стресом, можуть призвести до обох абсолютно різних, але водночас дуже пов'язаних клінічних варіантів: аномальні маткові кровотечі та функціональна гіпоталамічна аменорея [13]. Аномальна маткова кровотеча (АМК) - будь-яке відхилення менструального циклу від норми, що включає зміну регулярності та частоти менструацій, тривалості кровотечі або кількості втраченої крові. Функціональна гіпоталамічна аменорея (ФГА) - відсутність менструації унаслідок різних видів стресу, діагностованого після виключення іншої етіології аменореї. Стресорна ФГА - поширена причина гіпогонадотропного гіпогонадизму в жінок, що виникає за відсутності структурного ураження [10, 25].

Оскільки сьогодні є велика кількість звернень жінок з ПМЦ внаслідок хронічного стресу, лікарі повинні проводити вчасну діагностику, виявляти конкретну причину й призначати правильне лікування. Метою лікування пацієнок з АМК є зменшення обсягу крововтрати при менструації, профілактика рецидивів, корекція анемії, підвищення якості життя жінки [18].

Доведена також висока ефективність Левоноргестрел - внутрішньоматкової системи (ЛНГ-ВМС) 52 мг (Мірена) в лікуванні ТМК. Вона більш ефективна, ніж пероральні препарати, у лікуванні тяжкої маткової кровотечі (ТМК) [8, 15]. Це пов'язано з більш вираженим зменшенням менструальної кровотечі, покращенням якості життя, є більш прийнятним у довгостроковій перспективі, але з більшою кількістю незначних побічних ефектів [20, 27]. Обов'язковим компонентом лікування не лише ПМЦ, а й загалом багатьох жінок, є призначення вітаміну D. 95% українців мають низький рівень вітаміну D, з них 81,8% мають дефіцит, 13,6% - субоптимальний рівень, 4,6% - оптимальний рівень [21].

"Класичними" ефектами вітаміну D є обмін кальцію, синтез паратгормону, обмін фосфатів/кальцію в нирках,

Таблиця 1. Статистика скарг, що з'явилась на тлі війни в Україні, з якими пацієнти звертаються до гінеколога.

Порушення менструального циклу	68% від числа звернень
Загострення симптомів у пацієнтів з наявною гіперпроліферативною патологією (більш та АМК)	72% від усіх звернень
Підвищений пролактин у жінок з ПМЦ	32% від числа звернень
Симптоми хронічного стресового розладу	у 92% випадків звернень

Таблиця 2. Лікування гострої АМК [6].

Препарат	Разова доза	Режим
КОК	Монофазні (30-35 мкг етинілестрадіолу)	3 рази на добу 7 днів або до 4-5 разів на добу 3-5 днів, потім зменшення кожні 2 дні на 1 таблетку, загалом прийом КОК не менше 20 днів.
Транексамова кислота	1,5 г п/о або 10мг/кг в/в (максимум до 600 мг)	3 рази на добу протягом 5 днів, кожні 8 годин
Лінестренол	5 мг п/о	3 рази на добу протягом 7 днів

Таблиця 3. Діагностичні рівні 25 (ОН) D [11].

Дефіцит	< 20 нг/мл
субоптимальний рівень	20-30 нг/мл
оптимальний рівень (цільовий статус)	30-50 нг/мл
високий вміст	50-100 нг/мл
небезпечний рівень	>100 нг/мл

підтримання функції остеобластів та остеокластів. "Некласичні ефекти" - антипроліферативний, антибактеріальний, протизапальний, імуномодулюючий, антидепресивний, анальгетичний, гіпотензивний [1, 3]. При рівні вітаміну D < 20 нг/мл призначаємо терапевтичну дозу 5600 МО; при 20-30 нг/мл - 4000 МО. Профілактична/підтримуюча доза 2000 МО призначається при рівні вітаміну D 30-40 нг/мл [12, 24]. Сьогодні вкрай важливо мінімізувати головну причину, яка викликає ПМЦ - це хронічний стрес. Тому потрібно призначати рослинні седативні препарати, денні транквілізатори, препарати мелатоніну 3 мг за 30 хв до сну протягом 1-2 міс., препарати магнію (поточна фізіологічна добова потреба магнію для дорослих становить 400 мг/добу) для нормалізації психоемоційного стану та сну [5]. Магній дуже добре впливає на нервову систему: підтримує електролітний баланс, забезпечує нормальне функціонування клітинних мембран, діє заспокійливо на центральну нервову систему, бере участь у передачі нервових імпульсів, підвищує стійкість до стресів, прискорює обмін речовин [2, 9].

Клінічний випадок 1. Онлайн консультація в липні 2022 р. Пацієнтка К., 27 років, вагітностей, пологів не було. Має постійного партнера, статеве життя нерегулярне з березня 2022 р. У 2021 році планувала вагітність, зараз відклала репродуктивні плани на невизначений термін. Звернулась до лікаря через погане загальне самопочуття під час і після менструації, збільшення тривожності перед менструацією, часто овуляторні болі, циклічну мастодінію, неможливість сконцентруватись. В анамнезі: неодноразово функціональні кісти яєчника, консервативна терапія в умовах стаціонару; за останні місяці було порушення циклу 2 рази; приймала протитривожні препарати, відмінила через побічні ефекти; приймає полівітаміни, вітамін D, препарати циміцифуги, що зменшили мастодінію; не палить; сімейний анамнез щодо тромбозів не обтяжений. Об'єктивно: ІМТ 20,1 кг/м², вага стабільна; гірсутизму немає; акне легкого ступеня важкості; УЗД ОМТ без патології

(ознаки овуляторного циклу); пролактин, ТТГ, ФСГ, ЛГ на 3 день менструального циклу в межах референтних значень норми; цервікальний скринінг - норма; ІПСШ - виключено; УЗД молочних залоз та щитоподібної залози - без патології. Зважаючи на часті функціональні кісти та цикл-асоційовані симптоми (мастодінія), погане самопочуття при мenses та потребу в контрацепції рекомендовано Джаз Плюс в режимі 24x4. Надана інформація про можливі транзиторні побічні ефекти (головний біль, мастодінію). Станом на січень 2023 р. переносить прийом препарату добре. Покращилось загальне самопочуття, концентрація уваги, робоча продуктивність, що пацієнтка значною мірою пов'язує з позбавленням від овуляторних болей, передменструальних симптомів, зменшенням жирності волосся та шкіри, відсутністю необхідності турбуватись про можливу незаплановану вагітність і розрив кісти (при затримці).

Клінічний випадок 2. Пацієнтка К., 38 років, абортів - 2, пологів - 2. Заміжня. Репродуктивних планів не має. Звернулась для "профогляду". Під час опитування з'ясована наявність ТМК (menses 7-8 днів, рясні), слабкість, особливо під час і після менструації, сонливість, дратівливість. Усі симптоми пов'язувала зі стресом і виснаженням. Анамнез без особливостей. Об'єктивно: ІМТ 23 кг/м². УЗД ОМТ без патології. Ознак запальних процесів під час огляду немає. Цервікальний скринінг регулярний - норма. На руках ЗАК (ознаки ЗДА легкого ступеня). ТТГ, УЗД щитоподібної залози без патології. Від запропонованого КОК для лікування ТМК відмовилась, оскільки має негативний досвід кровотечі на тлі прийому КОК через порушення режиму прийому. Альтернативно рекомендована ЛНГ-ВМС "Мірена". Призначена терапія залізодефіцитної анемії, вітамін D у профілактичній дозі. Онлайн консультація через 4 місяці: ефектом лікування задоволена, значно покращилось загальне самопочуття, має незначні виділення в період менструації, збільшила фізичну активність, знизилася вага на Зкг.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проблема впливу хронічного стресу на порушення менструального циклу в практиці гінекологів усього світу стає все актуальнішою з кожним роком, і все гостріше постають питання вчасної діагностики та адекватного лікування цієї патології. Незважаючи на те, що медицина зробила великий крок у діагностиці та лікуванні по-

рушення менструального циклу, у більшості випадків це залишається складним завданням.

2. Основними принципами лікування таких випадків буде призначення препаратів, які коригують аномальні маткові кровотечі (КОК, транексамова кислота, ЛНГ-ВМС Мірена), а також тих, що покращують психоемоційний стан (вітамін D, препарати мелатоніну, магнію).

Список посилань - References

- [1] Abu-Musa, A. A., Kobeissi, L., Hannoun, A. B., & Inhorn, M. C. (2008). Effect of war on fertility: a review of the literature. *Reproductive BioMedicine Online*, 17(1), 43-53. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60189-7
- [2] Aguirre F. S., Blake, J., Cosman, F., Hodis, H. N., Hoffstetter, S., Kaunitz, A. M., Kingsberg, S. A., ... & Utian, W. H. (2017). The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *The Journal of The North American Menopause Society*, 24(7), 728-753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921
- [3] Anifandis, G., Messini, C. I., Daponte, A., & Messini, I. E. (2020). COVID-19 and fertility: a virtual reality. *Reproductive biomedicine online*, 41(2), 157-159. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.05.001
- [4] Baber, R. J. (2016). IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 19(2), 109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- [5] Borgi, L., McMullan, C., Wohlhueter, A., Curhan, G. C., Fisher, N. D., & Forman, J. P. (2017). Effect of Vitamin D on Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Hypertens*, 30(2), 124-129. doi: 10.1093/ajh/hpw135
- [6] Czernobilsky, B. (2015). *Endometriosis*. In H. Fox (Ed.). *Obstetrical and Gynecological Pathology* (p. 763-777). New York: Churchill Livingstone.
- [7] Eagan, S. M. (2019). Menstrual Suppression for Military Women. Barriers to Care in the United States. *Obstet Gynecol.*, 134(1), 72-6. doi: 10.1097/AOG.00000000000003318
- [8] Gangloff, A., Bergeron, J., Lemieux, I., & Despres, J. P. (2016). Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 19(6), 464-70. doi: 10.1097/MCO.0000000000000315
- [9] GrassrootsHealth, A public Health Promotion Organization. www.grassrootshealth.net
- [10] Harris, T. G., Miller, L., & Ulasingam, S. L. (2009). Depot-medroxyprogesterone acetate and combined oral contraceptive used and cervical neoplasia among women with oncogenic human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol.*, 489(1), 481-489.
- [11] Holick, M. F. (2018). The D-Lightful Vitamin D for Good Health. Canadian Society of Experts. *The Vitamin D Society*. <https://www.vitamindsociety.org/>
- [12] Kaptain, S., Bloom, L., & Weir, M. M. (2002). Hormonal effects of depo-provera in cervical smears. *Cancer*, 96(2), 74-82. doi: 10.1002/cncr.10476
- [13] Ministry of Health of Ukraine. (2018). Клінічний протокол по веденню пацієнток з аномальними матковими кровотечами, імплемнтований згідно Наказу МОЗ України від 13.04.2016 р. № 353 [The clinical protocol for the management of patients with abnormal uterine bleeding is implemented in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 353 dated 04/13/2016].
- [14] Munro, M. G., Critchley, H. O., & Fraser, I. S. (2018). The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143(3), 393-408.
- [15] Naftalin, J., & Jurkovic, D. (2019). The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 34(1), 1-11. doi: 10.1002/uog.6432/
- [16] Nelson, A. L., & Ritchie, J. J. (2019). Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(1), 97, e1-97.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.04.023
- [17] Rafique, N., & Al-Sheikh, M. H. (2018). Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. *Saudi medical journal*, 39(1), 67-73. doi: 10.15537/smj.2018.1.21438
- [18] Ralph, C. R., Lehman, M. N., Goodman, R. L., & Tilbrook, A. J. (2016). Impact of psychosocial stress on gonadotrophins and sexual behaviour in females: role for cortisol? *Reproduction*, 152(1), R1-R14. doi: 10.1530/REP-15-0604
- [19] Rodriguez, M. B., Lethaby, A., Low, C., & Cameron, I. T. (2019). Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst.*, 8(8), CD001016. doi: 10.1002/14651858.CD001016.pub3
- [20] Santoro, N., Filicori, M., & Crowley, W. F. (1986). Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Jr Endor Rev.*, 7(1), 11. doi: 10.1210/edrv-7-1-11
- [21] Savona-Ventura, C., Mahmood, T., Mukhopadhyay, S., Martins, N., Louwen, F., & Tarlatzis, B. (2022). The consequences of armed conflict on the health of women and newborn and sexual reproductive health - A position statement by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 274, 80-82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.05.015
- [22] Schliep, K. C., Mumford, S. L., Vladutiu, C. J., Ahrens, K. A., Perkins, N. J., Sjaarda, L. A., & Schisterman, E. F. (2020). Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 26(2), 177-184. doi: 10.1097/EDE.0000000000000238
- [23] Shufelt, C. L., Torbati, T., & Dutra, E. (2017). Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Seminars in reproductive medicine*, 35(3), 256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581
- [24] Trivedi, N., Chauhan, N., & Vaidya, V. (2016). Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. *Gynecol Endocrinol.*, 32(8), 667-671. doi: 10.3109/09513590.2016.1152238
- [25] Vessey, M., & Yeates, D. (2017). Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception*, 76(6), 418-424. DOI: 10.1016/j.contraception.2007.08.011
- [26] Vigil, P., Melendez, J., Soto, H., Petkovic, G., Bernal, Y. A., & Molina, S. (2022). Chronic Stress and Ovulatory Dysfunction: Implications in Times of COVID-19. *Front Glob Womens Health*, 3, 866104. doi: 10.3389/fgwh.2022.866104
- [27] Vormann, J. (2016). Magnesium: Nutrition and Homeostasis. *AIMS Public Health*, 3(2), 329-340. doi: 10.3934/publichealth.2016.2.329

THE IMPACT OF TODAY'S CHRONIC STRESS ON A WOMAN'S MENSTRUAL FUNCTION

Lovkina O. L., Masibroda N. G., Muntyan O. A., Klivak V. V, Vozniuk A. V.

Annotation. *The article presents a review of the scientific literature on the problem of menstrual dysfunction under the influence of chronic stress. The war has caused the most severe stress for the Ukrainian population in recent months. Women have faced increased workloads, stressful situations, and poor nutrition and hygiene. The combination of all these factors has affected women's health, especially their reproductive system. Since the beginning of the war, 53.4% of women have noticed changes in their normal menstrual cycle. They reported moderate to heavy bleeding associated with pain, irregular cycles, feeling weak and fatigue, which is a sign of abnormal uterine bleeding (AUB). The regulation of the menstrual cycle is a multi-stage "cascade", the upper level of which is the cerebral cortex and structures of the limbic system (hippocampus, amygdala). Neuropeptides (dopamine, norepinephrine, serotonin, and kisspeptin) and the hormone melatonin are central to this process. Stressful situations directly affect the synthesis and use of neurotransmitters and hormones, disrupting the most important link in the regulation of the menstrual cycle. During the war, many women faced threats to their lives and health, which led to psycho-emotional distress that negatively affected many aspects of reproductive health. The purpose of our work was to search, systematize and analyze relevant scientific sources and view online conferences and webinars on menstrual disorders under the influence of chronic stress. We conducted a systematic review and an analysis of the relevant literature and video materials over the past year. We used PubMed and Google Scholar to search for data. Search words "stress", "menstrual cycle", "war", and "abnormal uterine bleeding" were used to query data. Analysis of the collected data suggests that the problem of menstrual disorders is very relevant today because most women today are affected by chronic stress.*

Keywords: *menstrual disorders, stress, abnormal uterine bleeding.*

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-27

УДК: 616.594.14:572.087

ЧИ ІСНУЄ ЗВ'ЯЗОК МІЖ АЛОПЕЦІЄЮ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ? СУЧАСНИЙ НАУКОВИЙ ПОГЛЯД

Шакатіра М. А. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: mohammedshakhatren00@gmail.com

Статтю отримано 29 березня 2023 р.; прийнято до друку 01 травня 2023 р.

Анотація. Алопеція є широко поширеним захворюванням, що вражає різні верстви населення за віком, статтю, соціально-економічним становищем і викликає патологічне випадіння волосся на тілі людини. Насамперед привертає увагу випадіння волоссяних фолікулів на голові, що викликає значний психологічний дискомфорт у таких пацієнтів. Складний патогенез, високі витрати на лікування та відсутність етіотропного лікування вимагають ґрунтовного наукового огляду з проблеми цієї патології. Одним з перспективних, але недооцінених напрямків є антропометричний, що передбачає дослідження зросту, ваги, окружностей та інших параметрів тіла людини. Мета дослідження - провести огляд літературних джерел за період 2013-2023 років, що стосується антропометричних показників людини та алопеції з використанням критеріїв включення і виключення до аналізу публікацій. З урахуванням критеріїв включення в огляд проведено аналіз 33 літературних джерел. Результат узагальнення цих досліджень показує, що для багатьох захворювань шкіри та її придатків ідентифіковано антропометричні показники, які дозволяють формувати групи ризику виникнення чи тяжкості перебігу захворювання. Результати аналізу вибірок пацієнтів з тією чи іншою формою алопеції засвідчують, що для цього захворювання характерні виражені прояви статтєвого диморфізму щодо антропометричних показників, а найбільш часто кореляції стосуються таких індикаторів, як вага, індекс маси тіла та окружність талії. Отже, проведений аналіз літературних джерел доводить, що існує необхідність у проведенні антропометричного дослідження представників української національності, що страждають на алопецію різного генезу, з метою подальшої ідентифікації показників, які можуть бути застосовані для прогнозування ризику виникнення та перебігу цього захворювання. У ході проведення дослідження необхідно зосередити особливу увагу на формуванні однорідної вибірки за найбільш ключовими показниками, зокрема за віком, статтю, супутніми захворюваннями, видом алопеції тощо. Надалі заплановане виконання клінічного дослідження на вибірці осіб - жителів Подільського регіону України, що страждають на алопецію.

Ключові слова: алопеція, антропометрія, придатки шкіри, захворювання волосся, ожиріння.

Вступ

Шкірний покрив людини є складною і комплексною структурою, що наразі більшість дослідників розглядає як окремий орган людини. Він забезпечує виконання цілої низки функцій: терморегульовальна, імунологічна, захисна, рецепторна, дихальна, видільна, абсорбційна, пігментоутворювальна тощо [31].

Складовими частинами шкіри є придатки шкіри, до яких належать такі утворення: нігті, волосся, потові, сальні та молочні залози. Усі вони так чи інакше беруть участь у виконанні вищезазначених функцій [5, 31].

Особливої уваги заслуговує такий похідний шкіри, як волосся. Воно покриває голову, тулуб та кінцівки людини за невеликими винятками, як-от губи, долонна поверхня рук, підошовна поверхня стоп та деякі ділянки зовнішніх статтєвих органів. Волосся має як епідермальне, так і мезенхімальне походження та складається з волоссяного стрижня і фолікула [5]. Процес формування волосся під час внутрішньоутробного розвитку має чітку послідовність: спочатку відбувається формування так званого волоссяного плакода. Надалі плакод перетворюється у волоссяний кілочок. Кінцевою фазою розвитку волосся є перетворення волоссяного кілочка у волоссяний фолікул [23]. Морфогенез волоссяного фолікула є складним процесом, що охоплює взаємодію відразу кількох сигнальних шляхів між епітеліальними та мезенхімальними

клітинами, а саме: Wnt, Shh, Notch, BMP та інших [26].

Відповідно до особливостей будови волосся поділяють на кілька різновидів: пушкове волосся (дрібне і непігментоване), щетинкове волосся (довге і пігментоване) та довге волосся (також довге і пігментоване). Щетинкове волосся, як і пушкове, на відміну від довгого типу волосся, є андроген незалежним [5]. Так само як інші органи та тканини людини, волосся зазнає вікових змін, що полягають у зменшенні кількості меланоцитів у волоссяних фолікулах (посивіння) та ушкодженні стрижня і кореня волосся [18].

Одним з найбільш поширених захворювань волосся є алопеція. Цей термін описує патологічне випадіння волосся. Всього на планеті на це захворювання страждає близько 2% осіб. Існує багато причин виникнення алопеції, вони різняться залежно від її типу [28].

На сьогодні в більшості літератури зазначено такі різновиди алопеції: дифузна алопеція, вогнищева алопеція, тотальна алопеція, андрогенна алопеція та рубцева алопеція. Також виділяють так звані "малюнки" випадіння волосся на голові. Найбільш поширеними типами є тип Гамільтона (здебільшого на бокових ділянках голови), тип Людвіга (здебільшого на верхній ділянці голови) та тип "новорічної ялинки" (здебільшого на фронтальних ділянках зі збереженням в центральних ділян-

ках) [11, 16]. Водночас новітній підхід до класифікації алопеції передбачає її поділ на андрогенну алопецію (виникає внаслідок гормонального дисбалансу), рубцеву алопецію (травматичного ґенезу) та вогнищеву алопецію (автоімунний компонент) [11, 30]. Така класифікація більш доречна з погляду патофізіології та патогенезу захворювання. Окрім того, також існують деякі інші чинники, що відіграють не останню роль в патогенезі виникнення та перебігу алопеції [11].

Так, одним з таких компонентів може бути дефіцит вітамінів та мікроелементів, зокрема вітамінів D, B12, заліза та цинку [3].

Ще одним з недооцінених чинників є стан мікробіоти шкіри, до якої входять грибки, віруси, бактерії та паразити. Дисбаланс співвідношення чи наявність деяких з них може спричиняти мікрозапалення волосяних фолікулів, що зі свого боку є одним з пускових механізмів виникнення алопеції [20].

Це дає підстави стверджувати, що алопеція є складним захворюванням в аспекті патофізіології та патогенезу і вимагає комплексного, всебічного розгляду. Одним з найменш досліджених підходів до вивчення алопеції є антропометричний метод, що полягає в аналізі різних розмірних показників тіла людини.

Цей метод вже добре зарекомендував себе при дослідженні шкіри в цілому, її зв'язку з іншими системами тіла людини та інших шкірних захворювань, що робить перспективним виконання подальшого клінічного дослідження за участі пацієнтів, що страждають на алопецію, з наступним антропометричним дослідженням [1, 15, 27, 29]. Проте перш ніж приступити до клінічного етапу, необхідно провести аналіз сучасних літературних джерел, що так чи інакше стосуються окресленої тематики.

Мета роботи - провести аналіз сучасних наукових джерел щодо ролі конституціональних особливостей будови тіла у виникненні та перебігу різних видів алопеції.

Матеріали та методи

Проведено аналіз наукометричних джерел з баз даних Web of Science та Scopus, що опубліковані не більше 10 років тому, з використанням таких ключових слів: андрогенна алопеція, рубцева алопеція, вогнищева алопеція, тотальна алопеція, дифузна алопеція, захворювання придатків шкіри, вага тіла, зріст тіла, індекс маси тіла, статевий диморфізм, вікові особливості, ожиріння. Критерії включення до огляду: репрезентативна вибірка з чітко окресленими її параметрами, наявність статистичної обробки даних. Всього за ключовими словами підбрано 150 статей, після застосування критеріїв виключення залишено 33 статті.

Результати. Обговорення

Насамперед варто звернути увагу на роботи, присвячені вивченню взаємозалежностей антропометричних показників та різних шкірних захворювань людини. Одним з таких прикладів є псоріаз. При побудові дискримі-

нантних моделей виникнення псоріазу в чоловіків дослідники виявили, що до їхнього складу найбільш часто входять такі показники, як товщина шкірно-жирових складок, діаметри тіла та жировий компонент маси тіла. Якщо ж брати до уваги соматотип тіла, то у представників мезоморфного типу найбільш часто це товщина шкірно-жирових складок, площа поверхні тіла та діаметри тіла, у ендоморфного типу - висота пальцевої антропометричної точки, діаметри тіла та товщина шкірно-жирових складок на стегні [1].

Метааналіз 30 робіт, у яких досліджено зв'язки антропометричних показників і ризику виникнення atopічного дерматиту, показав, що особи з підвищеною вагою (як дорослі так і діти) або з ожирінням мають більші ризики виникнення цього захворювання, ніж особи з нормальною вагою. Також встановлено, що такі зв'язки є сильнішими у представників Азії та Північної Америки порівняно з населенням Європи [33].

Схожі результати представлені корейськими дослідниками, які виявили U-подібну тенденцію щодо поширеності atopічного дерматиту для показників індексу маси тіла, окружності талії та відсотка загального жиру в організмі. Особливо вираженою була така тенденція серед представниць жіночої статі. Так, жінки з індексом маси тіла ≥ 25 кг/м², окружністю талії ≥ 80 см і квартилем Q4 відсотка загального жиру в організмі мали найбільшу поширеність atopічного дерматиту, що становило OR 3,29 (95% довірчий інтервал, 1,71-3,55) [19].

Метааналіз 45 досліджень, що сумарно охопив понад 90 тисяч осіб, виявив зв'язок між наявністю ожиріння в дитячому віці та подальшим виникненням atopічного дерматиту [2].

Значна кількість робіт висвітлює зв'язок антропометричних показників з ризиком виникнення акне. В осіб із цим захворюванням виявлено підвищені показники окружності талії, рівня тригліцеридів та ліпопротеїдів високої щільності ($p < 0,05$) [7]. I. Podder та співав. [24] встановили, що в осіб з акне значно відрізнялися показники індексу маси тіла, тригліцеридів, систолічного артеріального тиску, рівня цукру в крові натще, ліпопротеїнів високої щільності порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$). Достовірну кореляцію з тяжкістю перебігу акне мали такі показники: рівень цукру в крові натще, систолічний артеріальний тиск та ліпопротеїни високої щільності.

Водночас Biagi et al. [4] під час аналізу як антропометричних, так і лабораторних даних, не виявили статистично достовірної різниці щодо показників індексу маси тіла, окружності живота, рівнями AST, ALT, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, ліпопротеїдів високої і низької щільності. Єдиний зв'язок зафіксовано щодо рівня тригліцеридів.

Значно більші значення м'язової маси тіла, кісткової маси тіла та компонента мезоморфного соматотипу і менші значення жирової маси тіла та ендоморфного компонента соматотипу виявлено в осіб, що страждають на акне, порівняно зі здоровими особами [14].

Встановлено, що серед пацієнтів з акне достовірно частіше зустрічається резистентність до інсуліну та метаболічного синдрому ($p=0,03$ і $p=0,09$ відповідно). Водночас залежностей щодо цих параметрів і тяжкості перебігу акне дослідниками не було виявлено [21].

Аналіз антропометричних показників засвідчує, що до дискримінантних моделей, які дозволяють спрогнозувати можливості виникнення та особливості перебігу різних форм екземи у чоловіків в усіх випадках, найбільш часто входять товщина шкірно-жирових складок та діаметри тіла [29].

У меншій кількості представлені в наукометричних базах роботи щодо вивчення антропометричних показників та їхніх взаємозалежностей з ризиком виникнення, тяжкості чи типом перебігу алопеції. Проте дані, отримані навіть при аналізі цих робіт, дозволяють передбачити можливу перспективність застосування такого підходу в практичній діяльності медичних працівників.

Пакистанські дослідники обстежили 246 осіб з різними стадіями андрогенної алопеції та провели обчислення індексу маси тіла. Серед більшості обстежуваних, а саме у 62,60 % осіб, індекс маси тіла складав більше 30 [17].

У дослідженні за участі 85 осіб з андрогенною алопецією та 85 здорових осіб встановлено, що у перших достовірно частіше зустрічається метаболічний синдром ($p<0,001$), вищі рівні систолічного артеріального тиску ($p<0,001$), діастолічного артеріального тиску ($p<0,001$), тригліцеридів ($p<0,001$) та значно нижчі рівні ліпопротеїнів високої щільності ($p<0,001$). Жодних взаємозв'язків щодо ступеня тяжкості алопеції та зазначених вище показників виявлено не було [6].

Схожі результати отримали N. D. Chaudhari et al. [8] на вибірці у 100 осіб. Також встановлено достовірну більшу частоту метаболічного синдрому в осіб з андрогенною алопецією ($p<0,001$), вищі показники діастолічного артеріального тиску ($p=0,007$), рівня тригліцеридів у сироватці крові ($p=0,0011$), а також більші значення окружності талії ($p<0,0001$). Аналогічно також виявлено зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності ($p=0,0042$) порівняно зі здоровими особами.

При обстеженні 189 чоловіків з різними ступенями тяжкості перебігу алопеції дослідники виявили, що пацієнти з тяжким перебігом мають вищі показники індексу маси тіла ($p=0,01$). Ризик виникнення тяжкої форми алопеції вищий у пацієнтів з індексом маси тіла більше 24 [32].

Метааналіз 19 статей, що сумарно зібрав більше 2500 обстежуваних, показав, що особи з метаболічним синдромом мають більші шанси виникнення андрогенної алопеції порівняно зі здоровими особами - 3,46 (95 % ДІ

2,38-5,05; $p<0,001$). Зокрема, у пацієнтів спостерігали патологічні значення окружності талії, індексу маси тіла, рівня глюкози та ліпідів, артеріального тиску [25].

Також виявлено, що пацієнти з андрогенною алопецією мають нижчі значення індексу маси тіла ($p=0,012$) та співвідношення об'єму талії до стегон ($p=0,002$) порівняно зі здоровими особами з групи контролю, а особи з тяжким перебігом захворювання мають вищі значення як систолічного, так і діастолічного тиску порівняно з особами, що мають легкий перебіг алопеції ($p<0,001$) [9].

Водночас поєднання високого індексу маси тіла (більше 25) з курінням підвищує ризик виникнення андрогенної алопеції помірного чи важкого ступеня перебігу в 6 разів (OR: 6,72; 95 % ДІ: 2,57-17,6). При застосуванні багатofакторної моделі статистично значущими показниками також були вік і стать обстежуваних [10].

Пацієнти з андрогенною алопецією мають абдомінальний тип ожиріння, гіпертонічну хворобу та знижений рівень ліпопротеїнів високої щільності порівняно зі здоровими особами. Метаболічний синдром визначено як такий, що має виражений зв'язок з алопецією ($p=0,021$) [13].

Однак зустрічаються дослідження, результати яких не можуть підтвердити взаємозв'язок метаболічного синдрому з ризиком виникнення чи тяжкістю перебігу андрогенної алопеції. Аналізуючи показники чоловіків, що мають різні стадії андрогенної алопеції, S. O. Gok et al. [12] не виявили жодного зв'язку з метаболічним синдромом ($p=0,135$), але виявили значно вищі показники систолічного артеріального тиску в осіб з цією патологією.

У турецьких чоловіків, окрім виявлення більших значень індексу маси тіла у пацієнтів з андрогенною алопецією, також виявлено значно нижчі значення рівнів цинку та міді у волоссі порівняно зі здоровими особами ($p<0,05$), причому рівні цих елементів у сечі в представників обох груп не відрізнялися [22].

Висновки та перспективи подальших розробок

Проведений огляд літературних джерел засвідчує високу зацікавленість науковців темою дослідження захворювань шкіри та її придатків, зокрема алопеції, а також її зв'язку з антропометричними показниками. Найбільш широко в публікаціях представлені дані щодо знайдених кореляцій, які стосуються окружності талії, ваги тіла та індексу маси тіла.

Отримані результати аналітичного огляду доводять необхідність проведення подальшого клінічного дослідження з вивчення особливостей антропометричних показників у осіб, хворих на алопецію, в межах української популяції.

Список посилань - References

[1] Abdel-Rahman, A. Q. O. B., Dmytrenko, S. V., Kyrychenko, V. I., Datsenko, G. V., & Gunas, V. I. (2021). Discriminant models of the possibility of occurrence and course of psoriasis in men of the general group and different somatotypes depending on

the characteristics of anthropo-somatotypological indicators. *Reports of Morphology*, 27(3), 67-72. doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(3)-10

[2] Ali, Z., Suppli Ulrik, C., Agner, T., & Thomsen, S. F. (2018). Is

- atopic dermatitis associated with obesity? A systematic review of observational studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(8), 1246-1255. doi: 10.1111/jdv.14879
- [3] Almohanna, H. M., Ahmed, A. A., Tsatalis, J. P., & Tosti, A. (2019). The role of vitamins and minerals in hair loss: a review. *Dermatology and therapy*, 9(1), 51-70. doi: 10.1007/s13555-018-0278-6
- [4] Biagi, L. G., Sanudo, A., & Bagatin, E. (2019). Severe acne and metabolic syndrome: a possible correlation. *Dermatology*, 235(6), 456-462. doi: 10.1159/000501986
- [5] Buffoli, B., Rinaldi, F., Labanca, M., Sorbellini, E., Trink, A., Guanziroli, E., ... & Rodella, L. F. (2014). The human hair: from anatomy to physiology. *International journal of dermatology*, 53(3), 331-341. doi: 10.1111/ijd.12362
- [6] Chakrabarty, S., Hariharan, R., Gowda, D. G., & Suresh, H. (2014). Association of premature androgenetic alopecia and metabolic syndrome in a young Indian population. *International journal of trichology*, 6(2), 50-53. doi: 10.4103/0974-7753.138586
- [7] Chandak, S., Singh, A., Madke, B., Jawade, S., & Khandelwal, R. (2022). Acne Vulgaris and Metabolic Syndrome: A Possible Association. *Cureus*, 14(5), e24750. doi: 10.7759/cureus.24750
- [8] Chaudhari, N. D., Poulkar, C. B., Khatu, S. S., Khandait, G. H., Bagane, R. M., Patokar, A. S., ... & Pathade, S. S. (2022). The prevalence of metabolic syndrome in male patients of early onset androgenic alopecia compared to age matched controls. *International Journal of Research*, 8(1), 1-5. doi: 10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20214824
- [9] Danesh-Shakiba, M., Poorolajal, J., & Alirezaei, P. (2020). Androgenetic alopecia: relationship to anthropometric indices, blood pressure and life-style habits. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 13, 137-143. doi: 10.2147/CCID.S231940
- [10] Fortes, C., Mastroeni, S., Mannooranparampil, T. J., & Ribuffo, M. (2017). The combination of overweight and smoking increases the severity of androgenetic alopecia. *International journal of dermatology*, 56(8), 862-867. doi: 10.1111/ijd.13652
- [11] Fukuyama, M., Ito, T., & Ohyama, M. (2022). Alopecia areata: Current understanding of the pathophysiology and update on therapeutic approaches, featuring the Japanese Dermatological Association guidelines. *The Journal of dermatology*, 49(1), 19-36. doi: 10.1111/1346-8138.16207
- [12] Gok, S. O., Belli, A. A., & Dervis, E. (2015). Is There Really Relationship between Androgenetic Alopecia and Metabolic Syndrome?. *Dermatology Research and Practice*, 2015, 980310. doi: 10.1155/2015/980310
- [13] Gopinath, H., & Upadya, G. M. (2016). Metabolic syndrome in androgenic alopecia. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 82, 404-408. doi: 10.4103/0378-6323.174421
- [14] Gunas, I., Majewski, O., & Makarchuk, I. (2016). Features of somatotype and body weight component composition in patients with acne: boys and girls of Podillya region of Ukraine. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 29(2), 97-100. doi:10.1515/cipms-2016-0020
- [15] Gunas, V. I., Mishalov, V. D., Serebrennikova, O. A., Klimas, L. A., & Shayuk, A. V. (2018). Palmar dermatoglyphics of modern Ukrainians: regional trends. *Biomedical and biosocial anthropology*, (31), 11-17. doi: 10.31393/bba31-2018-02
- [16] Gupta, M., & Mysore, V. (2016). Classifications of patterned hair loss: a review. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, 9(1), 3-12. doi: 10.4103/0974-2077.178536
- [17] Kamal, A., & Raja, J. F. (2021). Relationship of androgenic alopecia with higher BMI in Pakistan: A cross sectional study. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, 31(1), 28-32.
- [18] Karim, P. L., & Aryani, I. A. (2021). Anatomy and histologic of intrinsic aging skin. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*, 5(11), 1065-1077. doi: 10.32539/bsm.v5i11.417
- [19] Lee, J. H., Do Han, K., mi Jung, H., Youn, Y. H., Lee, J. Y., Park, Y. G., ... & Park, Y. M. (2016). Association between obesity, abdominal obesity, and adiposity and the prevalence of atopic dermatitis in young Korean adults: the Korea national health and nutrition examination survey 2008-2010. *Allergy, asthma & immunology research*, 8(2), 107-114. doi: 10.4168/aaair.2016.8.2.107
- [20] Migacz-Gruszka, K., Branicki, W., Obtulowicz, A., Pirowska, M., Gruszka, K., & Wojas-Pelc, A. (2019). What's new in the pathophysiology of alopecia areata? the possible contribution of skin and gut microbiome in the pathogenesis of alopecia: Big opportunities, big challenges, and novel perspectives. *International Journal of Trichology*, 11(5), 185-188. doi: 10.4103/ijt.ijt_76_19
- [21] Nagpal, M., De, D., Handa, S., Pal, A., & Sachdeva, N. (2016). Insulin resistance and metabolic syndrome in young men with acne. *JAMA dermatology*, 152(4), 399-404. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4499
- [22] Ozturk, P., Kurutas, E., Ataseven, A., Dokur, N., Gumusalan, Y., Gorur, A., ... & Inaloz, S. (2014). BMI and levels of zinc, copper in hair, serum and urine of Turkish male patients with androgenetic alopecia. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(3), 266-270. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.03.003
- [23] Park, A. M., Khan, S., & Rawnsley, J. (2018). Hair biology: growth and pigmentation. *Facial Plastic Surgery Clinics*, 26(4), 415-424. doi: 10.1016/j.fsc.2018.06.003
- [24] Podder, I., Agarwal, K., & Anurag, A. (2021). Metabolic status, obesity, and quality of life in patients with acne vulgaris: a cross-sectional case-control study. *Indian Journal of Dermatology*, 66(2), 223. doi: 10.4103/ijt.IJD_321_20
- [25] Qiu, Y., Zhou, X., Fu, S., Luo, S., & Li, Y. (2022). Systematic review and meta-analysis of the association between metabolic syndrome and androgenetic alopecia. *Acta Dermato-Venereologica*, 102, adv00645. doi: 10.2340/actadv.101.1012
- [26] Rishikaysh, P., Dev, K., Diaz, D., Qureshi, W. M. S., Filip, S., & Mokry, J. (2014). Signaling involved in hair follicle morphogenesis and development. *International journal of molecular sciences*, 15(1), 1647-1670. doi: 10.3390/ijms15011647
- [27] Serebrennikova, O. A., Gunas, V. I., Klimas, L. A., Ocheretna, N. P., & Shayuk, A. V. (2019). Predictive assessment of the association of dermatoglyphic indicators with indicators of personality traits, established by factor analysis. *Reports of Morphology*, 25(1), 12-18. doi: 10.31393/morphology-journal-2019-25(1)-02
- [28] Trueb, R. M., & Dias, M. F. R. G. (2018). Alopecia areata: a comprehensive review of pathogenesis and management. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 54, 68-87. doi: 10.1007/s12016-017-8620-9
- [29] Vadzyuk, S. N., Shkolnikov, V. S., Prokopenko, S. V., & Gunas, I. V. (2022). Discriminant models of possibilities occurrence and features of the course of different forms of eczema in men depending on the characteristics of anthropometric indicators. *Reports of Morphology*, 28(1), 11-16. doi: 10.31393/morphology-journal-2022-28(1)-02
- [30] Wambier, C. G., & King, B. A. (2019). Rethinking the classification of alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(2), e45. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.059
- [31] Yadav, N., Parveen, S., Chakravarty, S., & Banerjee, M. (2019). Skin anatomy and morphology. *Skin Aging & Cancer: Ambient UV-R Exposure*, 1-10. doi: 10.1007/978-981-13-2541-0_1
- [32] Yang, C. C., Hsieh, F. N., Lin, L. Y., Hsu, C. K., Sheu, H. M., &

Chen, W. (2014). Higher body mass index is associated with greater severity of alopecia in men with male-pattern androgenetic alopecia in Taiwan: a cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 297-302. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.036

[33] Zhang, A., & Silverberg, J. I. (2015). Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(4), 606-616. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.013

IS THERE A RELATIONSHIP BETWEEN ALOPECIA AND ANTHROPOMETRIC INDICATORS? MODERN SCIENTIFIC VIEW

Shakatira M. A. M.

Annotation. Alopecia is a widespread disease that affects different strata of the population by age, gender, socio-economic status and causes pathological hair loss on the human body. First of all, attention is drawn to the loss of hair follicles on the head, which causes significant psychological discomfort in these patients. Complex pathogenesis, high costs of treatment and lack of etiotropic treatment require a comprehensive review of this pathology. One of such promising, but underestimated directions is anthropometric, which involves the study of height, weight, circumferences and other parameters of the human body. The purpose of the study is to conduct a review of literary sources for the period 2013-2023, which is related to human anthropometric indicators and alopecia, using the inclusion and exclusion criteria for the analysis of publications. Taking into account the criteria for inclusion in the review, an analysis of 33 literary sources was carried out. The result of summarizing the research data shows that for many diseases of the skin and its appendages, anthropometric indicators have been identified, which allow forming risk groups of the occurrence or severity of the course of the disease. The results related to the analysis of samples of patients with one or another form of alopecia show that this disease is characterized by pronounced manifestations of sexual dimorphism in relation to anthropometric indicators, and most often correlations relate to such indicators as weight, body mass index, and waist circumference. Thus, the analysis of literary sources proves that there is a need to conduct an anthropometric study of representatives of the Ukrainian nationality suffering from alopecia of various genesis in order to further identify indicators that can be used to predict the risk of occurrence and course of this disease. During the research, it is necessary to pay special attention to the formation of a homogeneous sample according to the most key indicators, such as age, sex, concomitant diseases, type of alopecia, etc. In the future, it is planned to carry out a clinical study on a sample of people, residents of the Podillia region of Ukraine, suffering from alopecia.

Keywords: alopecia, anthropometry, skin appendages, hair diseases, obesity.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-28

УДК: 616.24-002.5-036.3

ЗНАЧЕННЯ ГЕНІВ TLR, ЗОКРЕМА TLR-2 І TLR-4, А ТАКОЖ ЇХНІХ ПОЛІМОРФІЗМІВ У СПРИЙНЯТЛИВОСТІ Й РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ЙОГО ПЕРЕБІГУ

Пликанчук О. В.¹, Музичук О. М.¹, Тхоровський М. А.¹, Незгода О. П.¹, Клименко Т. І.²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),
²КНП “Вінницький обласний фтизіо-пульмонологічний центр” (Вінницька обл., с. Бохоники, Україна, 23233)

Відповідальний за листування:
e-mail: plikanchuko@gmail.com

Статтю отримано 14 березня 2023 р.; прийнято до друку 18 лютого 2023 р.

Анотація. Пандемія туберкульозу є глобальною проблемою сучасної медицини і важливим завданням, над вирішенням якого працюють тисячі науковців з усього світу. Беручи до уваги той факт, що існують національні та міжнародні програми боротьби з туберкульозом, нозологія стійко залишається другою інфекційною причиною смерті у світі після COVID-19. Так, тільки за 2021 рік від цієї тяжкої інфекційної недуги померло 1,6 мільйона людей, що засвідчує офіційна статистика ВООЗ. Резистентність, сприйнятливості і перебіг патології більшою мірою залежать не лише від факторів навколишнього середовища та морфофункціональних особливостей збудника, а й від власного генотипу хворого, що спонукало нас проаналізувати вплив генів TLR та їхніх поліморфізмів на зазначені вище характеристики. Згідно з поставленою метою, ми опрацювали відому на сьогодні інформацію про гени сімейства TLR, а також їхні поліморфізми, користуючись основними базами даних. Toll-подібні рецептори (TLR) беруть участь у розпізнаванні асоційованих з *Mycobacterium tuberculosis* молекулярних патернів, що надалі ініціює імунну відповідь господаря. Тому будь-який збій в каскаді вищезгаданого шляху проявлятиметься у змінах перебігу туберкульозу, а також резистентності та сприйнятливості до нього. Багато даних свідчать про схильність до нозології за наявності генних поліморфізмів TLR, а значна кількість дослідників згадує про важкий перебіг хвороби в пацієнтів з мутантними генотипами. Саме розуміння патофізіологічних механізмів на рівні рецепторів та сигнальних шляхів унаслідок впливу генетичних мутацій дасть нам змогу досконаліше боротися з недугою. Результати нашого огляду зорієнтовані на допомогу в тактиці ведення хворих з туберкульозом і своєчасному виявленні нозології, на розробку сучасних методів профілактики.

Ключові слова: туберкульоз (ТБ), Toll-like receptors, TLR-2, TLR-4, метааналіз, *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), поліморфізм.

Вступ

Туберкульоз продовжує залишатися однією з основних проблем сучасної медицини, над вирішенням якої працює увесь світ. Так, важливим завданням сфери охорони здоров'я є припинення епідемії туберкульозу, про що свідчать цілі United Nations Sustainable Development Goals (SDGs) [7]. Основним збудником патології є *Mycobacterium tuberculosis*, зараження якою відбувається повітряно-крапельним, аліментарним та контактним шляхами. Офіційна статистика ВООЗ невтішна, тільки за 2021 рік у світі на туберкульоз захворіли 10,6 мільйона осіб: 6 мільйонів чоловіків, 3,4 мільйона жінок та 1,2 мільйона дітей [34]. Усе більше дослідників повідомляють про безсимптомний характер перебігу патології, що значно ускладнює її діагностику [27]. Відзначається й варіабельність симптомів залежно від умов навколишнього середовища, а також від морфофункціональних особливостей самого збудника [3]. Важливим є те, що попри негенетичні фактори значну роль відіграє й вплив генетики, а поєднання цих чинників формує різноманітні, а іноді й нові фенотипічні прояви туберкульозу [20].

Найпоширенішими туберкульоз-асоційованими генами-кандидатами є члени сімейства Toll-like receptors (TLR): TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-6, TLR-9, TLR-10, TIRAP

[6, 29]. Експресія рецепторних комплексів цих генів протікає в цитоплазмі імункомпетентних клітин, з наступним їх транспортом на мембрани моноцитів, макрофагів і лімфоцитів [16].

Орієнтація подальших досліджень на генетичні аспекти туберкульозу дасть людству змогу розробити сучасні шляхи встановлення антимикобактеріального імунітету та покращення тактики терапії і профілактики хвороби [25].

Тому мета нашої оглядової роботи полягала в тому, щоб проаналізувати та опрацювати якомога більше відповідної інформації про гени сімейства Toll-like receptors та їхніх поліморфізмів, включаючи їхню важливість і механізми впливу на резистентність, сприйнятливості та перебіг туберкульозу. І, відповідно, інтерпретувати отримані дані для модифікації підходів ведення хворих з туберкульозом, а також методів профілактики і ранньої діагностики цієї недуги, опираючись на генетичні знання.

Матеріали та методи

Ми провели компаративний аналіз та огляд літератури включно до січня 2023 року згідно з рекомендаціями PRISMA [21]. Усі джерела інформації відбирали за

чіткими критеріями включення і виключення, вони підлягали порівняльному аналізу за заздалегідь розробленим планом дослідження.

Критерії включення

Основними моделями дослідження, які якнайкраще відповідали критеріям подальшого огляду та дослідження, були:

- Дослідження, у яких учасників розподіляли на контрольні та експериментальні групи з мінімальною кількістю > 10 осіб;
- Систематичні огляди та метааналізи;
- Дослідження, проведені для підтвердження або спростування можливих механізмів сприйнятливості, резистентності та характеру перебігу туберкульозу, асоційованого із генами сімейства Toll-like receptors та їхніми поліморфізмами;
- Наукові публікації з вивчення патофізіологічних ланок та генних механізмів сприйнятливості та резистентності до туберкульозу.

Критерії виключення

Виключенню із наукового аналізу підлягали публікації із сумнівними результатами, рекламні публікації, а також особисті думки авторів щодо можливих механізмів сприйнятливості, резистентності та характеру перебігу туберкульозу, асоційованого із генами сімейства Toll-like receptors та їхніми поліморфізмами, без жодного наукового підґрунтя.

Ми опрацювали та дослідили 36 повнотекстових версій публікацій у наукометричних базах: PubMed, Google Scholar, GeneCards.

Результати. Обговорення

Однією з основних ланок взаємодії інфекційних агентів з організмом господаря є їхній контакт із Toll-подібними рецепторами (TLR). Сімейство цих рецепторних комплексів активно експресується на мембранах антигенпрезентуючих клітин хазяїна і являє собою pattern recognition receptors (PRRs). Тому саме TLR беруть участь у вирішенні подальшої долі патогенної інфекції [1, 2].

Сучасна генетика класифікує 11 структурно та функціонально різних Toll-подібних рецепторів, які, зі свого боку, поділяються на трансмембранні та внутрішньоклітинні. До трансмембранних належать: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 і TLR11, в той час як внутрішньоклітинні рецептори охоплюють: TLR3, TLR7, TLR8 і TLR9 [11, 23, 33]. Молекулярна структура рецепторів є винятково складною і становит комбінацію позаклітинного (LRR) та внутрішньоклітинного (TIR) доменів. Позаклітинний домен (leucine-rich repeats) є багаторазовим структурним повтором аліфатичної амінокислоти лейцину, а саме її L-ізомеру. Цей домен є відповідальним за біохімічне розпізнавання окремих молекулярних структур інфекційного агента з наступною інтерпретацією синтезованої інформації в сигнальні шляхи [17]. Внутрішньоклітинний домен (Toll-interleukin1) представ-

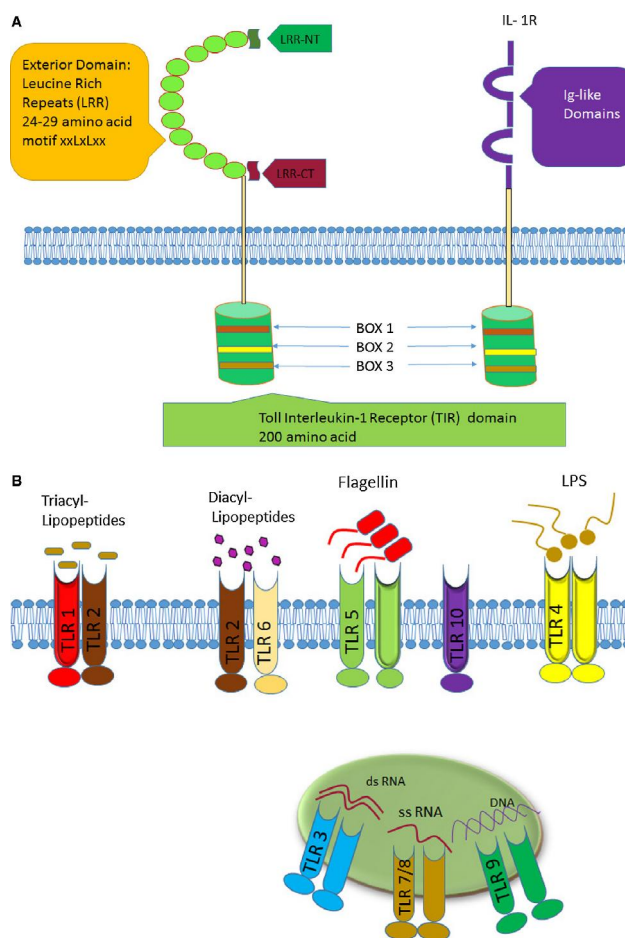


Рис. 1. Молекулярна будова рецепторів TLR. А. Структура та морфологія трансмембранного та внутрішньоклітинного доменів. В. Розпізнавання молекулярних структур від різних патогенів [22].

лений афінним комплексом прозапального цитокіна - інтерлейкіна 1 (IL-1) із TLR та відіграє важливу роль в становленні та перебігу запальних реакцій, дає сигнали про необхідність синтезу інших медіаторів запалення (рис 1) [15].

При потрапленні інфекційного агента в організм хазяїна, молекулярні структури, асоційовані з патогенами - pathogen associated molecular patterns (PAMPs), взаємодіють із рецепторами TLR, які трансдукують сигнал через внутрішньоклітинний домен TIR, для наступної активації цитокінів та інтерферонів з метою запуску імунної відповіді (рис. 2) [32].

За відповідним механізмом відбувається розпізнавання і Mbt-асоційованих молекулярних патернів, де первинний контакт відбувається з доменом LRR з наступною активацією імунної відповіді, опосередкованою TIR доменом [18]. Рецепторами, які взаємодіють із Mbt, є TLR-1, -2, -4, -6 і -9, серед яких TLR2 та TLR4 відігра-

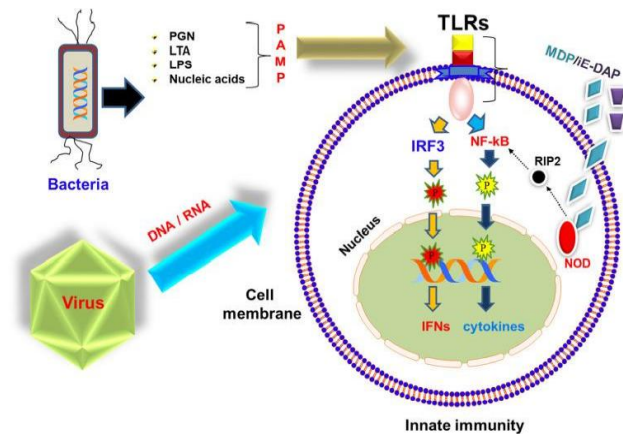


Рис. 2. Схематичне зображення молекулярного шляху вродженого імунітету рецептора TLR [32].

ють основну роль у процесах реорганізації патологічних механізмів [13, 28]. Гетеродимери, утворені при тісному афінному зв'язку TLR-2 із TLR-1 або TLR6, сприймають асоційовані з Mbt молекулярні патерни та активують імуноопосередковані клітини через адаптерні білки MyD88 і TIRAP [26]. Чимало генетичних досліджень, базованих на найпоширеніших поліморфізмах TLR, зокрема на TLR2 і TLR4, демонструють, що такі генні варіації мають вплив на вроджену імунну відповідь організму, на клінічну сприйнятливість та резистентність до ТБ, а також на перебіг самої хвороби [9, 14].

Так, M. Ven-Ali et al. (2004) аналізували геном, а саме поліморфізм TLR-2 Arg677Trp, у 333 здорових осіб і в 33 хворих на туберкульоз та виявили, що такий генотип має підвищену схильність до швидкого розвитку та ускладненого перебігу ТБ [4]. Схожими дослідженнями займалися британські вчені A. C. Ogus et al. (2004). Досліджуваним поліморфізмом став TLR-2 Arg753Gln, контрольна група складала 116 здорових осіб, а основна - 151 особу. У результаті мутантний ген був чітко асоційований з порушеннями в роботі рецепторів та підвищеним ризиком захворіти на ТБ [24].

Дослідження в азіатській популяції продемонструвало, що генний поліморфізм рецептора TLR-2 rs5743708 у гетерозиготній, гомозиготній, доміантній та рецесивній моделях стійко асоціювався із сприйнятливістю та відповідно зниженою резистентністю до ТБ [12].

Y. Zhang et al. (2013) досліджували мутантний поліморфізм G2258A TLR2, де в 753 положенні внутрішньоклітинного домену TIR виникає заміна амінокислоти аргініну на гліцин, з наступною експресією та модифікацією уже патологічного білка. У своєму метааналізі науковці демонструють, що поліморфізм G2258A TLR2 має зв'язок із ризиком розвитку ТБ в азіатській і європейській популяціях, а в уже хворих осіб цей генотип сприяє ускладненому перебігу ТБ [35].

Щоб зрозуміти на патофізіологічному рівні, яких же змін зазнають основні ланки імунної відповіді, M. B.

Drennan et al. (2004) порівнювали інфікованих мікобактеріями туберкульозу TLR-2-дефектних і нормальних мишей. Так, TLR-2-дефектні миші мали різко знижені рівні прозапальних цитокінів, TNF- α , IFN- γ та IL-12 порівняно з контрольною групою. Клінічно та фенотипічно такі дефекти проявлялися у вигляді зниження бактеріального кліренсу, ускладнення хронічної пневмонії та гранулематозного запалення [8]. Схожим питанням займалися I. Sugawara et al. (2003), які продемонстрували, що рівні цитокінів TNF- α , трансформуючого фактора росту- β , IL-1 β , синтази оксиду азоту та IL-2 були значно нижчими в досліджуваній, TLR-2-дефіцитній групі мишей. Отже, дослідники дійшли висновку, що ген TLR-2 відіграє важливу роль у розвитку імунної резистентності та сприйнятливості до туберкульозу [30].

Беручи до уваги й те, що рецептори TLR-4 також значною мірою беруть участь в патогенезі туберкульозної інфекції, Branger, J. et al. (2004) досліджували TLR-4-дефіцитних мишей і нормальних мишей, попередньо заражених Mbt. Згодом науковці порівнювали мікобактеріальне навантаження і ріст паличок в клітинах легень та дійшли висновку, що TLR-4-дефіцитні миші мали в 3 рази більше бактеріальне навантаження і значно важче переносили недугу, оскільки мали знижений рівень цитокінів [5]. A.B. Kamath et al. (2003) проводили схожі дослідження з TLR-4-дефіцитними мишами, проте значних відмінностей як у рівнях цитокінів, TNF- α , IL-12 та IFN- γ , так і в загальному рівні виживання дослідники не спостерігали [19]. Поліморфізми гена TLR-4 також є важливим питанням характеристик туберкульозу, зокрема поліморфізми TLR-4 rs4986890 та TLR-4 rs109867 мали стійку асоціацію з мікобактеріальною, туберкульозною інфекцією в кавказьких та східноазіатських етнічних групах, про що свідчить метааналіз. Y. Zhou, et al. [36], N.A. Fouad et al. (2019) у своїх дослідженнях продемонстрували, що поліморфізм TLR-4, особливо TLR-4 rs4986791, може бути пов'язаний зі збільшенням сприйнятливості до легеневого туберкульозу, а алель C rs4986791 є захисним фактором і сприяє резистентності до туберкульозу в популяції Саудівської Аравії [10].

Незважаючи на те, що сприйнятливість до розвитку туберкульозу в ході еволюції трактувалась як неспроможність імунної системи контролювати зараження мікобактеріями, науковці довели, що висока чутливість, і в окремих випадках резистентність до Mtb, може впливати з генетичних варіацій рецепторів TLR, зокрема TLR-4, TLR-2, та їхніх поліморфізмів [31].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Цей огляд підкреслив важливість генів сімейства TLR та їхніх поліморфізмів при інфікуванні *Mycobacterium tuberculosis*. Незважаючи на варіабельність клінічних симптомів та фенотипічних проявів різних форм туберкульозу, ми можемо підкреслити та стверджувати про

позитивний зв'язок генів TLR-4, TLR-2 та їхніх поліморфізмів у сприйнятливості до розвитку туберкульозу. Важливим є і те, що існують також алелі, наявність яких сприяє резистентності до *Mycobacterium tuberculosis*. Більшість генотипів TLR та їхніх поліморфізмів асоціювалися з ускладненим перебігом недуги. В огляді було описано основні механізми та патофізіологічні ланки, індуковані дефектними рецепторами TLR, що в кінцевому підсумку сприяє розвитку туберкульозної інфекції. Розуміння важливості генотипу окремого пацієнта дає

змогу підібрати правильну тактику лікування, а у виняткових випадках попередити інфікування заздалегідь призначеними профілактичними процедурами.

Ключовими темами для подальших досліджень є розширення сфери розуміння впливу генетичних факторів на перебіг такої складної інфекційної нозології, як туберкульоз, дослідження сприйнятливості та резистентності до хвороби, а також оновлення підходу до ведення пацієнтів, раннього виявлення та попередження туберкульозної інфекції.

Список посилань - References

- [1] Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature reviews. Immunology*, 4(7), 499-511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>
- [2] Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124(4), 783-801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
- [3] Bellamy, R. (2003). Susceptibility to mycobacterial infections: the importance of host genetics. *Genes and immunity*, 4 (1), 4-11. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363915>
- [4] Ben-Ali, M., Barbouche, M. R., Bousnina, S., Chabbou, A., & Dellagi, K. (2004). Toll-like receptor 2 Arg677Trp polymorphism is associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian patients. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 11(3), 625-626. <https://doi.org/10.1128/CDLI.11.3.625-626.2004>
- [5] Branger, J., Leemans, J. C., Florquin, S., Weijer, S., Speelman, P., & Tom van der Poll. (2004). Toll-like receptor 4 plays a protective role in pulmonary tuberculosis in mice. *International immunology*, 16(3), 509-516. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh052>
- [6] Bulat-Kardum, L. J., Etokebe, G. E., Lederer, P., Balen, S., & Dembic, Z. (2015). Genetic Polymorphisms in the Toll-like Receptor 10, Interleukin (IL)17A and IL17F Genes Differently Affect the Risk for Tuberculosis in Croatian Population. *Scandinavian journal of immunology*, 82(1), 63-69. <https://doi.org/10.1111/sji.12300>
- [7] Churchyard, G., Kim, P., Shah, N. S., Rustomjee, R., Gandhi, N., Mathema, B., ... & Cardenas, V. (2017). What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *The Journal of infectious diseases*, 216(6), 629-635. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix362>
- [8] Drennan, M. B., Nicolle, D., Quesniaux, V. J. F., Jacobs, M., Allie, N., Mpagi, J., ... & Ryyffel B. (2004). Toll-like receptor 2-deficient mice succumb to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *The American journal of pathology*, 164(1), 49-57. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63095-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63095-7)
- [9] Etokebe, G. E., Skjeldal, F., Nilsen, N., Rodionov, D., Knezevic, J., Bulat-Kardum, L., ... & Dembic, Z. (2010). Toll-like receptor 2 (P631H) mutant impairs membrane internalization and is a dominant negative allele. *Scandinavian journal of immunology*, 71(5), 369-381. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02379.x>
- [10] Fouad, N. A., Saeed, A. M., & Mahedy A.W. (2019). Toll Like Receptor-4 Gene Polymorphism and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis. *The Egyptian journal of immunology*, 26(2), 1-10.
- [11] GeneCards - the human gene database. TLR gene - GeneCards
- [12] Guo, X. G., & Xia, Y. (2015). The rs5743708 gene polymorphism in the TLR2 gene contributes to the risk of tuberculosis disease. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(5), 11921-11928.
- [13] Harding, C. V., & Boom, W. H. (2010). Regulation of antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis*: a role for Toll-like receptors. *Nature reviews. Microbiology*, 8(4), 296-307. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2321>
- [14] Hawn, T. R., Misch, E. A., Dunstan, S. J., Thwaites, G. E., Lan, N. T. N., Quy, H. T., ... & Aderem A. (2007). A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides. *European journal of immunology*, 37(8), 2280-2289. <https://doi.org/10.1002/eji.200737034>
- [15] Hayashi, F., Smith, K. D., Ozinsky, A., Hawn, T. R., Yi, E.C., Goodlett, D. R., ... & Aderem, A. (2001). The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature*, 410(6832), 1099-1103. <https://doi.org/10.1038/35074106>
- [16] Imanishi, T., Hara, H., Suzuki, S., Suzuki, N., Akira, S., & Saito, T. (2007). Cutting edge: TLR2 directly triggers Th1 effector functions. *Journal of immunology*, 178(11), 6715-6719. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.11.6715>
- [17] Janeway C. A. (1989). Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 54, 1. <https://doi.org/10.1101/sqb.1989.054.01.003>
- [18] Jo E. K. (2008). Mycobacterial interaction with innate receptors: TLRs, C-type lectins, and NLRs. *Current opinion in infectious diseases*, 21(3), 279-286. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282f88b5d>
- [19] Kamath, A. B., Alt, J., Debbabi, H., & Behar, S. M. (2003). Toll-like receptor 4-defective C3H/HeJ mice are not more susceptible than other C3H substrains to infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and immunity*, 71(7), 4112-4118. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.7.4112-4118.2003>
- [20] Leandro, A. C., Rocha, M. A., Cardoso, C. S. A., & Bonecini-Almeida M. G. (2009). Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon-gamma genes and its association with susceptibility to tuberculosis. *Brazilian journal of medical and biological research*, = *Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 42(4), 312-322. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2009000400002>
- [21] Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.*, 151(4), 264-269. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
- [22] Mukherjee, S., Huda, S., & Babu, S. P. S. (2019). Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scandinavian journal of immunology*, 90(1), 12771. <https://doi.org/10.1111/sji.12771>
- [23] NCBI - Gene ID: 7097, updated on 5-Jen-2023. TLR gene
- [24] Ogun, A. C., Yoldas, B., Ozdemir, T., Uguz, A., Olcen, S., Keser, I., ... & Yegin, O. (2004). The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *The European respiratory journal*, 23(2), 219-223. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00061703>
- [25] Okada, M., & Shirakawa, T. (2005). Frontier of mycobacterium

- research - host vs. mycobacterium. *Tuberculosis*, 80(9), 613-629.
- [26] O'Neill, L. A., & Bowie, A. G. (2007). The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nature reviews. Immunology*, 7(5), 353-364. <https://doi.org/10.1038/nri2079>
- [27] Rossman M., & Oner-Eyuboglu A. (1998) Clinical presentation and treatment of tuberculosis. In: Fishman A, editor. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 3, 2483-2501.
- [28] Sanchez, D., Rojas, M., Hernandez, I., Radzioch, D., Garcia, L. F., & Barrera, L. F. (2010). Role of TLR2- and TLR4-mediated signaling in Mycobacterium tuberculosis-induced macrophage death. *Cellular immunology*, 260(2), 128-136. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2009.10.007>
- [29] Schurz, H., Daya, M., Moller, M., Hoal, E. G., & Salie, M. (2015). TLR1, 2, 4, 6 and 9 Variants Associated with Tuberculosis Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*, 10(10), 711. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139711>
- [30] Sugawara, I., Yamada, H., Li, C., Mizuno, S., Takeuchi, O., & Akira, S. (2003). Mycobacterial infection in TLR2 and TLR6 knockout mice. *Microbiology and immunology*, 47(5), 327-336. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2003.tb03404.x>
- [31] Tobin, D. M., Roca, F. J., Oh, S. F., McFarland, R., Vickery, T. W., Ray, J. P., ... & Ramakrishnan, L. (2012). Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. *Cell*, 148(3), 434-446. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.023>
- [32] Vijay, K. (2018). Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. *International immunopharmacology*, 59, 391-412 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.002>
- [33] Werling, D., Jann, O. C., Offord, V., Glass, E. J., & Coffey, T. J. (2009). Variation matters: TLR structure and species-specific pathogen recognition. *Trends in immunology*, 30(3), 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.12.001>
- [34] WHO | World Health Organization
- [35] Zhang, Y., Jiang, T., Yang, X., Xue, Y., Wang, C., Liu, J., ... & Li, J.-C. (2013). Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(5), 63357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063357>
- [36] Zhou, Y., & Zhang, M. (2020). Associations between genetic polymorphisms of TLRs and susceptibility to tuberculosis: A meta-analysis. *Innate immunity*, 26(2), 75-83. <https://doi.org/10.1177/1753425919862354>

THE SIGNIFICANCE OF TLR GENES, IN PARTICULAR TLR-2 AND TLR-4, AND THEIR POLYMORPHISMS IN SUSCEPTIBILITY AND RESISTANCE TO THE DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE OF TUBERCULOSIS

Plykanchuk O. V., Muzychuk O. M., Tkhorovskiy M. A., Nezgodina O. P., Klymenko T. I.

Annotation. The tuberculosis pandemic is a global problem of modern medicine, and thousands of scientists from all over the world are working towards finding a solution. Taking into account the fact that there are national and international programs to fight tuberculosis, nosology remains the second infectious cause of death in the world after COVID-19. Indeed, official WHO statistics indicate that 1.6 million people died from this serious infectious disease in 2021 alone. Resistance, susceptibility, and the course of the pathology largely depend not only on environmental factors and morphofunctional features of the pathogen but also on the patient's genotype, which prompted us to analyze the influence of TLR genes and their polymorphisms on the aforementioned characteristics. In accordance with the set goal, we processed the currently known information about TLR family genes, as well as their polymorphisms, using the main databases. Toll-like receptors (TLRs) are involved in the recognition of molecular patterns associated with Mycobacterium tuberculosis, which subsequently initiates the host's immune response. Thus, any failure in the cascade of the above-mentioned pathway will manifest itself in changes in the course of tuberculosis, as well as in resistance and susceptibility to it. Many data indicate a predisposition to nosology in the presence of TLR gene polymorphisms, and a significant number of researchers mention the severe course of the disease in patients with mutant genotypes. The understanding of pathophysiological mechanisms at the level of receptors and signaling pathways as a result of the influence of genetic mutations will enable us to fight the disease more thoroughly. The results of our review are aimed at improving the tactics of managing patients with tuberculosis, timely detection of nosology, and the development of modern methods of prevention.

Keywords: Tuberculosis (TB), Toll-like receptors, TLR-2, TLR-4, meta-analysis, Mycobacterium tuberculosis (Mtb), polymorphism.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-29

УДК:611.813.8:611.81.013

СУБВЕНТРИКУЛЯРНА ДІЛЯНКА БІЧНИХ ШЛУНОЧКІВ У ПРОЦЕСІ ПОСТНАТАЛЬНОГО НЕЙРОГЕНЕЗУ

Дамзін О. С., Тихолаз В. О., Галушко Г. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: o_rusin@ukr.net

Статтю отримано 06 квітня 2023 р.; прийнято до друку 02 травня 2023 р.

Анотація. Метою роботи було проаналізувати науково-теоретичний матеріал з питань морфологічних та імуногістохімічних особливостей будови субвентрикулярної ділянки бічних шлуночків у постнатальному нейрогенезі, визначити перспективи подальшого дослідження. Оскільки в цій ділянці мозку протягом усього періоду онтогенезу людини відбуваються процеси утворення нервових клітин, то виявлення її морфо- та гістоструктури допоможе з'ясувати механізми нейрогенезу в нормі, а також під впливом різноманітних фізіологічних або патологічних чинників, що визначає актуальність цієї теми. Адже формування центральної нервової системи відбувається під впливом генотипу та різноманітних факторів навколишнього середовища, які безпосередньо або опосередковано впливають на нормальний перебіг процесів розвитку структур головного та спинного мозку. З основних наукометричних баз даних WebofScience, PubMed, Scopus, WebofKnowledge було розглянуто та відібрано 40 джерел із зазначеної тематики з переважною кількістю публікацій за останні 10 років. У результаті проведеного науково-теоретичного аналізу джерел літератури висвітлений стан досліджень, які стосуються морфогенезу і гістогенезу субвентрикулярної ділянки бічних шлуночків головного мозку тварин у постнатальному нейрогенезі та окреслені шляхи подальших досліджень.

Ключові слова: субвентрикулярна ділянка, бічні шлуночки, постнатальний нейрогенез.

Вступ

Відкриття в 80-90 рр. ХХ ст. безперервного нейрогенезу в мозку дорослих ссавців перевернуло столітню догму і продемонструвало новий погляд на пластичність зрілої нервової системи, тобто можливість часткового відновлення функцій мозку після його пошкодження. Це відкриття стимулювало збільшення кількості публікацій, у яких розглядалися питання постнатального нейрогенезу. Незважаючи на те, що нейрогенез у дорослих є дуже дискусійною темою в неврології, така тематика заохочує науковців до проведення досліджень в цій галузі, особливо у зв'язку з перспективою застосування стовбурових клітин для лікування нервово-психічних розладів та нейродегенеративних захворювань, а також потенційну роль нервових клітин-попередників у відновленні мозку.

Метою роботи було проаналізувати науково-теоретичний матеріал з питань морфологічних та імуногістохімічних особливостей будови субвентрикулярної ділянки бічних шлуночків у постнатальному нейрогенезі, визначити перспективи подальшого дослідження.

Матеріали та методи

З основних наукометричних баз даних WebofScience, PubMed, Scopus, WebofKnowledge було розглянуто 73 джерела, з яких відібрано 45 джерел з цієї тематики до розгляду, що повністю відповідали умовам запиту: переважна кількість публікацій за останні 10 років або публікації з даної проблеми незалежно від давності.

Результати. Обговорення

За даними електронної бази PubMed, яка відображає значну частину публікацій на тему нейрогенезу, мож-

на зробити висновок про те, що кількісне збільшення цих публікацій (ключові слова "neurogenesis", "stress") відбувається в геометричній прогресії: у період з 1981 р.до 1990 р. було опубліковано лише 2 дослідження, з 1991 р.до 2000 р. - 43 праці, з 2001 р.до 2007 р. - 275 публікацій, з 2008 р.до 2023 р. - 3194 публікацій. Простий наукометричний аналіз показує як постійно зростає актуальність вивчення теми нейрогенезу.

В останнє десятиліття роботи багатьох науковців, які досліджують проблеми нейрогенезу, спрямовані на пошук тих факторів, які можуть стимулювати чи пригнічувати його в дорослому мозку, тобто проліферацію клітин в специфічних генеративних ділянках мозку в постнатальному періоді і диференціювання їх в нейрони. Дискусійним залишається питання щодо того, як ефект подібної модуляції (посилення або пригнічення нейрогенезу) впливає на функції та структуру центральної нервової системи, а саме субвентрикулярну зону бічних шлуночків мозку тварин та людини.

Відновлення нервових клітин в ЦНС ссавців було описано ще в 1912 році [3], але не отримало серйозного експериментального підтвердження. Перші відомості про утворення нових нейронів у постнатальному нейрогенезі в мозку мишей, кішок та щурів були отримані в середині минулого століття. Уперше в 1962 р. J. Altman (1963, 1965, 1969) описав проліферацію нейронів в зрілому мозку в гіпокампі і зоровому горбі [4, 5, 6]. В експериментах щодо включення 3Н-тимідину було показано, що в гіпокампі цих тварин спостерігали присутність мічених клітин, які морфологічно подібні нейронам. Це відкриття сприймала скептично більшість

науковців, оскільки було важко довести, що мічені саме нейрони, а не глія.

Наступним поштовхом для вивчення нейрогенезу ЦНС у ссавців були дослідження на співочих птахів. А. Paton, & F. N. Nottebohm (1984) [36]. Результати таких досліджень показали, що з приходом сезону спарювання в ядрах мозку, які пов'язані з вокалом та навчанням співу, спостерігалось збільшення кількості нейронів, а потім поступово їхня кількість зменшувалася до вихідного рівня. Отже, була продемонстрована функціональна інтеграція нових нейронів центральної нервової системи дорослих.

Пізніше з'явилися дані про нейрогенез і в інших ділянках мозку - в спинному мозку, чорній речовині та мигдалинах. Але цікавим, було те, що щільність розташування нейрональних клітин попередників була різною в різних ділянках, а ступінь вираженості нейрогенезу окремих ділянок залежав від мікрооточення [33].

Нейрогенез - це процес, який поєднує в собі клітинну проліферацію, міграцію та диференціацію нейронів і нейроглії [1]. Нейральні стовбурові клітини (НСК) під час проліферації проходять етап асиметричного поділу, після якого утворюються клітини-попередники, що так само можуть поділятися. Мігруючи із зони проліферації, клітини-попередники починають диференціюватися. Під час диференціювання незрілі клітини перетворюються в зрілі нейрони або нейрогліальні клітини [18].

Нейрогенез у дорослих обмежений двома нейрогенними зонами мозку, а саме - субвентрикулярною зоною бічних шлуночків мозку (SVZ) та субгранулярною зоною зубчастої звивини гіпокампа (SGZ) [5].

Відомо, що субвентрикулярна зона (СВЗ) - це найбільша зародкова зона мозку дорослих ссавців, яка простягається вздовж більшої частини бічних стінок бічних шлуночків [11]. У повністю дорослих ссавців нейрони, утворені у СВЗ дорослих, мігрують в нюхову цибулину, де дозрівають до місцевих інтернейронів [6]. У цій зоні найбільша популяція проліферуючих клітин у мозку дорослих гризунів [4], мавп [20] і людини [21].

В Україні є дослідження з пренатального нейрогенезу. Зокрема, у пренатальному періоді субвентрикулярна зона описана в працях В. С. Школьнікова та П. О. Стельмашука (2016), В. О. Тихолаза зі співав. (2018). У цих роботах досліджені морфометричні параметри субвентрикулярної зони лобових часток півкуль мозку у плодів людини на 7-8 тижнях та 12-13 тижнях внутрішньоутробного розвитку [42, 43].

У праці В. О. Тихолаза зі співав. (2018) описані дослідження вентрикулярної та субвентрикулярної ділянок нервової трубки в пренатальному періоді онтогенезу людини [43], досліджений клітинний склад епендимного (нейроепітеліального) шару ембріонів та плодів людини. В епендимному шарі (ЕШ) ембріонів (6-7 тиж.) були виявлені нейральні стовбурові клітини (НСК) двох типів: одні - у вигляді смужок з інтенсивно забарвленим базифільним ядром, які знаходилися вздовж всього

епендимного шару; інші клітини були дифузно розсіяні по всьому ЕШ з помірно забарвленими базифільними ядрами й становили основну частину клітин ЕШ. В ембріонів (8-20 тиж.) була одна популяція клітин (прогеніторні клітини), які відрізнялися за формою. У ембріонів (20-38 тиж.) спостерігали наявність двох популяцій клітин (прогеніторні клітини і таніцити), а в ембріонів з 38 тиж. були лише епендимоцити. Також у плодів людини на різних термінах гестації відзначалася різниця у будові ЕШ. Так, у плодів 31-32 тиж. ЕШ мав псевдобагаточарову будову, на відміну від плодів 37-38, 39-40 тиж., де він був представлений у вигляді одношарової видовженої смужки епендимоцитів (біполярних клітин). Було також встановлено, що у ЕШ ембріонів та плодів різних термінів гестації знижувався рівень експресії маркера проліферації Ki-67. Але була встановлена висока експресія маркера S100, віментину, антиапоптозного маркера Bcl-2 (з 6-7 до 17-18 тиж.) та помірна експресія Bcl-2 (з 20-21 до 39-40 тиж.). Експресію синаптофізину в ЕШ не спостерігали [43].

У своїй науковій роботі О. В. Павлюк (2003) досліджувала розвиток та диференціацію бічних шлуночків головного мозку плодів людини та встановила, що в зародка зачатки бічних шлуночків утворюються довжиною 6-8 мм. Вже після 7-го місяця внутрішньоутробного розвитку активно формуються бічні шлуночки головного мозку. Авторка також встановила періоди, у яких можуть виникати різні вади розвитку бічних шлуночків [38].

В. Д. Карамішев зі співав. (2013) у своїх наукових працях з постнатального нейрогенезу в умовах підвищеної судомної готовності досліджував одну з нейропроліферативних ділянок - зубчасту звивину гіпокампу щурів. За результатами таких досліджень було показано, що одразу після перших епілептиформних проявів відбувалися зміни, а саме пригнічення клітинної проліферації в усіх досліджених ділянках мозку. Максимальна кількість проліферуючих клітин спостерігалася під час максимальних судомних випадків. Також було показано, що початкові нейродегенеративні зміни в гіпокампі супроводжувалися збільшенням кількості клітин, що діляться. Але при довготривалих епілептиформних проявах кількість проліферуючих клітин зменшувалася. Чіткі дегенеративні зміни в структурі гіпокампа щурів супроводжувалися різким зниженням проліферуючих клітин [26].

У зв'язку з відкриттям нейрогенезу в субвентрикулярній зоні бічних шлуночків науковці дослідили макрота мікроструктуру цієї ділянки та отримали розширені дані щодо її гістологічної та цитологічної будови.

Так, було встановлено, що СВЗ містить гетерогенну популяцію стовбурових та прогеніторних клітин [9] і складається з чотирьох різних типів клітин, визначених за їхньою морфологією, ультраструктурою та молекулярними маркерами [12]:

- клітини типу А - молоді проліферуючі нейрони, які об'єднуються, утворюючи ланцюги і мігрують до нюхової

цибулини (маркерами цих клітин є білки PSA-NCAM, Tuj1 (Class III β -Tubulin), i Hu) [28];

- клітини типу В1 - повільно проліферуючі нейробласти, що утворюють гліальні трубки, усередині яких відбувається міграція клітин А. Клітини типу В мають певні подібні ознаки з астроцитами та експресують низку гліальних маркерів, а саме: гліальний фібрилярний кислий білок GFAP [12] і жирозв'язувальний білок мозку (BLBP) [24]. Клітини типу В можуть знаходитися в стані спокою та активному стані. Причому лише в активному стані вони експресують білок Nestin;

- клітини типу С - більш сферичні та сильно проліферативні попередники, які утворюють скупчення поруч із ланцюгами мігруючих клітин А (експресують білок Nestin) [13]. Часто для цього типу клітин використовують маркери фактори транскрипції ASCL1 (також відомі як Mash1) і Dlx2 [32];

- клітини типу Е - вільчасті епендимоти, які обернені в порожнину шлуночка та стимулюють циркуляцію спинномозкової рідини. Саме цими клітинами СВЗ відокремлена від порожнини шлуночків.

В-клітини тісно взаємодіють з Е-клітинами й зрідка контактують з просвітом шлуночка. Тоді як клітини Е мають багато довгих війок, В-клітини містять одну коротку війку [14], подібну до нервових родоначальників ембріона.

СВЗ розташована на бічній стінці двох латеральних шлуночків. Формування цієї ніші бере початок від нейровентрикулярного епітелію ембріональної зони шлуночка, де під час розвитку відбувається проліферація радіальної глії.

Анатомічно СВЗ можна поділити на 3 основні домени. I домен (стінка шлуночка) складається з епендимотів [9], які одношаровим епітелієм вистилають стінки бічних шлуночків. Відомо, що клітини типу В мають одну війку, яка виступає в просвіт бічного шлуночка й відіграє роль сенсора для різних сигналів [23]. II домен (нижче від стінки шлуночка) складається з тіл клітин типу А, В, С, нервових закінчень та інших клітин. У домені III містяться клітини типу В, які своїми закінченнями взаємодіють з кровоносними судинами [19]. Стовбурові клітини СВЗ розміщені всередині цієї зони, через її анатомічне розташування. Отже, СВЗ розташована між двома мікросередовищами [35]. З одного боку вони безпосередньо контактують зі спинномозковою рідиною, з іншого - з кровоносними судинами, які утворюють "перивентрикулярний" гематоенцефалічний бар'єр.

У субвентрикулярній зоні головного мозку попередники нейронів, які утворилися після поділу НСК, спочатку мають фенотип Dlx2+ Mash1+, а потім починають експресувати PSA-NCAM (polysialylated neural cell adhesion molecule) і DCX (doublecortin, даблкортин), далі вони мігрують до нюхової цибулини, де диференціюються в гранулярні ГАМК-ергічні, дофамінергічні, змішані й перигломерулярні інтернейрони [10]. У тварин з розвинутим нюховим мозком (гризунів) потік прогеніторів дуже

виражений і називається ростральним міграційним потоком (РМП). Є дані щодо присутності певної кількості НСК в ростральному міграційному потоці [22].

Переважає кількість досліджень, пов'язаних з нейрогенезом, базується на використанні маркерів тимідинових аналогів, маркерів проліферації та зрілих клітин: даблкортин (DCX) і бета-тубулін - це білки, які є в пронейронах, що диференціюються [2]; Nestin - білковий маркер нейрональних клітин-попередників, який можна ідентифікувати на стадії проліферації [15]; Neu-N - це специфічний ядерний білок, який знаходиться в ядрах зрілих клітин і приналежній цитоплазмі нейронів, що диференціюються; віментин та GFAP - гліальний фібрилярний кислий білок, який утворюється в проліферативній радіальній глії та нейральних стовбурових клітинах дорослих ссавців [45]; Ki-67 - це специфічний білок, що знаходиться в ядрі проліферуючих клітин.

Також відомо, що в дорослому мозку є унікальні структури - нейрогенні ніші, які обмежують активний нейрогенез у цих двох ділянках [41]. Основними компонентами нейрогенної ніші дорослого мозку є: ендотеліальні клітини, астроцити, епендимоти, мікроглія, зрілі нейрони та нащадки дорослих нервових клітин-попередників. Клітини нейрогенної ніші здатні утворювати багато факторів, які необхідні для збереження популяції НСК і регуляції глію-та нейрогенезу. Прикладом такого впливу на нейрогенез може бути група транскрипційних факторів (Sox1, Shh, Tbr1, Sox2, Wnt, Notch1, BMP, Pax6 тощо). Їхня дія часто прямо протилежна на різних стадіях нейро-гліогенезу. Зокрема, фактори Notch1 і BMP пригнічують диференціювання нейронів, сприяючи розвитку клітин попередників гліального напрямку, а транскрипційний фактор Trb2 навпаки стимулює нейрогенез [37].

Дослідники вказують на те, що нейрогенез у СВЗ може модулюватися багатьма чинниками, а саме: збагачення довкілля [17], психотрофні агенти [16], вправи [7] та стрес [34].

На сьогодні доведено, що тривалий або інтенсивний стрес може мати фізіологічно шкідливий вплив на мозок. Ці ефекти особливо виражені в гіпокампі і включають атрофію нейронів та нейротоксичність. Вони значною мірою пов'язані з підвищеними концентраціями глюкокортикоїдів через багато механізмів, які ще не зовсім зрозумілі. Однак на відміну від зароджених нейронів гіпокампу нейробласти субвентрикулярної зони, значною мірою не реагують на стрес або психоактивні препарати, за винятком кількох повідомлень про посилений нейрогенез нетиповими антипсихотичними препаратами [44].

Цікаво, що за певних умов стрес також може призвести до посилення нейрогенезу за наявності підвищених глюкокортикоїдів, особливо коли стрес має гедонічну цінність, наприклад, під час спарювання [30], збагачення навколишнього середовища [8] або фізичних вправ [39]. Дійсно, деякі дослідження припускають, що супут-

ня регуляція захисних факторів, таких як окситоцин, може сприяти посиленню нейрогенезу в цих ситуаціях [31].

Також дані експериментальних досліджень [27] демонструють негативний вплив кортикостеронів на нейрогенез, а саме пригнічення нейрогенезу дорослих у СВЗ при підшкірному введенні гормону щурам протягом 14 днів.

Результатом дослідження [29], у якому застосовувалося хронічне лікування щурів кортикостероном, щоб викликати реакцію на стрес, є пригнічення проліферації клітин у СВЗ, причому добровільний біг на колесі змінював це пригнічення. Крім того, щурі, які бігали на колесах, мали посилений нейрогенез у межах СВЗ порівняно з групою, що не бігала, у нормальних умовах. Ці дослідження вказують на те, що стрес не тільки модулює проліферацію клітин у гіпокампі, але також впливає на СВЗ.

Субвентрикулярна зона описана також в дослідженнях [25], де використовували модель стресу примусового плавання мишей. Було виявлено, що хронічний стрес зменшив кількість НСК у СВЗ. Зменшення кількості НСК зберігалось протягом тижнів навіть після припинення стресу. Відновлення нейрогенезу в цій зоні відбувалося шляхом лікування антидепресантами флуоксетином та іміпраміном. Крім того, ці науковці продемонстрували *in vitro* колонію утворюючий нейросферний аналіз, що кортикостерон послаблює утворення нейросфери дорослими НСК і, навпаки, що серотонін збільшував виживання НСК. Ці результати свідчать, що дія глюкокор-

тикоїдів і серотоніну впливає на кількість НСК в умовах хронічного стресу.

Також відомо, що нейрогенез дорослих у субвентрикулярній зоні впливає на поведінку та нюхову функцію. У міру старіння населення зростають і нейродегенеративні захворювання (наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона та хвороба Паркінсона). Тому розуміння багатьох аспектів регулювання нейрогенезу дорослих може сприяти прогресу в розумінні, лікуванні нейродегенеративних розладів [40].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Відсутність систематизованих даних про будову субвентрикулярної ділянки бічних шлуночків при впливі пригнічувальних чинників на нейрогенез з наступною стимуляцією нейрогенезу в цій же ділянці надає можливість для подальших досліджень.

2. Недостатньо вдосконаленою є стандартизація нових імуногістохімічних методів, тому неоднозначними залишаються результати їхнього застосування, що зі свого боку дозволяє нам працювати над вдосконаленням методів виявлення нейроспецифічних білків та шукати нові маркери нейронального диференціювання.

Перспективою подальших досліджень є вивчення структур нейропроліферативних ділянок головного мозку в постнатальному нейрогенезі, що дозволить визначити пріоритетні напрямки профілактики та діагностики нейродегенеративних захворювань.

Список посилань - References

- [1] Abrous, D. N., Koehl, M., & Le Moal, M. (2005). Adult neurogenesis: From precursors to network and physiology. *Physiol. Rev.*, 85(8), 523-569. doi: 10.1152/physrev.00055.2003
- [2] Albala, J. S., Kress, Y., & Liu, W. K. (1995). Human microtubule-associated protein-2c localizes to dendrites and axons in fetal spinal motor neurons. *J. Neurochem.*, 64(6), 2480-2490. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.64062480.x
- [3] Allen, E. (1912). The cessation of mitosis in the central nervous system of the albino rat. *J Comp Neurol.*, 22, 547-568.
- [4] Altman, J. (1963). Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. *Anat. Rec. Journal*, 145, 573-591. doi: 10.1002/ar.1091450409
- [5] Altman, J., & Das Gopal, D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 124(3), 319-335. doi: 10.1002/cne.901240303
- [6] Altman, J. (1969). Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol.*, 137, 433-458. doi: 10.1002/cne.901370404
- [7] Bednarczyk, M. R., Aumont, A., Decary, S., Bergeron, R., & Fernandes, K. J. (2009). Prolonged voluntary wheel-running stimulates neural precursors in the hippocampus and forebrain of adult CD1 mice. *Hippocampus*, 19(10), 913-927. doi: 10.1002/hipo.20621
- [8] Brown, J., Cooper-Kuhn, M. C., Kempermann, G., Van Praag, H., Winkler, J., Gage, F. H., & Kuhn, H. G. (2003). Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *Eur. J Neurosci.*, 17(10), 2042-2046. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02647.x
- [9] Butti, E., Cusimano, M., Bacigaluppi, M., & Martino, G. (2014). Neurogenic and non-neurogenic functions of endogenous neural stem cells. *Front. Neurosci.*, 8, 1-11. doi:10.3389/fnins.2014.00092
- [10] Curtis, M. A., Monzo, H. J., & Faull, R. L. (2009). The rostral migratory stream and olfactory system: smell, disease and slippery cells. *Prog Brain Res.*, 175, 33-42. doi: 10.1016/S0079-6123(09)17503-9
- [11] Doetsch, F., & Alvarez-Buylla, A. (1996). Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(25), 14895-14900. doi: 10.1073/pnas.93.25.14895
- [12] Doetsch, F., Garcia-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (1997). Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci.*, 17(13), 5046-5061. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-13-05046.1997
- [13] Doetsch, F., Caille, I., Lim, D. A., Garcia-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (1999a). Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, 97(6), 703-716. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80783-7
- [14] Doetsch, F., Garcia-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (1999b). Regeneration of a germinal layer in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(20), 11619-11624. doi: 10.1073/pnas.96.20.11619
- [15] Doetsch, F. (2003). The glial identity of neural stem cells. *Nat*

- Neurosci.*, 6(11), 1127-1134. doi: 10.1038/nn1144
- [16] Duman, R. S., Malberg, J., & Nakagawa, S. (2001). Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. *J PharmacolExpTher.*, 299(2), 401-407.
- [17] Fabel, K., Wolf, S. A., Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P., & Kempermann, G. (2009). Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice. *Front. Neurosci.*, 3, 50. doi:10.3389/neuro.22.002.2009
- [18] Fuchs, E., & Gould, E. (2000). Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Eur. J. Neurosci.*, 12(7), 2211-2214. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00130.x
- [19] Fuentealba, L. C., Obernier, K., & Alvarez-Buylla, A. (2012). Adult neural stem cells bridge their niche. *Cell Stem Cell*, 10(6), 698-708. doi: 10.1016/j.stem.2012.05.012
- [20] Gould, E., Reeves, A. J., Fallah, M., Tanapat, P., Gross, C. G., & Fuchs, E. (1999). Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96(9), 5263-5267. doi: 10.1073/pnas.96.9.5263
- [21] Gould, E., Vail, N., Wagers, M., & Gross, C. G. (2001). Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(19), 10910-10917. <https://doi.org/10.1073/pnas.181354698>
- [22] Hack, M. A., Saghatelyan, A., Chevigny, A., Pfeifer, A., Ashery-Padan, R., Lledo, P. M., & Gotz, M. (2005). Neuronal fate determinants of adult olfactory bulb neurogenesis. *Nat Neurosci.*, 8(7), 865-872. doi: 10.1038/nn1479
- [23] Han, Y. G., Spassky, N., Romaguera-Ros, M., Garcia-Verdugo, J. M., Aguilar, A., Schneider-Maunoury, S., & Alvarez-Buylla, A. (2008). Hedgehog signaling and primary cilia are required for the formation of adult neural stem cells. *Nat. Neurosci.*, 11(3), 277-284. doi: 10.1038/nn2059
- [24] Hartfuss, E., Galli, R., Heins, N., & Gotz, M. (2001). Characterization of CNS Precursor Subtypes and Radial Glia. *Developmental Biology*, 229(1), 15-30. doi: 10.1006/dbio.2000.9962
- [25] Hitoshi, S., Maruta, N., Higashi, M., Kumar, A., Kato, N., & Ikenaka, K. (2007). Antidepressant drugs reverse the loss of adult neural stem cells following chronic stress. *J Neurosci Res.*, 85(16), 3574-3585. doi: 10.1002/jnr.21455
- [26] Karamyshev, V. D., Panasenکو, V. O., & Klochko, N. I. (2013). Постнатальний нейрогенез в умовах підвищеної судомної готовності, *Матеріали VII Міжнародного Конгресу з інтегративної антропології*. (17-18 жовтня 2013 р.). (с. 65-66). [Postnatal neurogenesis in conditions of increased convulsive readiness, *Materials of the VII International Congress on Integrative Anthropology*]. Вінниця - Vinnytsia. URL: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/7274>
- [27] Lau, W. M., Qiu, G., Helmește, D. M., Lee, T. M., Tang, S. W., So, K. F., & Tang, S. W. (2007). Corticosteroid decreases subventricular zone cell proliferation, which could be reversed by paroxetine. *Restor Neurol Neurosci.*, 25(1), 17-23.
- [28] Lee, C., Hu, J., Ralls, S., Kitamura, T., Loh, Y. P., Yang, Y., ... & Ahn, S. (2012). The molecular profiles of neural stem cell niche in the adult subventricular zone. *PLoS One*, 7(11), e50501. doi: 10.1371/journal.pone.0050501
- [29] Lee, J. C., Yau, S., Tatia, M., Lee, C., Lau, B. W., & So, K. F. (2016). Voluntary Wheel Running Reverses the Decrease in Subventricular Zone Neurogenesis Caused by Corticosterone. *Cell Transplantation*, 25(11), 1979-1986. doi: 10.3727/096368916X692195
- [30] Leuner, B., Glasper, E. R., & Gould, E. (2010). Sexual experience promotes adult neurogenesis in the hippocampus despite an initial elevation in stress hormones. *PLoS ONE*, 5(7), e11597. doi: 10.1371/journal.pone.0011597
- [31] Leuner, B., Caponiti, J. M., & Gould, E. (2012). Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids. *Hippocampus*, 22(4), 861-868. doi: 10.1002/hipo.20947
- [32] Lim, D. A., & Alvarez-Buylla, A. (2016). The Adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 8(5), a018820. doi: 10.1101/cshperspect.a018820
- [33] Lledo, P. M., Alonso, M., & Grubb, M. S. (2006). Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nature Reviews Neurosciences*, 7(3), 179-193. doi: 10.1038/nrn1867
- [34] Mirescu, C., & Gould, E. (2006). Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*, 16(3), 233-238. doi: 10.1002/hipo.20155
- [35] Mirzadeh, Z., Merkle, F. T., Soriano-Navarro, M., Garcia-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (2008). Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell*, 3(3), 265-278. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.004
- [36] Paton, J. A., & Nottebohm, F. N. (1984). Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits. *Science*, 225(4666), 1046-1048. doi:10.1126/science.6474166
- [37] Palmer, T. D., Takahashi, J., & Gage, F. H. (1997). The adult rat hippocampus contains primordial neural stem cells. *Mol Cell Neurosci.*, 8(6), 389-404. doi: 10.1006/mcne.1996.0595
- [38] Pavlyuk, O. V. (2003). *Розвиток та становлення топографії бічних шлуночків головного мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини*. (Дис. канд. мед. наук) [Development and formation of the topography of the lateral ventricles of the brain in the prenatal period of human on to genesis. (Dis. cand. of med. sci.) Київ - Kyiv.
- [39] Praag, V. H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci.*, 2(3), 266-270. doi: 10.1038/6368
- [40] Richardson, S. J., & Osborne, F. A. (2007). Hormones and adult neurogenesis in mammals. *Expert Rev Endocrinol Metab.*, 2(2), 261-276. doi: 10.1586/17446651.2.2.261
- [41] Riquelme, P. A., Drapeau, E., & Doetsch, F. (2008). Brain microecologies: neural stem cell niches in the adult mammalian brain. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 363(1489), 123-137. doi:10.1098/rstb.2006.2016
- [42] Shkolnikov, V. S., & Stelmashchuk, P. O. (2016). Особливості структурної організації лобової частки кінцевого мозку плодів людини 12-13 тижня внутрішньоутробного розвитку (Анатомо-гістологічне дослідження) [Features of structural organization of frontal lobe of telencephalon human fetus 12-13 weeks fetal development (Anatomical and histological examination)]. *Вісник проблем біології та медицини - Bulletin of problems in biology and medicine*, 4, 1(133), 321-325.
- [43] Tykholaz, V. O., Oniskova, O. V., Skoruk, R. V., Shpakova, N. A., & Yushchenko, L. O. (2018). Морфологічна характеристика епендимного шару четвертого шлуночка та волокон радіальної глії довгастого мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини [Morphological characteristics of the ependymal layer of the fourth ventricle and the fibers of the radial glia of the medulla oblongata during the prenatal period of human ontogenesis]. *Світ медицини та біології - World of medicine and biology*, 3(65), 189-196.
- [44] Wakade, C. G., Mahadik, P. S., Waller, L. J., & Chiu, F. C. (2002). Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 69(1), 72-79. doi: 10.1002/jnr.10281
- [45] Xiong, G., Ozaki, N., & Sugiura, Y. (2009). Transplanted embryonic spinal tissues promotes severed sciatic nerve regeneration in rats. *Arch. Histol. Cytol.*, 72(2), 127-138. doi: 10.1679/aohc.72.127

THE SUBVENTRICULAR ZONE OF THE LATERAL VENTRICLES IN THE POSTNATAL NEUROGENESIS

Damzin O. S., Tykholaz V. O., Galunko G. M.

Annotation. *The primary aim was to analyze the scientific and theoretical material regarding the morphological and immunohistochemical characteristics of the subventricular zone's structure in the lateral ventricles during postnatal neurogenesis and to determine the prospects for further research. Given that neuronal development takes place in this specific part of the brain throughout the entire period of human ontogenesis, understanding its morphological and histological structure will help to clarify the mechanisms of neurogenesis under normal circumstances as well as under the influence of various physiological or pathological factors, which determines the relevance of this study. 40 sources on this topic were reviewed and selected from the main scientometric databases like Web of Science, PubMed, Scopus, and Web of Knowledge, with the majority of publications coming from the last decade. The state of research related to the morphogenesis and histogenesis of the subventricular zone of the lateral ventricles of the animal brain in postnatal neurogenesis is highlighted, and the ways of further research are determined as a result of the scientific and theoretical analysis of literature sources.*

Keywords: *subventricular zone, lateral ventricles, postnatal neurogenesis.*

ХРОНІКА

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-30

УДК: 61(092)(477.44-21)(045)

ВАСИЛЬ ДАНИЛОВИЧ БІЛИК - РЕКТОР, ПОЧЕСНИЙ ГРОМАДЯНИН МІСТА ВІННИЦЯ. ДО 100-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ

Юрчишина О. А.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: kraezvnm@gmail.com

Статтю отримано 07 лютого 2023 р.; прийнято до друку 09 березня 2023 р.

Анотація. У статті висвітлено життєвий та науковий шлях В. Д. Білика, відомого невролога, ректора Вінницького державного медичного інституту ім. М. І. Пирогова (1974-1988), учасника Другої світової війни та його внесок у розбудову університету.

Ключові слова: Василь Данилович Білик, невролог, проректор, ректор, доктор медичних наук, професор, кафедра нервових хвороб Вінницького державного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Друга світова війна, Вінниччина.

У січні 2023 р. виповнилося 100 років від дня народження Василя Даниловича Білика, ректора Вінницького медичного інституту ім. М. І. Пирогова (1974-1988), почесного громадянина міста Вінниця, висококваліфікованого фахівця-невролога.

В. Д. Білик народився 14 січня 1923 р. у містечку Вапнярка на Вінниччині, в робітничій родині. Змалечку був привчений до праці. У 1940 р. закінчив Вапнярську середню залізничну школу №62 і вступив до Київського медичного інституту. Пізніше, згадуючи своє студентське життя, Василь Данилович зазначав, що воно було нелегким, проте цікавим, сповненим великої жаги до знань, до досягнення омріяної мети - стати лікарем. І хоча у Києві провчився лише рік, та за цей час встиг полюбити столицю. Зрідка йому вдавалося викроїти дешицу часу й відвідати театр, кіно чи побувати у Києво-Печерській лаврі, або на Хрещатику.

Зранку 22 червня 1941 р. в гуртожитку на вулиці Моначирської юнак разом з іншими студентами готувався до іспиту. Про початок війни дізнався лише о 12 годині дня з виступу по радіо Молотова. 24 червня під час повітряної тривоги він успішно склав іспит з органічної хімії. Разом із іншими студентами та киянами брав участь в оборонних роботах навколо столиці - копав протитанкові рови. У липні 1941 р. добровільно прийшов до військкомату і був направлений на навчання до 1-го Тюменського піхотного училища, яке закінчив у 1942 р. Як одного з найкращих випускників, його залишили на викладацькій посаді. Василь Данилович служив командиром взводу курсантів. У жовтні 1945 р. був переведений на таку саму посаду в Західносибірське піхотне училище [6]. Наближаючи Перемогу, Василь Данилович готував для армії офіцерські кадри.

Після демобілізації старший лейтенант Білик продовжив навчання у Вінницькому державному медичному інституті, який з відзнакою закінчив у 1950 р. Впродовж 1950-1951 рр. навчався в клінічній ординатурі на кафедрі нервових хвороб того самого інституту. Працював у неврологічній клініці на базі Вінницької обласної

психоневрологічної лікарні ім. акад. О. І. Ющенка. Завжди спокійний і уважний, молодий лікар одразу заслужив визнання у хворих. Василь Данилович отримував листи, в яких вдячні пацієнти дякували йому за врятоване здоров'я, життя, за людяність. Один із листів був особливо зворушливим: молода дівчина Анастасія Сліпченко з с. Нова Чорторія на Житомирщині дякувала лікареві за те, що він вилікував у неї параліч кінцівок і тепер вона може ходити [3].

Упродовж 1951-1966 рр. В. Д. Білик працював асистентом кафедри нервових хвороб. Наполеглива трирічна праця увінчалася захистом кандидатської дисертації на тему "Матеріали до патофізіології і лікування малої хорей". У 1958 р. рішенням Ради Київського медичного інституту ім. О. О. Богомольця йому було присвоєно науковий ступінь кандидата медичних наук. У 1967 р. Вища атестаційна комісія затвердила В. Д. Білика у вченому званні доцента. Упродовж 1966-1971 рр. науковець працював на посаді доцента кафедри нервових хвороб Вінницького медичного інституту.

У 1971 р. Василь Данилович був призначений на посаду проректора з навчальної роботи. У 1973 р. він успішно захистив докторську дисертацію на тему "Питання клініки, патофізіології і лікування екстрапірамідних гіперкінезів" і того самого року в січні Вища атестаційна комісія затвердила науковця у науковому ступені доктора медичних наук, у жовтні - у вченому званні професора.

У 1974 р. В. Д. Білик був призначений на посаду ректора Вінницького державного медичного інституту ім. М. І. Пирогова [6]. За час своєї діяльності зробив вагомий внесок у розвиток організаційної структури вищого навчального закладу. Під його керівництвом інститут набув статусу 1-ї категорії. "Далекоглядний і мудрий стратег В. Д. Білик готував фундаментальні підвалини до переходу від інституту до університету", - йдеться в матеріалах особової справи колишнього ректора [6]. За час його роботи на цій посаді було створено два нових факультети: удосконалення лікарів та його філії на базі ліку-

вально-профілактичних закладів у м. Хмельницький і підготовчий факультет для навчання іноземних громадян. Також було відкрито проблемну наукову лабораторію з вивчення лікувальних якостей радонових вод курорту в м. Хмельник на Вінниччині; складено кошторис на будівництво нового студентського гуртожитку, науково-дослідного центру; розпочато будівництво другої оздоровчо-спортивної бази в с. Степашки Гайсинського району на Вінниччині... Рік за роком покращувалася матеріальна база інституту: були збудовані 3 студентські гуртожитки, студентська їдальня на 250 місць та аудиторний корпус на території обласної лікарні, спортивно-оздоровчий табір [8].

Під керівництвом Василя Даниловича Вінницький медичний інститут став потужним, престижним і відомим закладом вищої освіти. Ректор налагодив наукові зв'язки з навчальними закладами багатьох республік СРСР, а також із зарубіжними країнами. Саме Василь Данилович започаткував навчання іноземних громадян у Вінницькому медичному інституті, в якому на той час навчалися студенти з країн Азії, Африки, Латинської Америки [6].

"За часів ректорства Василя Даниловича до нашого інституту почали вступати іноземці. І сьогодні в десятках країн світу працюють вихованці цього вишу, які прославляють наше місто й нашу країну. В 2007 році я брав участь у засіданні Генасамблеї ООН у Нью-Йорку. Поруч зі мною сидів темношкірий представник Уганди. Несподівано він почав спілкуватися зі мною... і повідомив, що навчався у Вінницькому медичному інституті, а нині обіймає посаду заступника міністра охорони здоров'я у своїй країні", - згадував експолова Вінницької обласної ради І. Бондарчук [1].

Щорічно на базі інституту відбувалися Всесоюзні та республіканські з'їзди науковців, науково-методичні конференції, наради викладачів вищих медичних закладів освіти. Василь Данилович був одним із організаторів Пироговських читань у Вінниці. За час його діяльності на посаді ректора такі наукові форуми відбулися у 1977 р. і 1983 р.

В. Д. Білик очолював Раду ректорів Вінницького центру вищих навчальних закладів, до якого входили вищі навчальні заклади Вінницької, Хмельницької та Житомирської областей [7, 8]. У 1977 р. Рішенням Вченої ради Вінницького медичного інституту науковець був призначений завідувачем кафедри нервових хвороб і роботу на цій посаді успішно поєднував з роботою ректора.

Василь Данилович виконував значну лікувальну роботу в клініці, безвідмовно надавав висококваліфіковану допомогу в лікувальних закладах міста й області.

У 1984 р. за успіхи у навчанні та вихованні лікарів, підготовці викладацьких кадрів та досягнення в роботі з вирішення завдань охорони здоров'я в Україні навчальний заклад на чолі з Василем Даниловичем було нагороджено орденом "Знак Пошани" [6].

У травні 1988 р. В. Д. Білик звільнився з посади ректора і продовжив очолювати кафедру нервових хвороб, яка

під його керівництвом була зразковою щодо наукової, лікувально-профілактичної та викладацької діяльності. Він був чудовим лектором, успішно керував роботою студентського наукового гуртка. З лютого 2005 р. Василь Данилович перейшов на посаду професора кафедри нервових хвороб.

Білик В. Д. - автор близько 80 наукових праць з невропатології. Напрямами його наукових досліджень були нейроінфекційні захворювання, хвороби екстрапірамідної системи, клінічна епідеміологія нервових хвороб, клініко-епідеміологічна характеристика екстрапірамідної патології в Подільському регіоні України [2]. За час роботи в університеті підготував 3 докторів та 12 кандидатів медичних наук, 3 магістрів медицини, 12 клінічних ординаторів.

Василь Данилович очолював Вінницьке обласне наукове товариство неврологів, психіатрів і наркологів, був Почесним членом науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України; членом редакційної колегії журналів "Врачебное дело" і "Вісник Вінницького державного медичного університету". У 1992 р. був обраний академіком Міжнародної академії інтегративної антропології. Неодноразово обирався депутатом Вінницької міської та обласної рад [8].

За розвиток освіти та медицини був нагороджений почесними званнями "Заслужений працівник вищої школи УРСР" (1979) і "Відмінник охорони здоров'я" (1971), орденами Трудового Червоного Прапора (1976), Дружби Народів (1981), багатьма медалями, численними грамотами й подяками.

У 1983 р. В. Д. Білик був удостоєний звання лауреата Державної премії УРСР в галузі науки і техніки за "Створення Музею медицини Української РСР, відновлення Музею-садиби М. І. Пирогова, використання їх для широкої пропаганди досягнень вітчизняної медичної науки і практики охорони здоров'я" [5]. За значний особистий внесок у розвиток медичної науки та охорони здоров'я в місті, підготовку висококваліфікованих медичних кадрів, активну участь в громадському житті у 1998 р. був удостоєний звання "Почесний громадянин м. Вінниці" [1].

Усі ті, хто працювали з В. Д. Біликом, пам'ятають його як мудрого й справедливого керівника, згадують про нього з щирою шаною, відзначають його високий фаховий рівень, справжню ерудицію, відданість роботі, а ще відповідальність, скромність, вміння працювати з людьми, глибоке розуміння проблем і завдань вищої медичної школи та шляхів їх вирішення; його людяність у ставленні до колег і пацієнтів.

Василь Данилович користувався беззаперечним авторитетом, був найбільш шанованою людиною в університеті. Понад п'ять десятків літ свого життя він поклав на вівтар служіння медичній науці й практиці, самовідданий роботі. Василь Данилович - автор яскравих спогадів про свій працюватий і мудрий рід, який досліджував, починаючи з XVIII ст., дитячі роки, рідне селище Вапнярка, навчання у медичному інституті, його участь у

Другій світовій війні... А ще писав вірші, в ліричних і філософських поезіях оспівував красу рідного краю, роздуми про сенс буття. Низка патріотичних поезій В. Д. Білика засвідчує його любов до рідної землі, до України та віру в її світле й квітуче майбутнє. Уже на схилі літ написав рядки:

Мені з життям прощатися не страшно
Бо все вже бачив на віку важкім.
Одне бажання, щоби мати Україна
Багатою та незалежною була у майбутті своїм.

Список посилань - References

- [1] Barsky, M. (2013, February 8). Вечір пам'яті почесного громадянина Вінниці Василя Білика [An evening in memory of the honorary citizen of Vinnytsia Vasyl Bilyk]. *Вінницька газета - Vinnytsia newspaper*, (13), 12.
- [2] Protsek, O. G. (2003). Білик Василь Данилович [Vasyl Danylovych Bilyk]. *Енциклопедія Сучасної України - Encyclopedia of Modern Ukraine*, 2, 787. Київ - Kyiv.
- [3] Sheiko, V. (1962, December 31). Справжня людина [A real person]. *Молодий медик - Young doctor*, (42/43), 4.
- [4] Shpakovska, Yu. (2015, June 24). В ньому поєднувались велич і простота... [It combined greatness and simplicity...]. *Вінниччина - Vinnytsia*, (49), 4.
- [5] The Central Committee of the Communist Party of Ukraine and the Council of Ministers of the Ukrainian SSR (1983). Створення Музею медицини Української РСР, відновлення Музею-садиби М. І. Пирогова, використання їх для широкої пропаганди досягнень вітчизняної медичної науки і практики охорони здоров'я. Постанова ЦК КПУ і Ради міністрів УРСР від 13 грудня 1983 р. №502 (18.02.2020) [The creation of the Museum of Medicine of the Ukrainian SSR, the restoration of the M.I. Pirogov Manor Museum, their use for the wide promotion of the achievements of domestic medical science and health care practice. Resolution of the Central Committee of the Communist Party of Ukraine and the Council of Ministers of the Ukrainian SSR dated December 13, 1983 No. 502 (February 18, 2020)]. Комітет з державних премій України в галузі науки і техніки - Committee on state awards of Ukraine in the field of science and technology. <https://bit.ly/2P2SXqG>
- [6] Vasyl Danylovych Bilyk. [Білик Василь Данилович]. Архів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Вінниця, Україна [Archive of Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov. Vinnytsia, Ukraine].
- [7] Yurchyshina, O. A. (compiler). (2016). Білик Василь Данилович. Ректори ВНМУ ім. М. І. Пирогова: погляд крізь час (1930-2016) [Vasyl Danylovych Bilyk. Rectors of VNMU named after M.I. Pirogov: a look through time (1930-2016)]. *Бібліографічний покажчик - Bibliographic index*, 50-53. <https://bit.ly/2uLcTr2>
- [8] Yurchyshina, O. A., Kravchuk, N. M., Sukhareva, L. V., Melnyk, M. I., Kovalenko, V. A., Bondarchuk, Y., S., & Bilovus, G. Ya. (2020). *За покликом розуму і серця. Вінниця - місто послідовників М. І. Пирогова. Монографія [At the call of mind and heart. Vinnytsia is the city of followers of M. I. Pirogov. Monograph]*. Вінниця: Нова книга - Vinnytsia: New book.

VASYL DANYLOVYCH BILYK - RECTOR, HONORARY CITIZEN OF THE CITY OF VINNYTSIA. TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH

Yurchyshyna O. A.

Annotation. *The article highlights the life and scientific path of V. D. Bilyk, a well-known neurologist, rector of the Vinnytsia State Medical Institute named after M. I. Pirogov (1974-1988), a participant in the Second World War and his contribution to the development of the university.*

Keywords: *Vasyl Danylovych Bilyk, neurologist, vice-rector, rector, doctor of medical sciences, professor, Department of Nervous Diseases of Vinnytsia State Medical University named after M. I. Pirogov, Second World War, Vinnytsia.*
