
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 2 (95)
(квітень - червень)

Одеса 2022

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор А. І. Гоженко

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, В. В. Бубнов, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, Т. П. Опаріна, І. В. Савицький, Е. М. Псядло, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Дніпро), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), О. М. Кочет (Київ), Н. Ніколіч (Хорватія), В. В. Огоренко (Дніпро), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору **20.06.2022** р. Підписано до друку **24.06.2022** р. Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

УДК 616-001.45 : 616-089.5-031.83
DOI <https://zenodo.org/record/6979562>

¹В. М. Носенко, ¹К. В. Дорогань, ²Н. О. Мамай, ²Д. О. Тимчишин, ³В. І. Мережко,
⁴І. М. Демітер

**ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО РЕГІОНАРНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ПІД
КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З
БОЙОВИМИ ВОГНЕПАЛЬНИМИ ПОРАНЕННЯМИ НА ПЕРШИХ ЕТАПАХ
НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

¹Одеський національний медичний університет
²Військово-медичний клінічний центр Південного регіону
³Запорізький військовий шпиталь
⁴Запорізький державний медичний університет

Носенко В. М.: ORCID 0000-0003-2014-8662
Дорогань К. В.: ORCID 0000-0002-6275-185X
Мамай Н. О.: ORCID 0000-0002-7618-4606
Тимчишин Д. О.: ORCID 0000-0001-8407-8849
Мережко В. І.: ORCID 0000-0001-5912-8533
Демітер І. М.: ORCID 0000-0002-3355-4910

Summary. Nosenko V. M., Dorohan K. V., Mamay N. O., Tymchyshyn D. O., Merezko V. I., Demiter I. M. **APPLICATION OF PERIPHERAL REGIONAL ANESTHESIA UNDER THE CONTROL OF ULTRASOUND INVESTIGATION IN PATIENTS WITH COMBAT WOUND INJURIES IN THE FIRST STAGES OF MEDICAL CARE.** – *Odessa National Medical University; e-mail: volodymyrnosenko@gmail.com.* Effective anaesthesia is one of the key tasks in the treatment of the wounded at all stages of medical care. **The aim of the study** was to evaluate the effectiveness of the use of peripheral regional anaesthesia under the control of ultrasound in patients with gunshot wounds in a military hospital in the early stages of medical care. **Material and methods.** Under observation were 78 servicemen who were treated in the conditions of the Zaporizhzhya military hospital for gunshot wounds and in need of urgent surgical intervention using anaesthesia. According to the type of anaesthesia and postoperative analgesia, they are divided into five groups: 1) 18 wounded - performing surgical interventions and postoperative analgesia exclusively with the help of regional units; 2) 29 wounded - surgical interventions with the help of combined anaesthesia: general + regional, postoperative analgesia - with the help of regional blocks; 3) 12 wounded - surgery with general anaesthesia, but some injured areas were anesthetized with a regional blockade before surgery. After the operation, regional blocks were performed in order to analyze those areas that were technically impossible to perform before the operation; 4) 10 wounded - surgical interventions with general anaesthesia, in the postoperative period, a regional blockade; 5) 9 wounded - surgical interventions only with general anaesthesia, regional blockades were not performed. All blockades of peripheral nerve plexuses were performed under the control of ultrasound. Anaesthesia in the postoperative period was performed using multimodal analgesia schemes. The effectiveness of analgesia was monitored by self-assessment of the severity of pain using a visual analog scale (VAS) at 2, 4, 8, 12, 18 and 24 hours after surgery.

Results. Effective regional blockades were implemented in 91.03% of cases. 4 hours after the operation, 5.13% of patients were evacuated, after 12 hours - 55.13%, after 24 hours - 85.90%. No intravascular administration of the local anaesthetic solution was observed, as well as no episode of general toxicity of the local anaesthetic. The authors believe that such a safe result was obtained due to the use of ultrasound control during peripheral regional anaesthesia. The difference in the level of effectiveness of postoperative analgesia was significantly better in patients who managed to anesthetize all wounded areas with the help of regional blockade, compared with those who were unable to anesthetize all wounded areas with regional blockade, as a result of which they received drugs analgesics: an average of 2.3 points ($p < 0.01$) after 2 hours and 1.1 points ($p < 0.02$) after 12 hours for VAS. In general, 64.1% of the injured managed to avoid the use of narcotic analgesics in the postoperative period. **Conclusions.** Regional analgesic techniques can be considered one of the effective components of qualified medical care for patients with gunshot wounds in the early stages of medical care. The most effective and safe results of peripheral regional analgesia can be obtained with the use of ultrasound monitoring. The anatomical accuracy of such anaesthesia increases its effectiveness and allows the evacuation of wounded soldiers as soon as possible after stabilization.

Key words: combat gunshot wound, peripheral regional anaesthesia, ultrasound control, effectiveness of analgesia, visual analog scale.

Реферат. Носенко В. М., Дорогань К. В., Мамай Н. О., Тимчишин Д. О., Мережко В. І., Демітер І. М. **ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО РЕГІОНАРНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ПІД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З БОЙОВИМИ ВОГНЕПАЛЬНИМИ ПОРАНЕННЯМИ НА ПЕРШИХ ЕТАПАХ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ.** Ефективне знеболення є одним із ключових завдань при лікуванні поранених на всіх етапах надання медичної допомоги. **Мета дослідження** – оцінити ефективність застосування периферичного регіонарного знеболення під контролем ультразвукового дослідження у пацієнтів з бойовими вогнепальними пораненнями в умовах військового шпиталю на перших етапах надання медичної допомоги. **Матеріал та методи.** Під спостереженням було 78 військовослужбовців, які проходили лікування в умовах Запорізького військового госпіталю, з приводу вогнепальних поранень та потребували невідкладного хірургічного втручання з використанням анестезіологічного забезпечення. За видом анестезіологічного забезпечення та післяопераційної аналгезії, їх поділено на п'ять груп: 1) 18 поранених – виконання оперативних втручань і післяопераційна аналгезія виключно за допомогою регіонарних блоків; 2) 29 поранених – оперативні втручання за допомогою комбінованої анестезії: загальна + регіонарна, післяопераційна аналгезія – за допомогою регіонарних блоків; 3) 12 поранених – оперативні втручання за допомогою загальної анестезії, однак деякі поранені ділянки були знеболені за допомогою регіонарної блокади до операцій. Після операції виконувалися регіонарні блоки з метою аналгезії тих ділянок, які технічно не було змоги виконати перед операцією; 4) 10 поранених – оперативні втручання за допомогою загальної анестезії, у післяопераційному періоді виконана регіонарна блокада; 5) 9 поранених – оперативні втручання виключно за допомогою загальної анестезії, регіонарні блокади не виконувалися. Усі блокади периферійних нервових сплетень виконувалися під контролем ультразвукового дослідження. Знеболення у післяопераційному періоді здійснювали за допомогою схем мультимодальної аналгезії. Моніторинг ефективності аналгезії проводився за допомогою самооцінки вираженості больового синдрому за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) через 2, 4, 8, 12, 18 та 24 год після оперативного втручання. **Результати.** Ефективні регіонарні блокади були виконані у 91,03 % випадків. Через 4 год після операцій, були вже евакуйовані 5,13 % пацієнтів, через 12 год – 55,13 %, через 24 год – 85,90 %. Не відмічено жодного інтрасудинного введення розчину місцевого анестетику, а також жодного епізоду загальної токсичної дії місцевого анестетику. Автори вважають, що такий безпечний результат отримано завдяки використанню ультразвукового контролю при проведенні периферичної регіонарної анестезії. Різниця в рівні ефективності післяопераційної аналгезії була достовірно кращою у пацієнтів, у яких вдалося знеболити всі поранені ділянки за допомогою регіонарної блокади,

порівняно з пораненими, у яких не було змоги знеболити всі поранені ділянки за допомогою регіонарної блокади, внаслідок чого вони в плановому порядку отримували наркотичні анальгетики: в середньому на 2,3 бали ($p < 0,01$) через 2 год та на 1,1 бали ($p < 0,02$) через 12 год за ВАШ. Взагалі у 64,1% поранених вдалося уникнути використання наркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді. **Висновки.** Регіонарні анальгетичні методики можна вважати одним з ефективних компонентів кваліфікованої медичної допомоги пацієнтам з вогнепальними пораненнями вже на перших етапах надання медичної допомоги. Найбільш ефективні та безпечні результати периферичної регіонарної анальгезії можна отримати при застосуванні ультразвукового контролю. Анатомічна точність проведення такого знебоління підвищує його ефективність й дозволяє провести евакуацію військових поранених як найшвидше після стабілізації стану.

Ключові слова: бойове вогнепальне поранення, периферичне регіонарне знебоління, ультразвуковий контроль, ефективність анальгезії, візуальна аналогова шкала.

Реферат. Носенко В. М., Дорогань К. В., Мамай Н. А., Тимчишин Д. О., Мережка В. И, Демитер И. Н. **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РЕГИОНАРНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЕВЫМИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫМИ РАНЕНИЯМИ НА ПЕРВЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.** Эффективное обезболивание является одной из ключевых задач при лечении раненых на всех этапах медицинской помощи. **Цель исследования** – оценить эффективность применения периферического регионарного обезболивания под контролем ультразвукового исследования у пациентов с боевыми огнестрельными ранениями в условиях военного госпиталя на первых этапах оказания медицинской помощи. **Материал и способы.** Под наблюдением было 78 военнослужащих, которые проходили лечение в условиях Запорожского военного госпиталя по поводу огнестрельных ранений и нуждавшихся в неотложном хирургическом вмешательстве с использованием анестезиологического обеспечения. По виду анестезиологического обеспечения и послеоперационной анальгезии, они разделены на пять групп: 1) 18 раненых – выполнение оперативных вмешательств и послеоперационная анальгезия исключительно с помощью регионарных блоков; 2) 29 раненых – оперативные вмешательства с помощью комбинированной анестезии: общая + регионарная, послеоперационная анальгезия – с помощью регионарных блоков; 3) 12 раненых – оперативные вмешательства с помощью общей анестезии, однако некоторые раненые участки были обезболены с помощью регионарной блокады в операции. После операции выполнялись регионарные блоки для анальгезии тех участков, которые технически не было возможности выполнить перед операцией; 4) 10 раненых – оперативные вмешательства с помощью общей анестезии, в послеоперационном периоде выполнена регионарная блокада; 5) 9 раненых – оперативные вмешательства исключительно с помощью общей анестезии, регионарные блокады не выполнялись. Все блокады периферических нервных сплетений выполнялись под контролем ультразвукового исследования. Обезболивание в послеоперационном периоде осуществляли с помощью схем мультимодальной анальгезии. Мониторинг эффективности анальгезии проводился с помощью самооценки выраженности болевого синдрома с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) через 2, 4, 8, 12, 18 и 24 часа после оперативного вмешательства. **Результаты.** Эффективные регионарные блокады были выполнены в 91,03% случаев. Через 4 часа после операций, были уже эвакуированы 5,13% пациентов, через 12 часов – 55,13%, через 24 часа – 85,90%. Не отмечено ни одного интрасосудистого введения раствора местного анестетика, а также ни одного эпизода общего токсического действия местного анестетика. Авторы считают, что такой безопасный результат получил благодаря использованию ультразвукового контроля при проведении периферической регионарной анестезии. Разница в уровне эффективности послеоперационной анальгезии была достоверно лучше у пациентов, у которых удалось обезболить все раненые участки с помощью регионарной блокады, по сравнению с ранеными, у которых не было возможности обезболить все раненые участки с помощью регионарной блокады, в результате чего они в плановом порядке получали наркотические анальгетики: в среднем на 2,3 балла ($p < 0,01$)

через 2 часа и на 1,1 балла ($p < 0,02$) через 12 ч по ВАШ. Вообще 64,1% раненых удалось избежать использования наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде. **Выводы.** Региональные анальгетические методики можно считать одним из эффективных компонентов квалифицированной медицинской помощи пациентам с огнестрельными ранениями уже на первых этапах оказания медицинской помощи. Наиболее эффективные и безопасные результаты периферической регионарной анальгезии можно получить при использовании ультразвукового контроля. Анатомическая точность проведения такого обезболивания повышает его эффективность и позволяет провести эвакуацию военных раненых как можно скорее после стабилизации состояния.

Ключевые слова: боевое огнестрельное ранение, периферическое регионарное обезболивание, ультразвуковой контроль, эффективность анальгезии, визуальная аналоговая шкала.

Вступ

Ефективне знеболення є одним із ключових завдань при лікуванні поранених на всіх етапах надання медичної допомоги [1]. На сьогоднішній день, багато військових анестезіологів країн НАТО рекомендують в лікуванні болю при бойовій травмі, якомога раніше використовувати регіонарні анальгетичні методики (як альтернативу наркотичним анальгетикам) у складі схем мультимодальної анальгезії [2]. В різних дослідженнях доведено, що використання безопіатної або малоопіатної анальгезії призводить до більш швидкої стабілізації стану пацієнтів, що вкрай важливо у разі надання допомоги в умовах медичного закладу, який знаходиться на першій лінії від місць проведення бойових дій, адже дає змогу якомога найшвидше евакуйовувати поранених на наступний етап надання медичної допомоги [3]. Також доведено, що ефективність регіонарних блокад, при яких місцевий анестетик вводиться безпосередньо до периневрального простору периферичних нервових сплетень, значно підвищується за допомогою спеціальної апаратури (ультразвукова візуалізація нервів, коли голка вводиться безпосередньо під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) [4]). УЗД, враховуючи варіабельність анатомії людського тіла, дозволяє у режимі реального часу візуалізувати нервові стовпи, проводити блокаду, забезпечує комфорт пацієнту, зменшує тривалість процедури [5] і, що дуже важливо, може проводитися навіть в разі важкого стану пацієнта. При огляді вітчизняних та іноземних публікацій можна отримати багато інформації про досвід використання регіонарних анальгетичних методик за допомогою УЗ-сканеру у лікуванні пацієнтів з вогнепальними пораненнями [6]. Але переважна більшість досліджень зроблена в умовах тилових медичних закладів, де була можливість спостерігати за пораненими на протязі довгого часу особисто, робити це в більш спокійних умовах та використовувати пролонговані регіонарні методики знеболення (які потребували спеціального догляду навченим персоналом) [7]. При цьому є невелика кількість робіт о виконанні регіонарних блокад за допомогою УЗД в умовах прифронтових шпиталів, до того ж, ці публікації мають характер презентації особистого досвіду при наданні анестезіологічної допомоги пораненим. В більшості випадків це публікації іноземних авторів, які були зроблені на досвіді бойових дій військ НАТО в Афганістані та Іраку (початок ХХІ сторіччя) [8], адже саме у цей період в арсеналі лікарів-анестезіологів почали в достатній кількості з'являтися портативні ультразвукові апарати, завдяки чому розвиток методик регіонарної анестезії отримав новий поштовх [9].

Мета дослідження – оцінити ефективність застосування периферичного регіонарного знеболення під контролем ультразвукового дослідження у пацієнтів з бойовими вогнепальними пораненнями в умовах військового шпиталю на перших етапах надання медичної допомоги.

Матеріали та методи

Під спостереженням було 78 військовослужбовців з вогнепальними пораненнями, які надійшли до Запорізького військового госпіталю безпосередньо з місць ведення бойових дій в період з 25 лютого 2022 року по 17 березня 2022 року, та потребували невідкладного хірургічного втручання з використанням анестезіологічного забезпечення.

Серед поранених, які потребували хірургічного втручання з використанням анестезіологічного забезпечення, поранення однієї із кінцівок (ізолюване пошкодження) було у 32 (41,1%) пацієнтів, поранення одразу декількох кінцівок (поєднані пошкодження кінцівок) – у 15 (19,2%) чоловіків, поєднані пошкодження з пораненнями кінцівок та декількох інших анатомічних ділянок тіла – у 31 (39,7%) осіб (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за локалізацією поранень, n (%)

Локалізація поранень у пацієнтів	Кількість пацієнтів
Поранення однієї із кінцівок (ізолюване пошкодження)	32 (41,1)
Поранення одразу декількох кінцівок (поєднані пошкодження кінцівок)	15 (19,2)
Поєднані пошкодження з пораненнями кінцівок та інших ділянок тіла	31 (39,7)

Враховуючи, що більшість поранень складають пошкодження кінцівок, теоретично можна було б виконувати регіонарні блокади та не користуватися препаратами для загальної анестезії під час операцій взагалі. Однак, після отриманого поранення, деякі пацієнти поступають у важкому стані як за об'єктивними показниками, так і психологічними. Тому, регіонарну блокаду, як єдиний вид анестезії, ми виконували у разі стабільного стану пораненого, і лише за його згодою бути «присутнім на операції». В інших випадках ми все ж віддавали перевагу загальній анестезії. Але, у зв'язку з можливістю користуватись портативним ультразвуковим сканером, загальна анестезія нами активно доповнювалася провідниковою анестезією (подовжений ефект якої використовувався і для післяопераційної аналгезії).

Ми в ніякому разі не ставили перед собою завдання будь-яким чином уникнути загальної анестезії, взагалі відмовитись від введення опіоїдів та виконати якомога більше блоkad задля забезпечення знеболення кожної пораненої ділянки тіла. Адже багато хто з пацієнтів мав поєднані пошкодження з пораненнями декількох анатомічних ділянок тіла, тому намагання знеболити абсолютно усі рани за допомогою блоkad було б недоцільне та небезпечне. Нами виконувалася більш, ніж як одна регіонарна блокада на одного пораненого. В основному більшість блоkad були дистальними, кількість проксимальних блоkad була значно менша. Наприклад, при наявності поранень однієї верхньої та однієї нижньої кінцівки (не вище колінного суглобу), нами виконувалися блокади плечового сплетіння та сідничного нерву дистально (разом з блокадою стегнового нерву, чи без неї, в залежності від ділянки поранення); у разі поранення обох нижніх кінцівок (не вище колінного суглобу), нами виконувалися дистальні блокади сідничних нервів з обох сторін (разом з блокадами стегнових нервів, чи без них, в залежності від ділянки поранення). Натомість, якщо у пацієнта були поранені обидві верхні кінцівки, ми не виконували одразу дві проксимальні блокади плечових сплетінь – одна з блоkad була обов'язково з аксиллярного доступу. У разі недостатності такої анестезії, додатково вводилися препарати для загальної анестезії. У випадках, коли були пошкоджені обидві нижні кінцівки та одна верхня кінцівка, виключно у разі гемодинамічно стабільного стану пораненого, нами використовувалася комбінація спінальної анестезії з блокадою плечового сплетення (дана методика була запропонована на школі регіонарної анестезії «Козацький спис» м. Запоріжжя у травні 2015 року лікарями 61-го Військового мобільного госпіталю Пальжок О.Д., Войтенко С.М. та Марченко Ю.В.). У разі нестабільного стану, пораненому проводилася загальна анестезія в комбінації з регіонарними блокадами. Оперативні втручання на стегні проводилися за допомогою загальної чи спінальної анестезії. Проксимальна блокада поперекового сплетіння (псоас-компаратмент блок) нами не виконувалася, а у зв'язку з тим що блокада поперекового сплетіння іліофасціальним доступом не завжди достатня для проведення адекватної анестезії, тому її використовували лише як один з компонентів комбінованої анестезії та у складі мультимодальної аналгезії післяопераційного періоду. Проксимальну блокаду сідничного нерву ми виконали лише одному пацієнту, також з метою аналгезії післяопераційного періоду, у якого були множинні вогнепальні поранення, в тому числі спини (що робило небезпечним епідуральне

знеболення) та з великим дефектом м'яких тканин задньої поверхні стегна.

Таким чином, за видом анестезіологічного забезпечення та післяопераційної аналгезії, умовно поділено поранених на п'ять груп:

- 1-а група – 18 поранених (23,1%). Виконані оперативні втручання виключно за допомогою регіонарної анестезії. Це пацієнти у яких були поранені одна з кінцівок або одразу декілька кінцівок. Спінальна анестезія була у 4 поранених, після операції виконувалися регіонарні блоки з метою аналгезії.

- 2-а група – 29 поранених (37,2%). Виконані оперативні втручання за допомогою комбінованої анестезії: загальна + регіонарна. Це також пацієнти у яких були поранені одна або одразу декілька кінцівок. Але, враховуючи їх стан (як за об'єктивними показниками так і за відмовою самого пацієнта від «присутності на операції»), регіонарна блокада виконувалася в комбінації із загальною анестезією.

- 3-я група – 12 поранених (15,4%). Виконані оперативні втручання за допомогою загальної анестезії, однак деякі поранені ділянки були знеболені за допомогою регіонарної блокади до операцій. Це пацієнти, які мали поєднані пошкодження з пораненням декількох анатомічних ділянок тіла. Після операції виконувалися ще регіонарні блоки з метою аналгезії тих ділянок, які технічно не було змоги виконати перед операцією. Але достатньо знеболити всі поранені ділянки вдалося лише 6 пораненим.

- 4-а група – 10 поранених (12,8%). Виконані оперативні втручання за допомогою загальної анестезії, регіонарна блокада виконана у післяопераційному періоді (в тому числі катетеризації епідурального простору). Це також пацієнти, які мали поєднані пошкодження з пораненням декількох анатомічних ділянок тіла. Регіонарну блокаду було технічно складно зробити перед операцією. Після операції вдалося за допомогою блокади знеболити всі поранені ділянки лише 4 пораненим.

- 5-а група – 9 поранених (11,5%). Виконані оперативні втручання виключно за допомогою загальної анестезії, регіонарні блокади не виконувалися. Це також пацієнти, які мали поєднані пошкодження з пораненням декількох анатомічних ділянок тіла, але без пошкоджень кінцівок, животу та промежини (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл поранених по групах за видом анестезіологічного забезпечення та післяопераційної аналгезії, n (%)

Група	Вид анестезіологічного забезпечення та післяопераційної аналгезії	Кількість пацієнтів
1-а	Виключно регіонарна анестезія	18 (23,1)
2-а	Загальна анестезія + регіонарна блокада	29 (37,2)
3-я	Загальна анестезія, деякі поранені ділянки були знеболені за допомогою регіонарної блокади до операцій	12 (15,4)
4-а	Загальна анестезія, деякі поранені ділянки були знеболені за допомогою регіонарної блокади після операцій	10 (12,8)
5-а	Загальна анестезія, регіонарні блокади не виконувалися	9 (11,5)

Усі блокади периферійних нервових сплетень ми виконували під контролем УЗД за допомогою портативного ультразвукового сканеру експертного класу «Mindray M5» (Китай), лінійних (5,0/7,5/10,0 МГц, 35 мм (7L4s)) та мікроконвексних (2,5/3,5/5,0/Н5,0/Н6,0 МГц (3C1s)) датчиків. У якості місцевого анестетика використовували 0,25% розчин бупівакаїну.

Види периферичної регіонарної анестезії, які нами виконувалися в залежності від області поранення, були наступними:

- блокади плечового сплетіння міжрабінчастим, надключичним та аксиллярним доступами під контролем УЗД;

- блокади поперекового сплетіння іліофасціальним доступом, стегнового нерву та сідничного нерву під контролем УЗД;

- нейроаксіальні блокади – спінальна анестезія та епідуральна аналгезія.

Спостереження за вітальними функціями, під час оперативних втручань, здійснювалося за допомогою монітора «Brightfield Healthcare OSEN800E» (Швеція) за

наступними параметрами: електрокардіографія, неінвазивне вимірювання артеріального систолічного та діастолічного тиску, плетизмографія, вимірювання насичення крові киснем (SpO_2).

Знеболення у післяопераційний період здійснювалося за допомогою схем мультимодальної анальгезії. 57 пацієнтам, яким за допомогою регіонарної блокади вдавалося знеболити всі поранені ділянки, призначалися лише нестероїдні протизапальні препарати (1% розчин парацетамолу по 100 мл внутрішньовенно 2 рази на добу, а також 2,5% розчин декскетопрофену по 2 мл внутрішньом'язово 3 рази на добу), наркотичні анальгетики лише за потребою. 21 пацієнту, у яких були поранені ділянки, що не знеболювалися за допомогою регіонарної блокади, призначалися в плановому порядку окрім нестероїдних протизапальних препаратів ще й наркотичні анальгетики.

Моніторинг ефективності анальгезії проводився за допомогою оцінки вираженості больового синдрому за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) [10] через 2, 4, 8, 12, 18 та 24 години після оперативного втручання. Усім пораненим, у яких реєструвалося вираженість больового синдрому вище, ніж 5-6 балів за ВАШ, виконувалися додаткові регіонарні блокади (якщо була можливість) або призначалися наркотичні анальгетики [11].

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми EXCEL і методів аналітичної статистики: за допомогою вибіркового методу оцінювали параметри генеральної сукупності за даними вибірки абсолютну (n) та відносну кількість випадків (%), середнє значення (M), помилка стандартного відхилення ($\pm SE$), мінімальне та максимальне значення параметричних показників; за допомогою статистичних критеріїв визначали правомочність висунутих гіпотез: t -критерій застосовували для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних (залежних) вибірок; χ^2 -критерій – для аналізу спряження ознак, порівняння частот подій.

Результати та обговорення

Недостатній блок у поранених 1-ої групи, яким були виконані оперативні втручання виключно за допомогою регіонарної анестезії, нами спостерігався у 3 (16,37 %) пацієнтів. Серед них, двом пацієнтам було виконано дистальну блокаду сідничного нерву (у одного було поранення з пошкодженням м'язких тканин гомілки, у другого – поранення з переломами кісток стопи), ще одному виконано блокаду плечового сплетіння міждрабинчастим доступом (поранення верхньої кінцівки з переломом плечової кістки). Під час операцій пацієнти поскаржилися на больові відчуття, нами було додатково введено препарати для загального знеболення. Усім пацієнтам, яким виконувалася спінальна анестезія (4 (22,22 %) поранених), після операції за допомогою УЗ-сканеру були зроблені додатково регіонарні блоки, з метою якісної анальгезії післяопераційного періоду.

Пацієнтам 2-ої групи виконувалася комбінована анестезія у складі – загальна анестезія та регіонарні блокади. З них 4 (13,79 %) пацієнтам, які мали вогнепальні поранення нижньої кінцівки з переломом стегнової кістки, під контролем УЗД була виконана блокада поперекового сплетіння іліофасціальним доступом ще в умовах протишокової палати приймального відділення, задля зменшення гострого болю під час маніпуляцій у передопераційному періоді (транспортування до рентген-кабінету та операційної, переміщення на операційний стіл та інше). Усім іншим пораненим 2-ої групи, регіонарні блоки під контролем УЗД, відповідно до області пошкодження, виконувалися тільки після початку загальної анестезії. 7 (24,14 %) поранених надійшли у важкому стані, з нестабільними показниками гемодинаміки, оперативні втручання проводилися на фоні стану шоку та дефіциту об'єму циркулюючої крові, анестезіологічне забезпечення виконувалося за відповідними принципами роботи з пацієнтом у стані шоку. Тому оцінка якості регіонарної блокади як компонента комбінованої анестезії, нами не проводилася, кількість препаратів для загальної анестезії не зменшувалася та вводилася відповідно до рекомендованих доз.

Ефективність блоkad інтраопераційно оцінювалася лише у поранених без ознак шоку, за показниками гемодинаміки, після зменшення швидкості введення препаратів загальної анестезії. Підтримка загальної анестезії проводилася внутрішньовенно шляхом безперервного введення за допомогою шприцевого інфузійного насосу – пропофол та фентаніл (із швидкістю 7 мг/кг/годину та 3,5 мкг/кг/годину відповідно). Через 20-30 хвилин

після виконання блокади ми знижували швидкість введення пропофолу до 4 мг/кг/годину та фентанілу до 2 мкг/кг/годину. У 15 (51,72 %) пацієнтів спостерігалися стабільні показники гемодинаміки до кінця операції, що може свідчити за якісну та ефективну периферійну блокаду. Але у 7 (24,14 %) пацієнтів відбувалася тенденція до гіпертензії та тахікардії, що нами було трактовано або як недостатньо ефективна блокада, або як недостатня седация та аналгезія. Тому, спочатку нами було збільшено швидкість пропофолу до 7 мг/кг/годину, після цього зафіксовано стабілізація показників гемодинаміки у 3/7 (42,86 %) пацієнтів. Однак, не дивлячись на збільшення швидкості введення пропофолу, тенденція до гіпертензії та тахікардії залишалася у 4/7 (51,14 %) пацієнтів, що нами було розцінено як недостатньо ефективний блок. Всім цим пораненим було збільшено швидкість фентанілу до 3,5 мкг/кг/годину, після чого зафіксовано стабілізацію показників гемодинаміки. Досить цікаво, що з них два пацієнта були з переломами стегнової кістки, яким були виконані блокади поперекового сплетіння ілюофасціальним доступом (котрі багатьма авторами вважаються не завжди достатніми для анестезії), до того ж, хірурги під час операції також працювали і у ділянках інервації ще й сідничного нерву.

Таблиця 3

Ефективність периферичної регіонарної анестезії під час оперативного втручання у поранених 1-ої та 2-ої груп

Ефективність периферичної регіонарної анестезії	Кількість пацієнтів, n (%)	
	1-а група (n=18)	2-а група (n=22)
Ефективна блокада	15 (83,3)	18 (62,1)
Неефективна блокада	3 (16,7)	4 (13,8)
Ефективність не визначали	–	7 (24,1)
Примітка. Статистично значимої різниці між групами не виявлено (p>0,05).		

12 пацієнтів 3-ої групи мали поєднані пошкодження з пораненням декількох ділянок тіла, в тому числі верхніх кінцівок та стегон. Оперативні втручання виконувалися за допомогою загальної анестезії та додатково були зроблені під контролем УЗД ще й блокади плечового сплетіння та/або поперекового сплетіння ілюофасціальним доступом. Регіонарні блокади для знеболення інших пошкоджених ділянок тіла (живіт, промежина та дистальні відділи нижніх кінцівок) перед операцією нами не виконувалися, адже зробити це було технічно складно (необхідність повороту пацієнта на бік). Тому, відповідні регіонарні блокади застосовували після операцій для аналгезії. Серед них: епідуральні катетеризації проведені 7 (58,33 %) хворим, дистальні блокади сідничного нерву під контролем УЗД – 5 (41,67 %) пораненим. Також у 6 (50,00 %) пацієнтів були пошкоджені інші ділянки тіла, які за допомогою регіонарної анестезії нами не були знеболені. Об'єктивно оцінювати якість блокад, які були зроблені перед операцією, ми також планували за моніторингом змін показників гемодинаміки, при зменшенні швидкості введення пропофолу та фентанілу. Однак, поранених одночасно оперували декілька хірургічних бригад на різних ділянках тіла, що унеможливило це зробити. Оцінювання ефективності блокади плечового сплетіння проводили на підставі урахування больового відчуття пораненого після його прокидання. 4 пацієнтам 3-ої групи нами було зроблено 5 блокад плечового сплетіння, відсутність болю в ранах кінцівки спостерігалася у 100% випадків.

Пацієнти 4-ої групи мали поєднані пошкодження з пораненням декількох ділянок тіла, але без поранень верхніх кінцівок та стегон. Оперативні втручання виконувалися за допомогою лише загальної анестезії. Із-за технічних складнощів регіонарні блокади перед операцією нами не виконувалися. Як і частині пацієнтів 3-ої групи, блокади відповідно пошкоджених ділянок, проводилися після операцій для аналгезії. Серед них: епідуральні катетеризації – 6 (60,00 %), дистальні блокади сідничного нерву під контролем УЗД – 4 (40,00 %), проксимальна блокада сідничного нерву під контролем УЗД – 1 (10,00 %). Також, як і в 3-й групі, у 6 (60,00 %) пацієнтів 4-ої групи були пошкоджені інші ділянки тіла, які за допомогою регіонарної блокади нами не могли бути знеболені.

Пацієнти 5-ої групи мали поєднані пошкодження з пораненням декількох ділянок тіла, а саме шия, грудна клітина та спина. Регіонарні блокади задля знеболення цих ділянок нами не виконувалися. Тому оперативні втручання відбувалися лише за допомогою

загальної анестезії та післяопераційне знеболення проводилося без регіонарних блокад. У післяопераційний період проводилося спостереження за пораненими, до моменту їхньої евакуації на наступний етап надання медичної допомоги.

Враховуючи, що м. Запоріжжя знаходилося в безпосередній близькості до місць проведення бойових дій, поранені евакуювалися як найшвидше після стабілізації стану та ефективного знеболення. При цьому, відсутність больового синдрому та оцінка рівня знеболення не більше, ніж 3 бали за ВАШ, вважалися як один з критеріїв готовності пацієнта до евакуації. Таким чином, на момент першого запланованого дослідження оцінювання рівня знеболення через 4 год після операцій, були вже евакуйовані 4 (5,13 %) пацієнта, через 12 год – 43 (55,13 %) поранених, через 24 год – 67 (85,90 %). Кількість поранених залежно від часу по закінченню операцій, за якими існувала можливість спостереження, представлена в табл. 4.

Таблиця 4

Кількість поранених залежно від часу по закінченню операцій, за якими існувала можливість спостереження, n (%)

Час спостереження після операції, год	Група					Усього
	1-а, n=18	2-а, n=29	3-я, n=12	4-а, n=10	5-а, n=9	
2	18(100)	29(100)	12(100)	10(100)	9(100)	78(100)
4	15(83,33)	28(96,55)	12(100)	10(100)	9(100)	74(94,87)
8	11(61,11)	18(62,07)	11(91,67)	10(100)	8(88,89)	58(74,36)
12	5(27,78)	9(31,03)	8(66,67)	7(70,00)	6(66,67)	35(44,87)
18	2(11,11)	4(13,79)	5(41,67)	5(50,00)	3(33,33)	19(24,36)
24	0(0,00)	0(0,00)	4(33,33)	4(40,00)	3(33,33)	11(14,10)

Найкращі показники спостерігалися серед пацієнтів 1-ої та 2-ої груп. Навіть ті поранені, у яких під час операцій був недостатній ефект анестезії, відзначали повну відсутність больового синдрому після операцій на протязі тривалого часу. Через 2 год після операцій нами фіксувалася вираженість больового синдрому від 0 до 3 балів за ВАШ у всіх 47 (100%) поранених, через 4 год – від 0 до 3 балів за ВАШ у всіх 43 (100 %) поранених, через 8 год – від 0 до 3 балів за ВАШ у 28 поранених (96,55 %). У одного пораненого (після ампутації верхньої кінцівки – фантомний біль) вираженість больового синдрому була оцінена у 7-8 балів за ВАШ, тому додатково було призначено наркотичні анальгетики. Через 12 год після операцій нами реєструвалася вираженість больового синдрому від 0 до 3 балів за ВАШ у 10 (71,42 %) поранених, від 3 до 7 балів – у 4 (28,57 %) поранених, трьом з них виконано додатково блокади плечового сплетіння (після блокади вираженість болю 0-3 балів за ВАШ), одному призначено додатково наркотичні анальгетики. Через 18 годин після операцій вираженість больового синдрому від 0 до 3 балів за ВАШ була у 2 (33,33 %) поранених, а від 3 до 6 балів – у 4 (66,67 %) поранених, тому трьом з них виконано додатково блокади сідничних нервів (після блокади вираженість болю – 0-3 бали за ВАШ), одному призначено додатково наркотичні анальгетики. Через 24 години після операцій поранених 1-ої та 2-ої груп під наглядом не було – вони евакуювалися на наступний етап надання медичної допомоги.

За допомогою ВАШ ми порівнювали рівень вираженості больового синдрому у післяопераційному періоді у поранених 3-ої, 4-ої та 5-ої груп. Умовно поділили їх на дві підгрупи. До I підгрупи включили 10 пацієнтів 3-ої та 4-ої груп, у яких вдалося знеболити всі поранені ділянки за допомогою регіонарної блокади. До II підгрупи було віднесено 21 пацієнта 3-ої, 4-ої та 5-ої груп, у яких не було змоги знеболити всі поранені ділянки за допомогою регіонарної блокади, внаслідок чого вони в плановому порядку отримували наркотичні анальгетики.

Через 2 год після операцій нами фіксувалася самооцінка вираженості больового синдрому від 0 до 3 балів за ВАШ у 19 (61,29 %) з 31 пораненого, серед яких у 10 (100 %) чоловіків з I підгрупи, від 4 до 6 балів за ВАШ – у 11 (35,48 %) поранених та від 7 до 8 балів за ВАШ – у 1 (3,23 %) пораненого.

Через 4 год після операцій зареєстровано самооцінку вираженості больового

синдрому від 0 до 3 балів за ВАШ у 21 (67,74 %) з 31 пораненого, серед них у 10 (100 %) з I підгрупи, від 4 до 6 балів за ВАШ – у 10 (32,26 %) поранених.

Через 8 год після операцій самооцінка вираженості больового синдрому була від 0 до 3 балів за ВАШ у 20 (68,97 %) з 29 поранених, серед них у 7 (70,00 %) пацієнтів з I підгрупи, та від 4 до 6 балів за ВАШ – у 9 (31,03 %) поранених, серед них у 2 (20,00 %) з I підгрупи.

Через 12 год після операцій самооцінка вираженості больового синдрому варіювала від 0 до 3 балів за ВАШ у 14 (66,7%) з 21 пораненого, серед них у 7 (70,00 %) з I підгрупи, та від 4 до 6 балів за ВАШ – у 7 (33,33 %) поранених, серед них у 1 (10,00 %) з I підгрупи.

Через 18 год після операцій самооцінка вираженості больового синдрому коливалася від 0 до 3 балів за ВАШ у 7 (53,85 %) з 13 поранених, серед них у 2 (20,00 %) – з I підгрупи, від 4 до 6 балів за ВАШ – у 4 (30,77 %) поранених, серед них у 1 з I підгрупи (10,00 %), від 7 до 8 балів за ВАШ – у 2 (15,38 %) поранених.

Через 24 год після операцій вираженість больового синдрому була від 0 до 3 балів за ВАШ у 8 (72,73 %) з 11 поранених та від 4 до 6 балів за ВАШ – у 3 (27,27 %) поранених. На цей час поранених I підгрупи на спостереженні не залишилось – всі були евакуйовані на наступний етап надання медичної допомоги.

Середні арифметичні значення балів самооцінки вираженості больового синдрому за ВАШ з максимальними та мінімальними значеннями, які нами спостерігалися у поранених в післяопераційному періоді представлені в табл. 5.

Таблиця 5

Середня самооцінка вираженості больового синдрому у поранених в післяопераційному періоді за ВАШ, $M \pm SE$ [min; max], у балах

Група	Час спостереження, у годинах					
	2	4	8	12	18	24
1-а, n=18	1,6±0,2 [1,0; 3,0]	1,8±0,2 [1,0; 3,0]	2,2±0,2 [1,0; 3,0]	3,4±0,5 [2,0; 7,0]	3,0±0,4 [1,0; 5,0]	-
2-а, n=29	1,8±0,2 [1,0; 3,0]	2,1±0,2 [1,0; 3,0]	2,5±0,3 [1,0; 8,0]	3,6±0,4 [2,0; 6,0]	3,7±0,4 [2,0; 5,0]	-
3-я, n=12	2,9±0,6 [1,0; 6,0]	3,05±0,6 [1,0; 6,0]	3,6±0,7 [1,0; 6,0]	3,6±0,7 [1,0; 6,0]	3,9±0,6 [1,0; 8,0]	-
I, n=6	1,8±0,2 [1,0; 6,0]	2,3±0,2 [1,0; 3,0]	3,2±0,3 [2,0; 6,0]	3,2±0,4 [2,0; 6,0]	2,5±0,4 [2,0; 3,0]	
II, n=6	4,0±0,6 [3,0; 6,0]	3,8±0,6 [2,0; 6,0]	4,0±0,6 [2,0; 6,0]	4,0±0,6 [3,0; 6,0]	5,3±0,7 [3,0; 8,0]	4,0±0,6 [3,0; 6,0]
4-а, n=10	3,1±0,3 [1,0; 3,0]	3,2±0,3 [1,0; 3,0]	3,7±0,5 [1,0; 3,0]	3,8±0,6 [1,0; 3,0]	4,2±0,6 [1,0; 3,0]	-
I, n=4	2,0±0,4 [1,0; 3,0]	2,5±0,6 [2,0; 3,0]	3,5±0,8 [2,0; 6,0]	3,0±0,0 [3,0; 3,0]	4,0±0,0 [4,0; 4,0]	
II, n=6	4,2±0,7 [2,0; 6,0]	3,8±0,7 [2,0; 6,0]	3,8±0,7 [3,0; 6,0]	4,5±0,6 [3,0; 6,0]	4,3±0,6 [3,0; 6,0]	3,8±0,6 [3,0; 6,0]
5-а, n=9	4,4±0,7 [1,0; 8,0]	4,1±0,7 [2,0; 6,0]	3,6±0,5 [2,0; 6,0]	4,5±0,7 [3,0; 6,0]	4,7±0,8 [3,0; 8,0]	5,0±0,0 [5,0; 5,0]

Достовірної різниці між ефективністю знеболення пацієнтів 1-ої, 2-ої, а також перших підгруп 3-ої та 4-ої груп через 2 та 12 годин спостереження після оперативних втручань не визначено. Також не було відмічено достовірної різниці рівня знеболення у пацієнтів 5-ої групи та других підгруп 3-ої та 4-ої груп через такі самі проміжки часу.

Ми порівняли, наскільки рівень анальгезії достовірно ефективніший у випадках, при спробі вести пацієнтів після операцій без використання наркотичних анальгетиків (за допомогою регіонарної анальгезії), ніж коли наркотичні анальгетики пацієнти отримували в плановому порядку. Середні арифметичні значення вираженості больового синдрому за ВАШ у пацієнтів 1-ої, 2-ої групи, а також підгрупи I 3-ої та 4-ої груп через 2 год та 12 год післяопераційного спостереження складала 1,8±0,2 бали та 3,4±0,5 бали відповідно. При цьому середні арифметичні значення по балам за ВАШ у пацієнтів підгрупи II 3-ої та 4-ої

груп, а також 5-ої групи через 2 год та 12 год післяопераційного спостереження дорівнювала $4,1 \pm 0,6$ бали та $4,5 \pm 0,7$ бали відповідно. Аналіз отриманих результатів показав, що різниця в рівні ефективності післяопераційної анальгезії була достовірно кращою у пацієнтів 1-ої, 2-ої групи, а також підгрупи I 3-ої та 4-ої груп порівняно з пораненими підгрупи II 3-ої та 4-ої груп, а також 5-ої групи в середньому на 2,3 бали ($p < 0,01$) через 2 год та на 1,1 бали ($p < 0,02$) через 12 год за ВАШ.

Нами не планувалося використання наркотичних анальгетиків у схемі мультимодальної анальгезії післяопераційного періоду у всіх пацієнтів 1-ої, 2-ої груп, а також пацієнтам 3-ої та 4-ої груп з підгруп I. Вдалося це у 50 (87,7%) з 57 пацієнтів цих груп (табл. 6).

Таблиця 6

Кількість пацієнтів в групах спостереження, які потребували призначення наркотичних анальгетиків (як планово, так і за вимогою)

Група	Кількість пацієнтів, які отримували наркотичні анальгетики, n (%)
1-а, n=18	1 (5,56)
2-а, n=29	2 (6,90)
3-я, n=12	8 (66,67)
• I підгрупа, n=6	2 (20,00)
• II підгрупа, n=6	6 (15,87)
4-а, n=10	8 (80,00)
• I підгрупа, n=4	2 (20,00)
• II підгрупа, n=6	6 (15,87)
5-а, n=9	9 (100)
Усього	28

Взагалі, у 50 (64,1%) пацієнтів з 78 поранених вдалося уникнути використання наркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді. Вважаємо, що отримані результати говорять за доцільність використання регіонарних анальгетичних методик, як одного з ефективних компонентів кваліфікованої медичної допомоги пацієнтам з вогнепальними пораненнями вже на перших етапах надання медичної допомоги.

Регіонарні блокади були виконані 71 пораненому, що склало 91,03 % від загального числа поранених, що нами спостерігалися. При цьому, не відмічено жодного інтрасудинного введення розчину місцевого анестетику, а також жодного епізоду загальної токсичної дії місцевого анестетику. Вважаємо, що такий безпечний результат отримано завдяки використанню ультразвукового контролю при проведенні периферичної регіонарної анестезії за допомогою портативного ультразвукового сканеру, що свідчить про доцільність його застосування.

Висновки

1. Принципи мультимодальної анальгезії, у складі яких є регіонарні анальгетичні методики, все більше рекомендується використовувати згідно сучасних медичних доктрин країн НАТО в лікуванні болю при бойовій травмі.

2. Регіонарні анальгетичні методики можна вважати одним з ефективних компонентів кваліфікованої медичної допомоги пацієнтам з вогнепальними пораненнями вже на перших етапах надання медичної допомоги.

3. Найбільш ефективні та безпечні результати периферичної регіонарної анестезії можна отримати при застосуванні ультразвукового контролю. Анатомічна точність проведення знеболення під контролем ультразвукового дослідження підвищує його ефективність й дозволяє провести евакуацію військових поранених як найшвидше після стабілізації стану.

Література:

1. Строгуш О. М. Мультимодальне знеболення бойової травми / О. М. Строгуш, П. І. Білінський // Травма. – 2015. – №1 (16). – С. 5-12.

2. Aldington D.J. End-to-end military pain management / D. J. Aldington, H. J. McQuay, R. A. Moore // Philos Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. – 2011. – Vol. 366(1562). – P. 268-75.

3. Buckenmaier C., Bleckner L. Military advanced regional anesthesia and analgesia handbook. – 2008. – P. 109-114.

4. Воротинцев С. І. Застосування ультразвуку при катетеризації внутрішньої яремної вени у пацієнтів з ожирінням / С. І. Воротинцев, М. М. Софілканіч, О. В. Захарчук // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – № 3 (145). – С. 98-102.

5. Строкань А. Н. Периферическая регионарная анестезия: учебное пособие / А.Н. Строкань, И. П. Шлапак. – К.: Рябина, 2014, 149 с.

6. Горошко В. Р. Оцінка ефективності знеболення під час та після реконструктивних операцій при вогнепальних пораненнях кінцівок / В. Р. Горошко, Г. П. Хитрий // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 8 (79). – С. 83-88.

7. Prospective cohort study examining the use of regional anesthesia for early pain management after combat-related extremity injury / Gallagher R.M., Polomano R.C., Giordano N.A. et al. // Reg Anesth Pain Med. – 2019. – P. 1045-1052.

8. Scott D.M. Regional anaesthesia and analgesia on the front line / Anaesth Intensive Care. – 2009. Vol. 37, No. 6. – P. 1008-1011.

9. Нобль В. Е. УЗИ при неотложных и критических состояниях: перевод с англ. / В. Е. Нобль, Б. Нельсон, А. Н. Сутингко. – М.: Мед. лит., 2009, 227 с.

10. Heller G. Z. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance / G. Z. Heller, M. Manuguerra, R. Chow // Scand. J. Pain. – 2016. – Vol. 13. – P. 67-75.

11. Prehospital ultrasound-guided nerve blocks improve reduction-feasibility of dislocated extremity injuries compared to systemic analgesia. A randomized controlled trial / Büttner B., Mansur A., Kalmbach M., et al. // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(7). – e0199776.

References:

1. Strogush OM, Bilinsky PI. Multimodal anesthesia of combat trauma. Trauma. 2015;1(16):5-12.

2. Aldington DJ, McQuay HJ, Moore RA. End-to-end military pain management. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011 Jan 27;366(1562):268-75. doi: 10.1098/rstb.2010.0214.

3. Buckenmaier C., Bleckner L. Military advanced regional anesthesia and analgesia handbook. – 2008. – P. 109-114.

4. Vorotintsev SI, Sofilkanych MM, Zakharchuk OV. The use of ultrasound in catheterization of the internal jugular vein in obese patients. Bulletin of problems of biology and medicine. 2018; 3(145): 98-102. doi: 10.29254/2077-4214-2018-3-1-145-98-102.

5. Strokаn AN, Shlapak IP. Peripheral regional anesthesia: a textbook. Kyiv: Ryabina, 2014. 149 p.

6. Goroshko VR, Hitriy GP. Evaluation of the effectiveness of anesthesia during and after reconstructive surgery for gunshot wounds to the extremities. Emergency medicine. 2016;8(79):83-88. doi: 10.22141/2224-0586.8.79.2016.90379.

7. Gallagher RM, Polomano RC, Giordano NA, Farrar JT, Guo W, Taylor L, Oslin D, Goff BJ, Buckenmaier CC. Prospective cohort study examining the use of regional anesthesia for early pain management after combat-related extremity injury. Reg Anesth Pain Med. 2019 Sep 27;rapm-2019-100773. doi: 10.1136/rapm-2019-100773.

8. Scott DM. Regional anaesthesia and analgesia on the front line. Anaesth Intensive Care. 2009 Nov;37(6):1008-11. doi: 10.1177/0310057X0903700616.

9. Noble WE, Nelson B, Sutingko AN. Ultrasound in emergency and critical conditions: translation from English. Moscow: Medical Literature, 2009. 227 p.

10. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. Scand J Pain. 2016 Oct;13:67-75. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.06.012.

11. Büttner B, Mansur A, Kalmbach M, Hinz J, Volk T, Szalai K, et al. Prehospital ultrasound-guided nerve blocks improve reduction-feasibility of dislocated extremity injuries compared to systemic analgesia. A randomized controlled trial. PLoS One. 2018 Jul 2;13(7):e0199776. doi: 10.1371/journal.pone.0199776.

Робота надійшла в редакцію 05.04.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 613.68:616-071/-074

DOI <https://zenodo.org/record/6979575>

*О. М. Ігнат'єв, О. І. Панюта, М. І. Турчин, Т. П. Опаріна, Л. І. Загородня, Т. М. Ямілова,
Т. Л. Прут'ян, О. О. Добровольська, Т. О. Єфременко*

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ НА АЛКОГОЛЬ І НАРКОТИЧНІ СПОЛУКИ
ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПЕРЕДРЕЙСОВИХ ОГЛЯДІВ МОРЯКІВ**

Одеський національний медичний університет

ORCID – Ignatiev A.M./Ignatiev O. M. -0000 – 0002 – 7538 – 2854

ORCID – Paniuta A. I./Paniuta O. I. – 0000-0003-4710-8441

Summary. Ignatiev A. M., Panyuta A. I., Turchin N. I., Oparina T. P., Zagorodnyaya L. I., Yamilova T. N., Prutian T. L., Dobrovolskaya E. A., Efremenko T. A. **EFFECTIVENESS OF ALCOHOL AND DRUG COMPOUNDS SCREENING IN PRE-TRIP EXAMINATIONS OF SEAFARERS.** – *The Odessa National Medical University; e-mail: profpat@ukr.net.* Carrying out a pre-trip check of the crew for alcohol and psychoactive substances with the issuance of a certificate of the established form is an obligatory element of the medical examination of seafarers. The work analyzes the activities of the medical center for 2016-2020 and evaluates the results of a pre-trip test of people in the formation for alcohol and drugs. Positive test results were observed in a few (11 positive, 2 doubtful and 1 false positive) cases. This, according to the authors of the study, is due to the age and professional qualities of the surveyed group of sailors. The second reason is the impossibility to organize a full-fledged control of the crew of small-tonnage fishing and coastal vessels without conducting a selective test for alcohol and drugs of 50% of the crew throughout the year.

Key words: seafarers, pre-trip medical examination, psychoactive substances, alcohol.

Реферат. Ігнат'єв О. М., Панюта О. І., Турчин М. І., Опаріна Т. П., Загородня Л. І., Ямілова Т. М., Прут'ян Т. Л., Добровольська О. О., Єфременко Т. О. **ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ НА АЛКОГОЛЬ І НАРКОТИЧНІ СПОЛУКИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПЕРЕДРЕЙСОВИХ ОГЛЯДІВ МОРЯКІВ.** Проведення передрейсової перевірки екіпажу на алкоголь та психоактивні речовини з видачею сертифікату встановленого зразка є обов'язковим елементом медичного обстеження. У роботі проаналізовано діяльність медичного центру за 2016-2020 роки та оцінено результати проведення передрейсового тесту моряків на алкоголь та наркотичні речовини. Позитивні результати тесту спостерігаються в нечисленних (11 позитивних, 2 сумнівних та 1 хибнопозитивний) випадках. Що, на думку авторів дослідження, зумовлено віковими та професійними якостями обстежуваної групи моряків. Другою причиною є неможливість організувати повноцінний контроль плавскладу малотоннажних рибальських та каботажних суден без проведення вибіркового тесту на алкоголь та наркотики 50% плавскладу протягом року.

Ключові слова: плавсклад, передрейсовий медичний огляд, психоактивні речовини, алкоголь.

© Ігнат'єв О. М., Панюта О. І., Турчин М. І., Опаріна Т. П., Загородня Л. І., Ямілова Т. М., Прут'ян Т. Л., Добровольська О. О., Єфременко Т. О.

Реферат. Игнатъев А. М., Панюта А. И., Турчин Н. И., Опарина Т. П., Загородняя Л. И., Ямилова Т. Н., Прутиян Т. Л., Добровольская Е. А., Ефременко Т. А. **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА АЛКОГОЛЬ И НАРКОТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРЕДРЕЙСОВЫХ ОСМОТРОВ МОРЯКОВ.** – *Одесский национальный медицинский университет; e-mail: profpat@ukr.net.* Проведение предрейсовой проверки экипажа на алкоголь и психоактивные вещества с выдачей сертификата установленного образца является обязательным элементом медицинского обследования моряков. В работе проанализирована деятельность медицинского центра за 2016-2020 годы и оценены результаты проведения предрейсового теста лиц плавсостава на алкоголь и наркотические вещества. Положительные результаты теста наблюдали в немногочисленных (11 положительных, 2 сомнительных и 1 ложноположительный) случаях. Это, по мнению авторов исследования, обусловлено возрастными и профессиональными качествами обследуемой группы моряков. Второй причиной является невозможность организовать полноценный контроль плавсостава малотоннажных рыболовецких и каботажных судов без проведения выборочного теста на алкоголь и наркотики 50% плавсостава на протяжении года.

Ключевые слова: плавсостав, предрейсовый медицинский осмотр, психоактивные вещества, алкоголь.

Робота на судні пов'язана зі впливом понад 20 шкідливих і небезпечних факторів виробництва. Це формує суворі вимоги до здоров'я кандидатів у моряки. Також, вимоги щодо забезпечення безпеки судноплавства ставлять додаткові умови відносно професійного відбору моряків під час медичних оглядів, що пов'язано з попередженням шкоди, яку невідповідний стан або поведінка можуть завдати оточуючим, судну або безпосередньо моряку [1]. Поруч з неврологічними захворюваннями, такими, як епілепсія, психіатричними розладами (ендогенна депресія), і станами, які обмежують рухливість, наприклад, колоїдні рубці у зоні суглобів, одним з головних факторів, які впливають на визнання кандидата у моряки придатним до роботи на флоті, є алкогольна і наркотична залежності.

Професійний відбір моряків обов'язково включає визначення вживання кандидатом до плавскладу алкоголю і наркотиків. Схильність до вживання алкоголю і наркотичних сполук у рейсовому періоді може призвести до нещасних випадків і аварій, що пов'язані з засинанням, травмами, падінням, у тому числі за борт судна; загрозою життя моряка і оточуючих у зв'язку з неможливістю виконувати протоколи безпеки; невідповідним, небезпечним використанням суднового обладнання і устаткування; неухважністю до потенційно небезпечних подій; виникненням сварок та бійок серед плавскладу у стані сп'яніння, а також накладанням різноманітних штрафів і пенальті при виявленні підроблених сертифікатів/приховування фактів вживання заборонених речовин [2].

Визначення фактів вживання психотропних речовин стикається з низкою обмежень соціального і медичного характеру. Тимчасовість змін при несистематичному вживанні алкоголю і відсутність стійких депо більшості наркотичних сполук у організмі дозволяють приховувати вживання у разі корекції поведінки до медичних оглядів. Також серед моряків існує практика «самоконтролю» наявності слідів наркотичних речовин у рідинах організму (кров, сеча) шляхом анонімних досліджень у сторонніх лабораторіях.

Походячи з звіту European monitoring centre for drugs and drugs addiction (EMCDDA) за 2020 рік в Україні 50% молоді що найменше 1 раз на місяць вживали алкоголь і понад 9% молоді вживали психоактивні сполуки (канабіс, екстазі, амфетаміни, кокаїн та ін.) [3]. Більш детальної статистики розповсюдженості вживання не ведеться.

У дослідженні, яке було присвячено аналізу впливу визначення алкоголю і наркотичних сполук на аварії на флоті в залежності від типу судна, визначалось, що на протязі дослідження (2003-2011 р. р.) відсоток позитивних результатів складав у середньому 2.7% від обстежуваних з поступовим зниженням з 3.6% до 1.6%. Авторами висловлювалась гіпотеза, що позитивні результати, отримані під час медичних оглядів плавскладу свідчать про таку залежність від психоактивних речовин, що кандидати у моряки не в змозі припинити їх вживання, не зважаючи на відому дату перевірки [4]. Після

2011 року у США рівень виявлення наркотиків під час медичного огляду плавскладу складає менш ніж 1%.

С іншого боку, позитивні тести на алкоголь і наркотики після нещасних випадків/аварій у рейсовому періоді складають 10 - 30% і практично не залежать від результатів перед рейсових оглядів. Так, після аварії з риболовецьким катером «Іволга» 17.10.2015 року у Затоці Одеської області, внаслідок якої загинуло 20 рибалок, капітана катеру було затримано у стані алкогольного сп'яніння.

Після зіткнення суден на р. Іртиш, внаслідок чого загинуло 4 пасажирів, з'ясувалось, що у стані алкогольного сп'яніння був весь екіпаж [5, 6].

Головним чинником зниження кількості позитивних тестів, на думку авторів, був зв'язок між впровадженням вибіркового обстеження 25 - 50% відсотків моряків на протязі року і результатами дослідження після нещасних випадків/аварій у рейсовому періоді, які демонстрували достовірну кореляцію.

Враховуючи обов'язковість визначення рівнів наркотичних сполук і алкоголю у працівників флоту і морегосподарського комплексу, інформація щодо виявлення фактів вживання алкоголю і наркотичних речовин моряками представляє інтерес і для оцінки ефективності такої перевірки і для обґрунтування впровадження спонтанної перевірки на психоактивні сполуки.

Мета. Визначити ефективність перевірки кандидатів у моряки на вживання психоактивних сполук підчас перед рейсових медичних оглядів.

Матеріали. Проведено ретроспективний аналіз роботи комісії з проведення медичних оглядів плавскладу у м. Одеса за 2016-2020 роки. Вивчалися зареєстровані випадки позитивних проб на психоактивні речовини, а також випадки відмови від проходження обстеження, результати повторного обстеження підчас перед рейсових оглядів.

Результати і обговорення

Робота медичної комісії з проведення медичних оглядів плавскладу виконується на договірній заставі і включає декілька напрямків:

- первинні і періодичні медичні огляди плавскладу за угодою з крьюінговою агенцією;
- медичні огляди плавскладу за індивідуальним зверненням;
- диспансерне спостереження моряків з захворюваннями, що не є протипоказанням для роботи на флоті;
- забезпечення медичного супроводу моряків у разі розладів здоров'я внаслідок нещасних випадків або аварій на судні;
- участь у вирішенні експертних питань щодо здоров'я моряка.

Сумарна кількість випадків надання медичних послуг у межах комісії може складати від 6 до 8 тисяч за рік. Але кількість плавскладу, оглянутого з метою перед рейсового огляду, дещо нижча, так як мають місце повторні огляди диспансерних груп, супровід хворих моряків, експертиза і т. і. Якщо врахувати індивідуальні звернення, працівників порту і інші категорії оглянутих, що не відносяться до моряків, отримана картина не буде відповідати поставленим завданням.

Фактично, за відсутністю обов'язкового повідомлення про позитивний тест на психотропні речовини у відповідний державний наглядовий орган, як це відбувається, наприклад, у США, можливо врахування лише той частини випадків позитивного тестування, які отримані під час проведення перед рейсових медичних оглядів в інтересах крьюінгових агенцій, так як вони відображаються у звітах судноплавним компаніям. Угоди з компаніями можуть динамічно змінюватись. Відповідно, кількість оглянутих носить дискретний розподіл і змінюється щорічно. За зазначений період медичною комісією в інтересах крьюінгових агенцій було проведено передрейсові медичні огляди в середньому 3.839 ± 423 кандидатів у моряки щорічно.

У рамках проведення перед рейсового медичного огляду виконується тест на алкоголь і наркотичні засоби (Drug Alcohol Test), підчас якого перевіряються наявність в біологічних рідинах (сеча, слина, кров) наявність алкоголю, опіатів, канабіоїдів, амфетамінів, екстазі, кокаїну і барбітуратів.

За зазначений період було встановлено факт вживання канабіоїдів (7 випадків),

опіатів (2 випадки), екстазі (1 випадок), амфетамінів (1 випадок).

Також було зафіксовані 2 випадки відмови від повторного проходження тесту моряками, які мали сертифікати, видані сторонніми лабораторіями, що трактується як ознака можливого позитивного тесту і не дозволяє допустити моряка до роботи на флоті, і 1 випадок хибно позитивного тесту на психоактивні речовини (барбітурати), що було спростовано повторною перевіркою шляхом парогозової хроматографії.

Лише 11 підтверджених і 2 сумнівних випадки виявлення наркотичних речовин при перед рейсовому огляді практично 20 тисяч моряків за 5 років знаходяться у межах статистичної похибки. Це може викликати сумнів у коректності і доброчинності дослідження, але фактичними передумовами таких результатів слід вважати характеристику досліджуваної вибірки моряків.

Особливостями працевлаштування моряків в Україні є висока конкуренція за роботу на міжнародні кріюінгові компанії, бездоганний трудовий маршрут і інші подібні обставини, що формують групу високо мотивованих моряків, які цілеспрямовано дбають про продовження кар'єри.

Сьогодні інформація про методи діагностики наявності наркотичних речовин, чутливість і специфічність методів, а також терміни ефективного виявлення факту зловживання є загальнодоступними. Окремі приватні лабораторії, які не відносяться до центрів надання медичної допомоги плавскладу, навіть розміщують інформацію щодо методів приховання факту зловживання перед проходженням дослідження.

Значну роль відіграють вікові особливості моряків, які працюють на міжнародні кріюінгові компанії. Для більшості моряків з України існує необхідність попередньої практики та інших форм стажування, і, в цілому, вищій рівень освіти.

Такі обставини формують когорту, в середньому, більш дорослих і освічених фахівців, які або уникають вживання заборонених речовин зовсім, або вміло і цілеспрямовано це приховують. Що виражається в «недостовірно низьких» цифрах виявлення вживання наркотичних речовин підчас передрейсових оглядів саме цієї когорти, умовної «еліти» моряків.

З іншого боку, зниження виявлення вживання заборонених речовин при медичних оглядах не впливає на відсоток виявлення заборонених речовин у моряків після нещасних випадків і аварій на флоті, який, у першу чергу, залежить від законодавчої регуляції і типу судна. Так, найбільший відсоток виявлення алкоголю і наркотиків у моряків після нещасних випадків і аварій має місце на невеликих риболовецьких судах, що працюють у прибережних водах (позитивні тести отримуються після 30% випадків). Хоча робота рибалок неодноразово визнавалась найбільш небезпечною з існуючих, фактичний медичний контроль за станом їх здоров'я, у тому числі, з питань вживання психоактивних речовин, має формальний характер. Враховуючи особливості роботи організація надійного контролю за станом їх здоров'я перед виходом у море практично неможлива, а ефективність дослідження на психоактивні сполуки викликає великий сумнів.

Так, за 5 років роботи медичного центру, який у різні часи проводив медичні огляди в інтересах рятувальників, 2х портів, 14 вітчизняних і міжнародних кріюінгових агенцій, не проводилось жодного організованого дослідження рибалок, хоча окремі рибалки проходили медичну комісію індивідуально.

Висновки

1. Відсутність в Україні системи обов'язкового повідомлення регулюючого органу щодо позитивного тесту на психоактивні сполуки не дозволяє провести ефективну оцінку розповсюдженості їх вживання особами плавскладу.

2. Незначна кількість виявлених випадків зловживань серед плавскладу, який проходить медичні огляди за угодою з міжнародними кріюінговими агенціями, пов'язана з віковими і професійними особливостями цієї когорти моряків.

3. Найбільш уразлива група моряків – рибалки, практично не контролюється на наявність психоактивних сполук в межах чинного законодавства.

4. Впровадження щорічної вибіркової перевірки на психоактивні сполуки щонайменше 50% моряків всіх категорій може вважатись ефективним шляхом попередження нещасних випадків і аварій, пов'язаних з вживанням психоактивних речовин

на флоті.

Література/References:

1. Наказ Держкомпраці України від 24.01.2007 року за №13 «Про затвердження Правил безпеки для працівників суден портового і службово-допоміжного флоту рибного господарства».
2. <https://www.martek-marine.com/blog/alcohol-testing-at-sea/>
3. <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/13559/Zvit-shhodo-narkotyktiv-ta-alkogolyu-za-2020-rik.pdf>
4. Walter J. Brudzinski. Chemical testing of commercial vessel personnel. An analysis of archived test results//
https://www.uscg.mil/Portals/0/Headquarters/Administrative%20Law%20Judges/Articles_of_Interest/ChemicalTestingofCopmmercialVesselPersonnel.pdf
5. <https://dumskaya.net/news/kapitan-zatonushego-sudna-v-zatoke-dobralasya-do-051496/m/>
6. https://lb.ua/world/2013/08/17/220468_voditel_potervevshego_krushenie.html

Робота надійшла в редакцію 18.04.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 617.3 : 378+617-001 : 378
DOI <https://zenodo.org/record/6979624>

А. И. Бодня

**ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ЦИКЛА «ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ»
СТУДЕНТАМ МЕЖДУНАРОДНОГО ФАКУЛЬТЕТА**

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Bodnya A. I. - orcid.org/0000-0002-4042-3599

Summary. Bodnya A. I. **FEATURES OF TEACHING THE CYCLE "TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS" FOR THE STUDENTS OF THE INTERNATIONAL FACULTY.** – *The Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail: alex0509@ukr.net.* The aim of the study was to identify and highlight the main features of the competition for higher medical education by foreign students. Material and methods: Methodological features of improving the distance form of teaching academic discipline to foreign students in a pandemic and martial law. Results: In the specifics of obtaining a medical specialty by foreign students, there is a significant difference between full-time and distance learning. It is the live contact of the student at the bedside of the patient that will create a situation of real acquisition of practical skills, which cannot be replaced by any virtual technology of practical mastery of a specialty. Conclusions: The presented circumstances indicate the need for continuous improvement of existing methods for optimizing distance learning, as well as the search for innovative forms of work with foreign students in order to master the academic discipline at the department in the current conditions.

Key words: medical education, foreign students, problems of distance learning

Реферат. Бодня А. І. **ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ЦИКЛУ «ТРАВМАТОЛОГІЯ ТА ОРТОПЕДІЯ» СТУДЕНТАМ МІЖНАРОДНОГО ФАКУЛЬТЕТУ.** Метою дослідження стало визначення та висвітлення основних особливостей здобуття вищої медичної освіти іноземними студентами. **Матеріал та методи:** Методологічні особливості вдосконалення дистанційної форми викладання іноземним студентам навчальної дисципліни в умовах пандемії та військового стану. **Результати:** У специфіці отримання медичної спеціальності іноземними студентами представлена суттєва різниця між очною та дистанційною формою навчання. Саме живий контакт студента біля ліжка хворого створює ситуацію реального здобуття практичних навичок, яку не замінить жодна віртуальна технологія практичного оволодіння спеціальністю. **Висновки:** Представлені обставини свідчать про необхідність постійного вдосконалення вже існуючих методів оптимізації дистанційного навчання, а також пошуку інноваційних форм роботи з іноземними студентами для засвоєння навчальної дисципліни на кафедрі в сьогоденних умовах.

Ключові слова: медична освіта, іноземні студенти, проблеми дистанційного навчання

Реферат. Бодня А. И. **ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ЦИКЛА «ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ». СТУДЕНТАМ МЕЖДУНАРОДНОГО ФАКУЛЬТЕТА** Целью исследования стало определение и освещение основных особенностей соискания высшего медицинского образования иностранными студентами. **Материал и методы:** Методологические особенности совершенствования дистанционной формы преподавания иностранным студентам учебной дисциплины в условиях пандемии и военного положения. **Результаты:** В специфике получения медицинской специальности иностранными студентами представлена существенная разница между очной и дистанционной формой обучения. Именно живой контакт студента у постели больного создаст ситуацию реального получения практических навыков, которую не заменит ни одна виртуальная технология практического овладения специальностью. **Выводы:** Представленные обстоятельства свидетельствуют о необходимости постоянного усовершенствования уже существующих методов оптимизации дистанционного обучения, а также поиска инновационных форм работы с иностранными студентами для усвоения учебной дисциплины на кафедре в создавшихся условиях.

Ключевые слова: медицинское образование, иностранные студенты, проблемы дистанционного обучения

Введение. Согласно последним данным Украинского государственного центра международного образования по состоянию на 2019 г. в высших учебных заведениях (ВУЗ) страны обучались около 80 тысяч иностранных студентов из 158 стран мира. При выборе иностранцами учебного заведения существует высокая конкуренция между ВУЗами, что побуждает их к смене приоритетов в пользу качества современного образовательного процесса [2].

Вопросы улучшения преподавания иностранным студентам медицинских университетов до настоящего времени не перестают быть актуальными. Свидетельством этого в условиях пандемии являются публикации авторов, часть из которых освещают успешный ход учебно-педагогического процесса с привлечением инновационных технологий [3, 5]. Другая же часть обращает внимание на недостатки дистанционной формы обучения, высказывая критические замечания и приоритеты исключительно для медицинского образования [1, 4].

Среди наиболее популярных медицинских ВУЗ страны рейтинг Одесского национального медицинского университета (ОНМедУ) сохраняет ведущие позиции (4234 иностранных студентов) [2]. В условиях пандемии COVID-19, а также боевых действий на Украине, дистанционное обучение приобрело значение не просто мирового тренда, а абсолютной необходимости, особенно для студентов-медиков международного факультета.

Цель исследования: – определение и освещение основных особенностей соискания

высшего медицинского образования иностранными студентами.

Материал и методы. Методологическим основанием аналитического исследования стали особенности совершенствования дистанционной формы преподавания иностранным студентам учебной дисциплины «Травматология и Ортопедия» в условиях пандемии и военного положения в стране.

Результаты и их обсуждение. На кафедре травматологии и ортопедии ОНМедУ получают высшее медицинское образование граждане из 17 стран мира (33 группы – 635 студентов). Информационной интернет-платформой для дистанционной формы обучения служит Teams Microsoft. Значительным преимуществом данной программы является возможность двусторонней связи между студентами и преподавателем в режиме реального времени. За счёт наличия в сложившихся обстоятельствах разработанных на кафедре видеоматериалов в структуре проведения лекций и практических занятий осуществляется учебный процесс. На сайте кафедры размещены многочисленные онлайн-курсы, разработанные преподавателями для обеспечения эффективной самостоятельной работе студентов (СРС), а также в виде озвученных мультимедийных презентаций лекций, текстов лекций, методических разработок и тестовых заданий сотрудников кафедры, перечень обязательных вопросов по теме практического занятия для самоконтроля знаний и дифференцированного зачёта. Значительно повышает мотивацию студентов и положительно влияет на процесс обучения функция чата, где можно отправлять текстовые сообщения, делиться файлами, а также опция демонстрации экрана, где преподаватель имеет возможность предоставить для совместного просмотра и объяснения учебные фото- или видеоматериалы по теме практического занятия. Такое взаимодействие между преподавателем и студентом позволяет максимально корректировать процесс самостоятельного обучения и активизировать его творческие способности.

Однако применение инновационных технологий в процессе обучения отечественных студентов несколько отличается и имеет свои особенности среди иностранных студентов. Руководство университета понимает разнообразие контингента студентов международного факультета, которое может сказываться на моральном климате, создавать расхождения межэтнического и религиозного характера, а также отражаться на общей общественной обстановке. Впрочем, наряду с этим, для иностранцев предпочтением получения медицинского образования на Украине является высокий уровень преподавания, доступная стоимость обучения и проживания по сравнению с другими странами Западной Европы.

Следует обратить внимание на то, что среди недостатков, влияющих на имидж рынка образовательных услуг Украины, выявляются случаи низкого уровня базовой подготовки и владения английским языком иностранцами во время подачи документов и зачисления в ВУЗ на обучение [2]. Далее, наиболее сложным для иностранных граждан является не проблема обучения, а процесс социальной адаптации, который включает такие факторы как приспособление к новой системе образования, языку общения и культуры в стране пребывания, а также совершенно других погодных условий для некоторых представителей тропического и субтропического климата. Важность их адаптации очевидна, более того, руководство международного факультета крайне не заинтересовано в отчислении иностранных студентов по каким либо причинам, ведь следствием этого являются финансовые потери для университета.

Не вызывает сомнений, что уровень подготовки студентов-иностранцев определяется типовой учебной программой, а так же качеством организации учебного процесса в ВУЗ. Согласно постоянно, на наш взгляд, необоснованному сокращению времени, при сохраняющемся объёме изучения материала по данной дисциплине, нынешняя рабочая программа предусматривает 90 часов, из которых 40 выделяется на СРС. Цикл «Травматология и Ортопедия» студенты проходят только на 5 курсе в течение 9 дней. Это реальность типовой программы обучения, изменить которую в ближайшее время крайне сложно.

Важное место в подготовке иностранных студентов на кафедре уделяется лекционному курсу. Внимание заостряется на изложении основных вопросов Травматологии – принципы диагностики и методы лечения различного вида травм, а также современным достижениям, которые касаются отечественной и зарубежной травматологии.

Тематика лекций при изложении вопросов Ортопедии раскрывает такие заболевания как деформирующий артроз крупных суставов, остеохондроз, опухоли и врождённые деформации. Охватить все заболевания в одной лекции невозможно, но в этом нет необходимости, поскольку они разбираются непосредственно на практических занятиях у постели больного, однако только при очной форме обучения. Что же касается врожденных деформаций и опухолей опорно-двигательного аппарата подробно раскрываются вопросы классификации, клиники, современного лечения и профилактики. Максимально предоставляется иллюстративный материал по каждой нозологии костных опухолей, поскольку ограничена практическая возможность демонстрации больных в отделении в условиях пандемии и военного положения.

Большое значение на современном дистанционном этапе обучения уделяется СРС, включающей 14 тем по изучаемой дисциплине. Считаем, что выделение 40 внеаудиторных часов теоретической подготовки к практическим занятиям носит формальный подход, поскольку у иностранных студентов совершенно разные способности самостоятельного изучения материала. Тем не менее, эти часы не входят в педагогическую нагрузку преподавателя, а значит, не подлежат объективному контролю. Исходя из того, что студенты отличаются между собой по своим индивидуальным способностям усваивать материал, следует отметить крайне низкую эффективность данного вида внеаудиторной работы. Наше утверждение основано на результатах проверки знаний путём текущего контроля на практических и итоговом занятиях, на которых преподаватель обязан проконтролировать усвоение каждой из изучаемых тем СРС. Поэтому при самом ответственном отношении преподавателей и иностранных студентов к учебному дистанционному процессу, обеспечить достаточно высокое качество практической подготовки будущих молодых врачей-специалистов в условиях пандемии и боевых действий в стране крайне проблематично.

Учитывая объём изучаемого материала, понятно, что за ограниченное количество часов преподавания цикла «Травматология и Ортопедия» студенты могут получить лишь общее представление о специальности и виртуальное освоение практических навыков. В этой связи основными требованиями при обучении на кафедре стали знания по диагностике повреждений и умения оказания неотложной помощи пострадавшим травматологического профиля на догоспитальном этапе, поскольку их выполнение способствует сохранению жизни пострадавших. Нами отмечена среди обучающихся иностранцев заинтересованность даже в виртуальном освоении практических навыков по транспортной и лечебной иммобилизации.

Другой немаловажной особенностью для студентов международного факультета являются вопросы преподавания детской травматологии и ортопедии, входящие в тематические планы изучаемого курса. Данное обстоятельство приводит только к теоретическому изучению на кафедре важных аспектов травмы детского возраста и врождённых деформаций. Более качественные практические навыки иностранные студенты имеют возможность освоить на кафедре детской хирургии, опять же при прохождении очной формы обучения.

При оценке мнения иностранных студентов значительная часть (89,4 %) опрошенных осознает эпидемиологическую ситуацию и положительно оценивает по многим качественным составляющим организацию и обеспечение дистанционного учебно-методического обучения в условиях карантина и военного положения, которое позволяет сохранить здоровье и жизни субъектов образовательного процесса. Среди преимуществ дистанционной формы студенты отметили дополнительный стимул к самоорганизации и высокую мотивацию в получении знаний (63,7 %), которая является необходимым условием становления высококвалифицированного специалиста. Заметная часть студентов (12,6 %) констатирует увеличение времени, свободного от занятий, которое позволяет научиться лучше ценить своё время и эффективно им распоряжаться.

Недостатками дистанционной формы обучения (59,8 %) усматривают ограничения в общении с одногруппниками, отсутствие личного контакта, как с преподавателем, так и с пациентами. Студенты самостоятельно углубляют теоретические знания по дисциплине, но они не имеют возможности приобрести практические навыки непосредственно у постели

больного с клиническими признаками травмы и заболеваниями опорно-двигательной системы, согласно которым требуется оказание первой помощи и назначение оптимального лечения. Некоторая часть (15,7 %) респондентов сознательно возложила ответственность за трудности дистанционного обучения на себя, указав на несовершенство навыков к самостоятельной работе и недостаток знаний по медицинской терминологии.

Выводы

Накопленный опыт за время пандемии и военного положения показывает по объективным причинам недостаточную эффективность подготовки иностранных студентов, как будущих врачей, по действующей дистанционной форме обучения, ограничивающей в некоторой степени возможность сочетать приобретение теоретических знаний и овладение практическими навыками.

Представленные обстоятельства свидетельствуют о необходимости постоянного усовершенствования уже существующих методов оптимизации дистанционного обучения, а также поиска инновационных форм работы со студентами для Усвоения учебной дисциплины на кафедре в создавшихся условиях.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Литература:

1. Безкоровайна І. М. Дистанційна форма медичної освіти / І.М. Безкоровайна, В.В. Ряднова, І.С. Стебловська // Вісник проблем біології і медицини. – 2021. – № 1 (159). – С. 151-153. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-151-153

2. Освіта іноземців в Україні: сучасні виклики та шляхи їх подолання / Т.С. Заїкіна, П.Г. Кравчун, Г.Ю. Титова, П.І. Ринчак // Вісник проблем біології і медицини. – 2021. – № 1 (159). – С. 168-170. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-168-170

3. Філюк І.О. Методичні аспекти викладання циклу «Неврологія» іноземним студентам у Дніпропетровському державному медичному університеті / І.О. Філюк, О.І. Кальбус, Н.П. Шастун // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2022. – Том 7, № 1 (35). – С. 288-290. DOI: [10.26693/jmbs07.01.288](https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.288)

4. Fawns T. Challenging assumptions about "moving online" in response to COVID-19, and some practical advice / T. Fawns, D. Jones, G. Aitken // MedEdPublish. – 2020. – № 1 (9). – P. 83. DOI: 10.15694/mep.2020.000083.1

5. The assessment clock: A model to prioritize the principles of the utility of assessment formula in emergency situations, such as the COVID-19 pandemic. / W. Majed, M.E. Abdalla, H. Khalafalla, M.H. Taha // MedEdPublish. – 2020. – № 1 (9). – P. 1-6. DOI: [10.15694/mep.2020.000086.1](https://doi.org/10.15694/mep.2020.000086.1)

References:

1. Bezkorovaina I.M. Distance form of medical education / I.M. Bezkorovaina, V.V. Ryadnova, I.S. Steblovska // Herald of problems of biology and medicine. – 2021. – No. 1 (159). – P. 151-153. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-151-153

2. Education of foreigners in Ukraine: modern challenges and ways to overcome them / T.S. Zaikina, P.G. Kravchun, G.Yu. Titova, P.I. Rynchak // Herald of problems of biology and medicine. – 2021. – No. 1 (159). – P. 168-170. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-168-170

3. Filuk I.O. Methodical aspects of teaching the course "Neurology" to foreign students at the Dnipropetrovsk State Medical University / I.O. Filyuk, O.I. Kalbus, N.P. Shastun // Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. – 2022. – Volume 7, No. 1 (35). – P. 288-290. DOI: 10.26693/jmbs07.01.288

4. Fawns T. Challenging assumptions about "moving online" in response to COVID-19, and some practical advice / T. Fawns, D. Jones, G. Aitken // MedEdPublish. – 2020. – № 1 (9). – P. 83. DOI: 10.15694/mep.2020.000083.1

5. The assessment clock: A model to prioritize the principles of the utility of assessment formula in emergency situations, such as the COVID-19 pandemic. / W. Majed, M.E. Abdalla, H. Khalafalla, M.H. Taha // MedEdPublish. – 2020. – № 1 (9). – P. 1-6. DOI: [10.15694/mep.2020.000086.1](https://doi.org/10.15694/mep.2020.000086.1)

Робота надійшла в редакцію 25.05.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. М. Ігнат'єв, Т. Л. Прут'ян, М. І. Турчин, О. А. Грузевський

ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Ігнат'єв О. М. – ORCID: 0000 – 0002 – 7538 - 2854

Турчин М.І. – ORCID: 0000-0001-6421-6407

Summary. Ignatyev O. M., Prytiyan T. L., Turchin N. I., Gruzevskiy O.A. **PREDICTION OF BONE TISSUE DISORDERS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH HYPERTENSION AND OBESITY USING MATHEMATICAL MODELING.** – *Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail: tatyanaaprut@ukr.net.* The clinical, laboratory and instrumental examination of 140 postmenopausal women (mean age - 56.2 ± 1.3 years) with arterial hypertension and obesity, who work in conditions of harmful factors of the working environment, was carried out. The relationship between the parameters of bone tissue, markers of bone remodeling and additional factors that have an adverse effect on the structural and functional state of bone tissue was studied. Based on the correlation analysis, the strongest relationships between the studied indicators were revealed. Using the linear multiple regression equation, mathematical models were created for the T-criterion and osteoprotegerin, as the most informative indicators for assessing the state of bone tissue. Mathematical modeling allows, with a high degree of reliability, using available laboratory parameters, which, when passing medical examinations, are mandatory for determining, quickly and without special equipment and significant economic costs to assess the structural and functional state of bone tissue.

Key words: bone tissue, T-criterion, osteoprotegerin, arterial hypertension, obesity, factors of production.

Реферат. Ігнат'єв О. М., Прут'ян Т. Л., Турчин М. І., Грузевський О. А. **ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ.** Проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження 140 жінок (середній вік - $56,2 \pm 1,3$ року) років в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в умовах шкідливих факторів виробничого середовища. Вивчалася зв'язок між показниками кісткової тканини, маркерами кісткового ремоделювання і додатковими факторами, які надають несприятливу дію на структурно-функціональний стан кісткової тканини. На підставі кореляційного аналізу виявлено найбільш сильні взаємозв'язки між досліджуваними показниками. За допомогою рівняння лінійної регресії були створені математичні моделі для Т-критерію і остеопротегеріна, як найбільш інформативних показників оцінки стану кісткової тканини.

Математичне моделювання дозволяє з високим ступенем достовірності, за допомогою доступних лабораторних показників, які, при проходженні медичних оглядів є обов'язковими для визначення, швидко і без спеціального обладнання і значних економічних витрат оцінювати структурний і функціональний стан кісткової тканини.

Ключові слова: кісткова тканина, Т-критерій, остеопротегерина, артеріальна гіпертензія, ожиріння, фактори виробництва.

Реферат. Игнатьев А. М., Прутян Т. Л., Турчин Н. И., Грузевский А. А. **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ.** Проведено клінічне, лабораторне і інструментальне обстеження 140 жінок (середній вік – $56,2 \pm 1,3$ років) років в постменопаузі з артеріальною гіпертензією і ожирінням, які працюють в умовах шкідливих факторів виробничої середовища. Вивчалась зв'язок між показателями кісткової тканини, маркерами кісткового ремоделювання і додатковими факторами, які надають несприятливий вплив на структурно-функціональний стан кісткової тканини. На основі кореляційного аналізу виявлені найсильніші зв'язки між досліджуваними показателями. Застосувавши лінійну множественну регресію були створені математичні моделі для Т-критерію і остеопротегерину, як найбільш інформативних показників оцінки стану кісткової тканини. Математичне моделювання дозволяє з високою ступенню достовірності, з використанням доступних лабораторних показників, які, при проходженні медичних оглядів є обов'язковими для визначення, швидко і без спеціального обладнання і значних економічних витрат оцінювати структурно-функціональний стан кісткової тканини.

Ключевые слова: костная ткань, Т-критерий, остеопротегерин, артериальная гипертензия, ожирение, факторы производства.

Актуальність. В Україні зареєстровано понад 12 млн осіб із артеріальною гіпертензією (АГ), з них близько 43,5% – це особи працездатного віку [2]. Особливістю АГ є її висока коморбідність із ожирінням (ОЖ). На надмірну масу тіла та ОЖ страждає понад половина дорослого населення України. У жінок ОЖ зустрічається в 1,7 рази частіше, ніж чоловіки [1].

Збільшення частоти випадків АГ та ОЖ у жінок старше 50 років пов'язують із настанням постменопаузи (ПМ) [3]. Відомо, що інволютивна гормональна перебудова організму жінки в період ПМ супроводжується численними порушеннями всіх видів обміну речовин: ліпідного, вуглеводного, кальцій-фосфорного обмінів і кісткового ремоделювання. На сьогоднішній день опубліковано достатню кількість робіт, де доведено роль АГ, ОЖ та ПМ як незалежних клінічних факторів ризику у розвитку структурно-функціональних змін кісткової тканини [7, 5].

Аналіз літератури показав, що кожна третя жінка у віці 50 років і більше перенесла ОП перелом [10]. За наявності в анамнезі перелому сумарний ризик розвитку наступного збільшується для компресійного перелому хребця на 15,5%, перелому проксимального відділу стегнової кістки на 17,5% дистального відділу передпліччя на 16% [6].

Визначальне значення стану КТ надають шкідливі чинники виробництва. Несприятливі умови виробничого процесу виступають у ролі провокуючого та модифікуючого фактора, каталізатора природних інволютивних процесів, що призводять до передчасного старіння КТ [7]. Зважаючи на те, що ПМ починається раніше, ніж пенсійний вік, жінки продовжують працювати у шкідливих умовах виробництва.

Виникнення низькоенергетичних переломів призводить до виключення із трудового процесу на тривалий період лікування та реабілітації жінок працездатного віку. Однак, при проведенні своєчасного лікування та реабілітації з ОП переломами досягти колишньої працездатності так і не представляється можливим у зв'язку з інвалідністю.

АГ, ОЖ, ПМ та робота у шкідливих умовах виробничого середовища значно

погіршують прогноз таких пацієнок. Тому пріоритетним продовжує залишатися питання прогнозування та ранньої діагностики ВП ще на доклінічному етапі його розвитку.

Мета роботи – побудувати для оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини моделі для Т-критерію та остеопротегерину у жінок у постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожиріннями, що працюють у шкідливих умовах виробництва.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 140 жінок віком від 48 до 60 років (середній вік – $56,2 \pm 1,3$ роки) у ПМ (тривалість ПМ (ТПМ) – $5,4 \pm 1,5$ року) з АГ I-II стадії 1-2 ступеня та ОЖ I ступеня (тривалість АГ (ТАГ) – $7,6 \pm 3,4$ роки), які працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища (стаж роботи – $26,2 \pm 5,7$ року). Діагноз АГ був встановлений відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги при АГ (2012), наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Для оцінки ступеня ожиріння визначали індекс маси тіла (ІМТ) щодо співвідношення маси тіла до зростання ($\text{кг}/\text{м}^2$) відповідно до рекомендацій міжнародної групи з ОЖ (WHO, 1997). Критерієм абдомінального або центрального типу ОЖ вважали індекс окружність талії до окружності стегон (ОТ/ОС) більше 0,8 або більше 80 см.

Всім робітницям вимірювали систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), частоту пульсу (ЧП). Лабораторне обстеження: для оцінки стану ліпідного обміну визначали вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), розраховували холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин коефіцієнт атерогенності (КА). Стан КТ оцінювали за допомогою маркерів кісткового ремоделювання: маркера кісткової резорбції С-термінального телопетиду колагену 1-го типу (СТх), маркера косткоутворення остеокальцину (ОК) та остеопротегерину (ОРГ), визначали рівень 25-гідроксिवітаміну D₃ (25(ОН)D). Дослідження МПКТ проводили шляхом визначення Т-критерію за допомогою ультразвукової денситометрії на апараті AOS-100NW, Aloka (Японія).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel та Statistica 6.0. Побудова математичних моделей проводилося у два етапи. На першому етапі застосовували кореляційний аналіз показників, що вивчалися. Другим етапом була побудова моделі на основі рівняння лінійної множинної регресії, за допомогою яких можна враховувати вплив кількох факторів на показник, що моделюється.

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету, дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, усіма жінками було надано та підписано поінформовану згоду на участь в обстеженні та обробку персональних даних.

Результати дослідження. Для кореляційного аналізу було розглянуто такі показники: стаж роботи, ТПМ, ТАГ, ІМТ, САТ, рівень 25(ОН)D₃, СТх, ОК, ОРГ, ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, Т-критерій. Значення коефіцієнтів кореляції між парами показників, що вивчалися представлені у табл. 1.

На основі кореляційного аналізу було проведено математичне моделювання найважливіших щодо оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини показників: ОРГ та Т-критерій.

Особливий інтерес у побудові моделі представляє визначення можливості прогнозування ОРГ через показники ліпідного обміну та рівня 25(ОН)D як найбільш доступних лабораторних показників. До початку математичного моделювання значення всіх показників, що вивчалися, були нормовані. Це було обов'язковою умовою для побудови моделі у зв'язку з максимальною оцінкою впливу кожного фактора на показник, що моделюється. Модель вважалася достовірною, коли значення R-квадрат (R^2) дорівнював або був більше 0,5. Моделі, в яких значення R^2 менше 0,5 не використовували у зв'язку з тим, що слабо відображали процес моделювання.

Для моделювання значень ОРГ і Т-критерію оцінка вихідних показників здійснювалася в групі жінок із АГ і ОЖ і не залежала від особливостей умов праці та методики лікування.

Моделі, за допомогою яких можна оцінювати значення ОРГ, представлені в таблиці табл. 2.

Таблиця 1

Значення коефіцієнтів кореляції між парами показників

	ОРГ	ρ	Т-критерій	ρ
Стаж роботи	-0,695	<0,001	-0,663	<0,001
ТІМ	-0,435	<0,001	-0,492	<0,001
ТАГ	-0,679	<0,001	-0,704	<0,001
ІМТ	-0,504	<0,001	-0,341	<0,001
САТ	-0,48	<0,001	-0,572	<0,001
25(ОН)D₃	0,674	<0,001	0,664	<0,001
СТх	-0,773	<0,001	-0,614	<0,001
ОК	0,548	<0,001	0,473	<0,001
Т-критерій	-0,601	<0,001	0,607	<0,001
ЗХС	-0,653	<0,001	-0,794	<0,001
ТГ	-0,102	<0,001	-0,071	<0,001
ХС ЛПВЩ	0,194	<0,001	0,073	<0,001
ХС ЛПНЩ	-0,533	<0,001	-0,683	<0,001
КА	-0,546	<0,001	-0,562	<0,001

Таблиця 2

Моделі оцінки значення ОРГ у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Фактори (x), Коефіцієнти, (α)	Модель			
	1	2	3	4
α₀	-	-	0,635	3,974
25(ОН)D₃, α₁	0,099	-	0,092	-
ЗХС, α₂	0,08	0,599	-0,044	-0,259
ХС ЛПНЩ, α₃	-0,127	-0,537	-0,066	-0,055
R²	0,91	0,8	0,47	0,12

Як видно з табл. 2, модель 2 і 4 були побудовані без включення первинного показника 25(ОН)D₃:

$$ОРГ = 0,599 \cdot ЗХС - 0,537 \cdot ХС ЛПНЩ, R_2 = 0,8 \text{ (2)}$$

$$ОРГ = 3,374 + 0,259 \cdot ЗХС - 0,055 \cdot ХС ЛПНЩ, R_2 = 0,12 \text{ (4)}$$

На відміну від моделі 2, моделі 4, крім 25(ОН)D₃, ЗХС, ХС ЛПНЩ, враховувався ще один додатковий невідомий фактор (α₀). У моделі 2 R₂=0,8, а моделі 4 R₂=0,12. У зв'язку з низьким (менше 0,5) R₂ моделі 4 вона може бути виключена з дослідження. Крім того, дані моделі показали слабку чутливість до початкового моделюючого показника ОРГ.

Моделі 1 та 3 були побудовані з урахуванням показника 25(ОН)D₃:

$$ОРГ = 0,099 \cdot 25(ОН)D_3 + 0,083 \cdot ЗХС - 0,127 \cdot ХС ЛПНЩ, R^2 = 0,91 \text{ (1)}$$

$$ОРГ = 0,635 + 0,092 \cdot 25(ОН)D_3 - 0,044 \cdot ЗХС - 0,066 \cdot ХС ЛПНЩ, R^2 = 0,47 \text{ (3)}$$

У модель 3, порівняно з моделлю 1, також включено додатковий невідомий фактор (α₀). Отримані результати свідчать, що моделі в які включений 25(ОН)D₃ досить чітко відображають поведінку моделюючого показника ОРГ, тому від моделі 2 і 4 можна відмовитися. Отже, вибір залишається між моделлю 1 і 3. Якщо порівнювати значення R₂ в даних моделях, то моделі 1 R₂=0,91, а моделі 3 R₂=0,47, що менше 0,5 і свідчить про виключення даної моделі з дослідження. У зв'язку з цим перевага надається моделі 1.

Моделі, за допомогою яких можна оцінювати значення Т-критерію, представлені в таблиці табл. 3.

Як видно з таблиці 3, модель 1 і 2 побудовані з включенням маркера резорбції СТх, але відрізняються між собою наявністю в моделі 2 крім ТАГ, ІМТ, 25(ОН)D₃, ЗХС і ХС ЛПНЩ, додаткового незалежного фактора (α₀):

$$Т\text{-критерій} = -0,017 \cdot ТАГ - 0,00009 \cdot ІМТ + 0,066 \cdot 25(ОН)D_3 - 1,466 \cdot СТх - 0,203 \cdot ЗХС - 0,187 \cdot ХС ЛПНЩ, R_2 = 0,88 \text{ (1)}$$

$$Т\text{-критерій} = 1,199 - 0,015 \cdot ТАГ - 0,023 \cdot ІМТ + 0,055 \cdot 25(ОН)D_3 - 1,458 \cdot СТх -$$

$$-0,272 \cdot 3XC - 0,156 \cdot XC \text{ ЛПНЦ}, R_2=0,6 \text{ (2)}$$

Якщо порівнювати значення R_2 , то моделі 1 $R_2=0,88$, а моделі 2 $R_2=0,6$, у зв'язку з цим від моделі 2 можна відмовитися. Моделі 3 і 4 побудовані без урахування показника СТх:

$$T\text{-критерій} = -0,036 \cdot \text{ТАГ} - 0,042 \cdot \text{ІМТ} + 0,111 \cdot 25(\text{ОН})D_3 - 0,193 \cdot 3XC - 0,246 \cdot XC \text{ ЛПНЦ}, R_2=0,85 \text{ (3)}$$

$$T\text{-критерій} = 1,143 - 0,034 \cdot \text{ТАГ} - 0,069 \cdot \text{ІМТ} + 0,098 \cdot 25(\text{ОН})D_3 - 0,274 \cdot 3XC - 0,209 \cdot XC \text{ ЛПНЦ}, R_2=0,53 \text{ (4)}$$

Модель 4 відрізняється від моделі 3 наявністю додаткового невідомого фактора (α_0). R_2 моделі 3 склав 0,85, що вище в порівнянні з моделлю 4 ($R_2=0,53$). Враховуючи те, що R_2 моделі 1 і 3 практично однакові можна віддати перевагу обом моделям. Це дозволить обчислювати значення Т-критерію як з урахуванням (модель 1), і без урахування маркера СТх (модель 3).

Таблиця 3

Моделі оцінки значення Т-критерію у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Фактори (x), Коефіцієнти, (α)	Модель			
	1	2	3	4
α_0	-	1,199	-	1,413
ТАГ, α_1	-0,017	-0,015	-0,036	-0,034
ІМТ, α_2	-0,00009	-0,023	-0,042	-0,069
25(ОН)D ₃ , α_3	0,066	0,055	0,111	0,098
СТх, α_4	-1,466	-1,458	-	-
3XC, α_5	-0,203	-0,272	-0,193	-0,274
XC ЛПНЦ, α_6	-0,187	-0,156	-0,246	-0,209

Висновки. Математичне моделювання дозволяє за допомогою анамнестичних, об'єктивних даних та лабораторних показників, які при проходженні медичних оглядів є обов'язковими для визначення, швидко та достовірно, без спеціального обладнання і значних економічних затрат оцінювати структурно-функціональний стан кісткової тканини у жінок в пост менопаузі із артеріальною гіпертензією та ожирінням.

Reference:

1. Goropko O.Yu. Ozhirinnya ta arterialna gipertenziya: suchasni poglyadi na patogenez, diagnostiku ta likuvannya [Obesity and arterial hypertension: look at pathogenesis and diagnosis] // O.Yu. Goropko / *Semejnaya medicina*. - 2019. - №2 (82). - 18-24
2. Kovalova O.N. Osoblivosti parametriv dobovogo monitoruvannya arterialnogo tisku u hvorih iz komorbidityu ozhirinnya ta gipertonichnoyi hvorobi [Patients have features of parameters of day's monitoring of arteriotony from коморбідністю obesity and hypertensive illness] // O.N. Kovalova, I.V. Sitina / *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*. - 2013.- № 5(53). - 21-25
3. Kolesnikova O.V. Arterialna gipertenziya ta ozhirinnya u perimenopauzi: virisheni ta nevirisheni pitannya [Arterial hypertension and obesity in perimenopause: resolved and unresolved issues] // O.V. Kolesnikova, M.V. Yaresko / *Ukrayinskij terapevtichnij zhurnal*. - 2015. - 3. S. 86-90
4. Korzh N. A. Profilaktika osteoporozu i osteoporoticheskikh perelomov / N. A. Korzh, N. V. Deduh [Prevention of osteoporosis and остеопоротических breaks] // *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. - 2010. - № 3. - 120-124.
5. Nazarova A.V. Osteopenicheskij sindrom u zhenshin s arterialnoj gipertenziyej v postmenopauze [Osteopenia syndrome in women with arterial hypertention in postmenopause] : avtoreferat... kand. med. nauk, spec.: 14.01.22 - revmatologiya / Nazarova A. V. - Yaroslavl. : Yaroslavskaya gosud. med. akadem., 2012. - 21
6. Povoroznyuk V.V. Mineralna shilnist kistkovoyi tkanini proksimalnogo viddilu stegnovoyi kistki v paciyentok z perelomom Kollisa [Mineral bone density of the proximal femur in patients with Collis fracture] // V.V. Povoroznyuk, M.A. Garkusha, M.A. Bistricka, N.I. Balacka / *Problemi osteologiyi*. - 2012(15).- №4. S.53-59

7. Suchasni metodi diagnostiki, prognozuvannya, likuvannya ta profilaktiki osteoporozu u pracivnikiv virobnicjih pidpriyemstv: metod. Rekomendaciyi MOZ Ukrayini [Modern methods of diagnosis, prognosis, treatment and prevention of osteoporosis in workers of industrial enterprises: a method. Ministry of Health of Ukraine recommendations] / O.M. Ignatyev, T.O. Yermolenko, O.M. Polivoda, K.A. Yarmula, M.I. Turchin, G.K. Kirdoglo, O.O. Dobrovolska, T.L. Prutiyan, A.V. Shanigin. – K., 2016. – 29

8. Eddous M. Metody prinyatiya reshenij [Decision-making methods] / M. Eddous, R. Stensfild // Per. s angl. pod red. chlen-korr. RAN I.I. Eliseevoj. — M.: Audit, Yuniti, 1997. – 590

9. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2013; 24(1):23-57

10. Sahin Ersoy G, Giray B, Subas S, Simsek E, Sakin O, Turhan OT, et al. Interpregnancy interval as a risk factor for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2015;82:236–40

Робота надійшла в редакцію 05.05.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 577.21:618.177-089.888.11

DOI <https://zenodo.org/record/6979630>

Ф. О. Ханча

РОЛЬ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ У ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ШТУЧНОГО ЗАПЛОДНЕНИЯ У ЖИНОК ПИЗЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Донецкий национальный медицинский университет, м. Кропивницкий

Ханча Федор Александрович ORCID: 0000-0001-6383-7885

Summary. Khancha F. O. **THE ROLE OF PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSTICS IN IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE.** – *Donetsk National Medical University, Kropivnitsky; e-mail: nosenko.olena@gmail.com.* Late reproductive age is one of the urgent problems in carrying out artificial insemination programs, since the woman's age really has a significant impact on the early morphological development of the embryo. **The aim** of the study is to determine the clinical significance of preimplantation genetic aneuploidy testing (PGT-A) for the effectiveness of IVF in women of advanced reproductive age. **Material and methods.** Under observation were 118 women aged 38-42 years with infertility cured in IVF cycles: 36 women of the PGT-A group using embryo biopsy on the 3rd day, PGT-A and blastocyst transfer and 31 patients of the group without PGT-A blastocyst. Embryological and clinical results were studied. **Results.** In the PGT-A group, a significant decrease in the percentage of cycles that reached embryo transfer was observed compared to the group without PGT-A - by 1.34 times (68.66% vs. 92.16%, $p < 0.01$, OR 0.20 [0.06-0.62]), a decrease in the average number of embryos transferred per cycle by 1.32 times (1.35 ± 0.53 versus 1.78 ± 0.67 , $p < 0.01$), a decrease in the number of miscarriages by 8.83 times (4.17% versus 36.84%, $p < 0.02$, OR 0.075 [0.008-0.0.678]), increase in the number of live births per transfer after the first attempt of embryo transfer by 2.14 times (50,00% vs. 23.40%, $p < 0.01$,

OR 3.27 [1.35-7.96]), cumulative number of live births per transfer by 2.60 times (54.38% vs. 22.22%, $p < 0.01$, OR 4.17 [1.89-9.20]) and 1.69 times per cycle (46.27% versus 27.45%, $p < 0.04$, OR 2.28 [1.04-4.97]). **Conclusions.** Preimplantation genetic testing of aneuploidy is an important diagnostic tool for increasing the number of live births in infertile couples with women aged 38 to 42 years and reducing the number of pregnancies ending in miscarriage.

Key words: infertility, late reproductive age, artificial insemination, preimplantation genetic testing of aneuploidy, clinical pregnancy, miscarriage, live birth.

Реферат. Ханча Ф. О. РОЛЬ ПРЕИМПЛАНТАЦІЙНОЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ У ПІДВИЩЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГРАМ ШТУЧНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ЖІНОК ПІЗЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ. Пізній репродуктивний вік є одним із актуальних проблем при проведенні програм штучного запліднення, тому що вік жінки справді істотно впливає на ранній морфологічний розвиток ембріона. **Мета** дослідження – визначити клінічне значення преімплантаційного генетичного тестування анеуплоїдій для результативності IVF у жінок пізнього репродуктивного віку. **Матеріал та методи.** Під спостереженням знаходилося 118 жінок віком 38-42 роки з вилікуванням у циклах IVF безпліддям: 36 жінок групи ПГТ-А з використанням біопсії ембріона на 3-й день, проведенням ПГТ-А і з переносом бластоцисти та 31 пацієнтка групи без ПГТ-А бластоцист. Вивчені ембріологічні та клінічні результати. **Результати.** У групі ПГТ-А спостерігалось значне зниження відсотка циклів, що досягли ембріотрансферу, порівняно з групою без ПГТ-А – у 1,34 рази (68,66 % проти 92,16 %, $p < 0,01$, ВШ 0,20 [0,06-0,62]), зменшення середньої кількості ембріонів, що переносили за цикл, у 1,32 рази (1,35±0,53 проти 1,78±0,67, $p < 0,01$), зниження числа викиднів у 8,83 рази (4,17 % проти 36,84 %, $p < 0,02$, ВШ 0,075 [0,008-0,678]), підвищення число живонароджень на перенос після першої спроби ембріотрансферу у 2,14 рази (50,00 % проти 23,40 %, $p < 0,01$, ВШ 3,27 [1,35-7,96]), кумулятивного числа живонароджень на перенос у 2,60 рази (54,38 % проти 22,22 %, $p < 0,01$, ВШ 4,17 [1,89-9,20]) і на цикл у 1,69 рази (46,27 % проти 27,45 %, $p < 0,04$, ВШ 2,28 [1,04-4,97]). **Висновки.** Преімплантаційне генетичне тестування анеуплоїдій є важливим діагностичним інструментом підвищення числа живонароджень у безплідних пар з віком жінок від 38 до 42 років та зниження числа вагітностей, які закінчуються викиднями.

Ключові слова: безпліддя, пізній репродуктивний вік, штучне запліднення, преімплантаційне генетичне тестування анеуплоїдій, клінічна вагітність, викидень, живонародження.

Реферат. Ханча Ф. А. РОЛЬ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ИСКУССТВЕННОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА. Поздний репродуктивный возраст является одной из актуальных проблем при проведении программ искусственного оплодотворения, так как возраст женщины действительно оказывает существенное влияние на раннее морфологическое развитие эмбриона. **Цель** исследования – определить клиническое значение преимплантационного генетического тестирования анеуплоидий (ПГТ-А) для результативности IVF у женщин позднего репродуктивного возраста. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 118 женщин в возрасте 38-42 лет с вылеченным в циклах IVF бесплодием: 36 женщин группы ПГТ-А с использованием биопсии эмбриона на 3-й день, проведением ПГТ-А и с переносом бластоцисты и 31 пациентка группы без ПГТ-А бластоцист. Изучены эмбриологические и клинические результаты. **Результаты.** В группе ПГТ-А наблюдалось значительное снижение процента циклов, достигших эмбриотрансфера по сравнению с группой без ПГТ-А – в 1,34 раза (68,66 % против 92,16 %, $p < 0,01$, ВШ 0,20 [0,06-0,62]), уменьшение среднего количества эмбрионов, перенесенных за цикл, в 1,32 раза (1,35±0,53 против 1,78±0,67, $p < 0,01$), снижение числа выкидышей в 8,83 раза (4,17 % против 36,84 %, $p < 0,02$, ВШ 0,075 [0,008-0,678]), повышение числа живорождений на перенос после первой попытки эмбриотрансфера в 2,14 раза (50,00 % против 23,40 %, $p < 0,01$, ВШ 3,27 [1,35-7,96]), кумулятивного числа живорождений на перенос в 2,60 рази (54,38 %

проти 22,22 %, $p < 0,01$, ВШ 4,17 [1,89-9,20]) и на цикл в 1,69 раз (46,27 % проти 27,45 %, $p < 0,04$, ВШ 2, 28 [1,04-4,97]). **Выводи.** Преимплантационное генетическое тестирование анеуплоидий является важным диагностическим инструментом повышения числа живорождений у бесплодных пар с возрастом женщин от 38 до 42 лет и снижения числа беременностей, оканчивающихся выкидышами.

Ключевые слова: бесплодие, поздний репродуктивный возраст, искусственное оплодотворение, преимплантационное генетическое тестирование анеуплоидий, клиническая беременность, выкидыш, живорождение.

Пізній репродуктивний вік є одним із актуальних проблем при проведенні програм штучного запліднення, тому що вік жінки справді істотно впливає на ранній морфологічний розвиток ембріона [4]. Факторів, відповідальних зниження фертильності в жінок пізнього репродуктивного віку, досить багато. Ці фактори можна класифікувати як ооцит-залежні та ооцит-незалежні. Перша група пов'язана зі зменшенням кількості та якості ооцитів з віком, а друга пов'язана з репродуктивними органами (матка, яйцеводи) та загальним станом здоров'я [6].

Анеуплоїдія є найпоширенішою генетичною аномалією у людини [11, 12]. Великі набори даних, отримані в результаті комплексного скринінгу передімплантаційних ембріонів на анеуплоїдію, показують, що більш ніж половина ембріонів, отриманих за допомогою IVF, є анеуплоїдними [13, 20, 21]. На жаль, майже дві третини пар не вагітніють навіть після перенесення ембріонів «хорошої якості». Однією з ймовірних причин є те, що такі ембріони мають аномальне число хромосом (анеуплоїдія) [20]. Було висловлено припущення, що високі дози екзогенних гонадотропінів, що вводяться протягом тривалого часу, заважають природному відбору, викликаючи індуковану фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ) хромосомну дисфункцію в ооцитах або залучення ооцитів низької якості, коли процес природного відбору домінують фолікула [18].

Для IVF було розроблено кілька методів відбору ембріонів, включаючи процедури скринінгу числових або структурних хромосомних аномалій у пар з нормальним каріотипом. Ці процедури разом відомі як преимплантаційне генетичне тестування на анеуплоїдію (ПГТ-А) – це метод, який використовується для аналізу числа хромосом, що присутні в ембріонах IVF. Під час ПГТ-А полярне тільце (відхід материнського мейозу) або одна або кілька клітин ембріона отримують шляхом біопсії та тестують. Тільки полярні тільця або ембріони з нормальним числом хромосом у кожній клітині, так звані еуплоїдні ембріони, переносяться в матку. Ідея полягає в тому, що це підвищить рівень живородження за розпочатий цикл IVF. Попередні дослідження ПГТ-А, у яких використовувався метод генетичного аналізу, званий флуоресцентною гібридизацією *in situ* (FISH), показали, що ПГТ-А неефективний у поліпшенні показників живородження [7, 14].

З того часу були розроблені нові методології та методи ПГТ-А, які виконують процедуру на полярних тільцях або інших стадіях розвитку ембріона та використовують різні методи генетичного аналізу – порівняльна геномна гібридизація або секвенування наступного покоління [1, 5, 19].

Деякі дослідження ефективності ПГТ-А були зосереджені на парах пізнього репродуктивного віку [8, 9, 15, 17]. Отримані дані суперечливі. Так M. Twisk et al. (2008) [10] вважають, що уявлення про те, що ефект ПГТ-А визначається ризиком ембріональної анеуплоїдії у жінки, є невірним. Фактично ПГТ-А не має клінічної переваги порівняно зі стандартним IVF у жінок пізнього материнського віку, незалежно від ризику розвитку у них ембріональної анеуплоїдії.

S. Cornelisse et al. (2020) [16] у своєму Кокранівському огляді вказують, що жінки повинні знати, що неясно, чи є ПГТ-А з використанням повногеномного аналізу ефективним доповненням до IVF, особливо з урахуванням інвазивності та витрат, пов'язаних із ПГТ-А. ПГТ-А з використанням FISH для генетичного аналізу, ймовірно, шкідливий. Доказів, що є в даний час, недостатньо для підтримки ПГТ-А в рутинній клінічній практиці.

У 2021 році W. H. Shi et al. [2] був проведений всебічний огляд літератури порівняно

з результатами IVF з ПГТ-А або без нього у жінок пізнього репродуктивного віку в PubMed, Embase та Кокранівському центральному реєстрі контрольованих випробувань. Усі включені випробування відповідали критеріям, що становлять РКД ПГТ-А за участю жінок пізнього репродуктивного віку (≥ 35 років). Критеріями включення відповідали дев'ять РКД. Що стосується методів генетичного аналізу, то три дослідження (270 подій), виконані з комплексним хромосомним скринінгом, показали, що частота живонародження була значно вищою у жінок, рандомізованих для ЕКЗ/ІКСІ з ПГТ-А (BR = 1,30, 95% ДІ 1,03-1,65), чого не спостерігалось у шести випробуваннях з FISH, а також у всіх дев'яти випробуваннях. На різних етапах біопсії ембріона тільки в підгрупі біопсії бластоцисти відзначено більш високу частоту живонародження у жінок з ПГТ-А (BR = 1,36, 95% ДІ 1,04-1,79). Автори зробили висновок, що застосування комплексного хромосомного скринінгу показало позитивний ефект ПГТ-А у жінок пізнього репродуктивного віку порівняно з FISH. Більш того, біопсія бластоцисти, мабуть, пов'язана з кращим результатом, ніж біопсія полярного тільця та біопсія на стадії дроблення [2].

Мета проведеного дослідження – визначити клінічне значення преімплантаційного генетичного тестування анеуплоїдій для результативності IVF у жінок пізнього репродуктивного віку.

Матеріал та методи

Під спостереженням знаходилося 118 жінок віком 38-42 роки з вилікуваним у циклах IVF безпліддям: 36 жінок групи ПГТ-А з використанням біопсії ембріона на 3-й день, проведенням ПГТ-А і з переносом бластоцисти та 31 пацієнтка групи без ПГТ-А, у яких перенесення бластоцист проходило без хромосомного аналізу.

Контрольована стимуляція яєчників (КОС) у циклах IVF проводилася за протоколом з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (антГнРГ). Стимуляцію яєчників проводили з використанням 150-300 МО рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) або рекомбінантного ФСГ плюс людський менопаузальний гонадотропін щодня залежно від віку жінки, базального рівня гормонів. Після звичайного базального ультразвукового дослідження (УЗД) вводили гонадотропіни з 2-го до 3-го дня після менструації. Серійні трансвагінальні УЗД та визначення сироваткового рівня естрадіолу починали на 5-й день КОС та повторювали кожні 48 годин для моніторингу реакції яєчників. антГнРГ вводили щодня з 6-го дня КОС до дня введення тригера овуляції хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) і вводили, коли принаймні два фолікули досягали 18 мм. Забір ооцитів було заплановано через 36 годин.

У всіх випадках виконували інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїдів, а запліднення оцінювали через 17-20 годин після мікроін'єкції. Дроблення ембріонів реєстрували кожні 24 години. Для біопсії трофектодерми, були використані від трьох до п'яти лазерних імпульсів для розрізання клітин трофектодерми всередині аспіраційної піпетки, а потім біоптати трофектодерми поміщали в 0,2 мл ПЛР-пробірки, що містили 2 мкл сольового фосфатного буфера. Використовувалася платформа секвенування нового покоління для аналізу біоптатів трофектодерми (Resproseq, Life-ThermoFisher, США) відповідно протоколу повної ампліфікації генома. Після повної ампліфікації генома лабораторна підготовка полягала у включенні індивідуальних штрих-кодів для ампліфікованої ДНК кожного ембріона. Після ізотермічного посилення та збагачення, секвенування виконували в 316 або 318 чипі, для чого використовували машину для визначення секвенування (Life-Thermo Fisher Scientific, США). Для аналізу послідовності та обробки даних застосовано комп'ютерна система, сервер та програмне забезпечення для аналізу даних секвенування Ion Reporter. Ембріони були діагностовані як еуплоїдні, анеуплоїдні або хаотично аномальні. У випадку результату, що вказує на мозаїчність, ембріон був класифікований як "еуплоїдний", коли мозаїцизм становив менше за 30 %, а "анеуплоїдний", коли мозаїцизм перевищував 30 %. Хаотичні ембріони визначалися як такі, що характеризуються складною структурою анеуплоїдій, що включає більше шести хромосом.

Хромосомний аналіз був централізований у референтній генетичній лабораторії Клініки репродуктивної медицини Надія (Київ). Правильно розвинені euploidні ембріони переносили на 5-й день, а надлишкові euploidні бластоцисти вітрифікували або на 5-й або

на 6-й день.

Усі жінки мали нормальний каріотип, проходили перший або другий цикл інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів (ІКСІ), мали індекс маси тіла $< 30 \text{ кг/м}^2$, мали п'ять або більше ооцитів метафази II (МІІ), отриманих в результаті одного або двох циклів з концентрацією сперматозоїдів $\geq 2 \times 10^6/\text{мл}$.

Критеріями виключення були ендокринні або системні патології, що передували циклу ПГТ-А/ ПГТ, попередня вагітність або невиношування вагітності внаслідок хромосомних аномалій. Перенесення ембріонів скасовували у циклах без ембріонів, що досягли стадії бластоцисти або без еуплоїдних ембріонів групи ПГТ-А.

Перенесення кріоконсервованих ембріонів, що залишилися, виконаний протягом 6 місяців після закриття набору, також був включений в оцінку кумулятивної оцінки ставки. Подальше спостереження проводилося за усіма вагітностями, доношеними до терміну. Повний аналіз даних включав записи пологів та живонароджень у результаті кріопереносу, проведеного протягом 6 місяців після періоду набору дослідження.

Первинними кінцевими точками були успішні пологи та показники живородження. Вторинними кінцевими точками були клінічна вагітність, частота викиднів та ектопічних вагітностей при першій спробі та після кумулятивних спроб під час дослідження та через 6 місяців після закриття програми.

Частота клінічної вагітності розраховувалася за наявності плодового яйця незалежно кількості перенесених ембріонів. Частота пологів на один перенос і на одну пацієнтку розраховувалася як відсоток клінічних вагітностей, що закінчилися живонародженням. Частота невиношування визначалася як відсоток маткових клінічних вагітностей, які перервалися до 12 тижня вагітності. Відсоток живонароджень розраховували з урахуванням всіх живонароджень однією пацієнтку. Кумулятивна частота вагітностей і пологів включала кількість вагітностей і пологів, досягнутих після першого перенесення, плюс кріотрансферів деяких ембріонів, що залишилися, виконаних протягом 6 місяців після закриття набору в дослідження.

Одержані результати обробляли на персональному комп'ютері Pentium IV методами варіаційної статистики і рангової кореляції з використанням програми EXCEL і методів аналітичної статистики: за допомогою вибіркового методу оцінювали параметри генеральної сукупності за даними вибірки; визначали середнє значення (М) і стандартне відхилення ($\pm SD$); за допомогою статистичних критеріїв визначали правомочність висунутих гіпотез: t-критерій застосовували для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних (залежних) вибірок; χ^2 -критерій та відношення шансів (ВШ) і 95 % довірчий інтервал (ДІ) – для аналізу спряження ознак, порівняння частот подій. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Донецького національного медичного університету, дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, усіма жінками було надано та підписано поінформовану згоду на участь в обстеженні та обробку персональних даних.

Результати та їх обговорення

Групи ПГТ-А і без ПГТ-А були гомогенними за віком, індексом маси тіла, параметрами сперми, кількістю попередніх невдач IVF, викиднів.

Ембріологічні результати продемонстрували однакову кількість отриманих ооцитів МІІ, ембріонів, ембріонів гарної якості на 3-й день з 6 або більше бластомерами і зі ступенем фрагментації $< 25\%$, кількістю ембріонів на стадії бластоцисти (табл.).

Жодних відмінностей між групами ПГТ-А та без ПГТ-А не спостерігалось у відсотковому співвідношенні пацієнток, яким було проведено кілька циклів КОС для накопичення ооцитів за допомогою вітрифікації для досягнення мінімального числа включень.

У групі ПГТ-А було взято та проаналізовано загалом 360 ембріонів на стадії дроблення; 349 (96,94 %) були інформативними, 78 (21,67 %) були еуплоїдними та 271 (75,27 %) – анеуплоїдними. Серед інформативних ембріонів 117 (33,52 %) ембріонів мали поодинокую анеуплоїдію, 57 (16,33 %) – 2 анеуплоїдії, 49 (14,04 %) – 3-6 анеуплоїдій, 44

(12,61) – > 6 анеуплоїдій і лише 4 (1,15 %) мали сегментарні / часткові анеуплоїдії. Розподіл анеуплоїдій серед 227 аномальних ембріонів після виключення хаотичних ембріонів становив 151 (66,52 %) однорідних хромосомних моносомій, 72 (31,72 %) однорідних хромосомних трисомій та 4 (1,76 %) сегментарних анеуплоїдій. Хромосоми з вищими показниками анеуплоїдії були такими: хромосома 15 (20 (8,81%)), 16 (29 (12,78%)), 21 (18 (7,86%)) та 22 (18 (7,93 %)). Поодинокі анеуплоїдії, сумісні з життям, були у 12 з 227 ембріонів: 8 ембріонів несли трисомію 21, 2 ембріона – трисомію 18, 1 ембріон – трисомію 13 і 1 ембріон мав моносомію X.

Аналіз клінічних результатів показав, що у групі ПГТ-А спостерігалось значне зниження відсотка циклів, що досягли ембріотрансферу, порівняно з групою без ПГТ-А – у 1,34 рази (68,66 % проти 92,16 %, $p < 0,01$, ВШ 0,20 [0,06-0,62]). Середня кількість ембріонів, що переносили за цикл, також була значно нижчою у групі ПГТ-А порівняно з групою без ПГТ-А – у 1,32 рази ($1,35 \pm 0,53$ проти $1,78 \pm 0,67$, $p < 0,01$). У групі ПГТ-А було досягнуто 24 вагітності, тільки з одним клінічним викиднем, в результаті чого частота пологів на один перенесення склала 50,00%. Навпаки, у групі без ПГТ-А загалом було зареєстровано 19 вагітностей з 7 викиднями та 1 ектопічною вагітністю з частотою пологів на перенесення 23,40 %. Таким чином, число живонароджень на перенос після першої спроби ембріотрансферу також було значно вищим у групі ПГТ-А порівняно з групою без ПГТ-А (50,00 % проти 23,40 %, $p < 0,01$, ВШ 3,27 [1,35-7,96]), тоді як число живонароджень на пацієнта після першої спроби ембріотрансферу не мало значимих статистичних відмінностей між групами, скоріше за все, внаслідок малої виборки (34,33 % проти 21,57 %; $p < 0,01$, ВШ 3,27 [1,35-7,96]).

Таблиця – Ембріологічні та клінічні результати після першого ембріотрансферу

Показник	Група ПГТ (n=67)	Група без ПГТ (n=51)	ВШ [95% ДІ]	p
Середня кількість отриманих ооцитів МП, $M \pm SD$	10,30 \pm 1,72	10,18 \pm 0,96	-	>0,05
Кількість отриманих ембріонів, n	360	372	-	-
Середня кількість день-3-й ембріонів гарної якості з 6 або більше бластомерами та зі ступенем фрагментації <25 %, $M \pm SD$	5,26 \pm 1,48	5,42 \pm 1,47	-	>0,05
Кількість бластоцист / день-3-й ембріонів, n (%)	224/360 (62,22)	227/372 (61,02)	1,05 [0,78-1,41]	>0,05
Кількість циклів, у яких досягли ембріотрансферу, n (%)	46/67 (68,66)	47/51 (92,16)	0,20 [0,06-0,62]	<0,01
Середня кількість ембріонів на трансфер, $M \pm SD$	1,35 \pm 0,53	1,78 \pm 0,67	-	<0,01
Частота клінічної вагітності / перенос, n (%)	24/46 (52,17)	19/47 (40,43)	1,61 [0,71-3,65]	>0,05
Частота клінічної вагітності / пацієнт, n(%)	24/67 (35,82)	19/51 (31,15)	0,65 [0,29-1,43]	>0,05
Частота невиношування, n (%)	1/24 (4,17)	7/19 (36,84)	0,075 [0,008-0,678]	<0,02
Частота ектопічних вагітностей, n (%)	0 (0,00)	1 (5,26)	-	>0,05
Число живонароджень / перший перенос, n (%)	23/46 (50,00)	11/47 (23,40)	3,27 [1,35-7,96]	<0,01
Число живонароджень після першого переносу / пацієнт, n (%)	23/67 (34,33)	11/51 (21,57)	1,90 [0,82-4,39]	>0,05
Кумулятивне число живонароджень / перенос, n (%)	31/57 (54,38)	14/63 (22,22)	4,17 [1,89-9,20]	<0,01
Кумулятивне число живонароджень / цикл, n (%)	31/67 (46,27)	14/51 (27,45)	2,28 [1,04-4,97]	<0,04

Сукупні клінічні результати після перенесення вітрифікованих / відігрітих ембріонів показали, що у групі ПГТ-А було виконано 11 додаткових кріопереносів, що призвело до живонародження ще у 8 випадках, у групі без ПГТ-А – 16 додаткових кріопереносів, з яких клінічна вагітність настала у 7 випадках і закінчилася викиднем у 4 пацієток і пологами у 3 жінок. Таким чином, кумулятивне число живонароджень на перенос у групі ПГТ-А було більшим порівняно з групою без ПГТ-А у 2,60 раза (54,38 % проти 22,22 %, $p < 0,01$, ВІШ 4,17 [1,89-9,20]), а кумулятивне число живонароджень на цикл перевищувало аналогічне у групі без ПГТ-А у 1,69 раза (46,27 % проти 27,45 %, $p < 0,04$, ВІШ 2,28 [1,04-4,97]).

Проведене проспективне РКД за участю пацієнтів віком від 38 до 42 року продемонструвало перевагу використання ПГТ-А у досягненні живородження при IVF з першої спроби та кумулятивно, як на один перенос, так і за цикл. Ці результати стали можливими, незважаючи на зниження відсотка циклів, що досягли ембріотрансферу у групі ПГТ-А порівняно з пацієнтками групи без ПГТ-А, через статистично значуще зменшення кількості викиднів. Отримані результати співпадають з даними інших досліджень.

Незалежне проспективне дослідження показало, що частота викиднів для використання ПГТ залишається приблизно на рівні 7 % незалежно від віку пацієток. Втрата вагітності при IVF без ПГТ-А склала 11% у пацієток віком до 35 років і збільшилася до >35% у пацієток віком від 41 до 42 років. Відсоток ембріонів з успішною імплантацією знизився з 36% до 9% за той же період часу залежно від віку жінок, залишаючись постійним на рівні 50% у тих випадках, коли ембріони еуплоїдів були відібрані для перенесення з використанням ПГД-А [3].

Висновки

Преімплантаційне генетичне тестування анеуплоїдій є важливим діагностичним інструментом підвищення числа живонароджень у безплідних пар з віком жінок від 38 до 42 років та зниження числа вагітностей, які закінчуються викиднями.

Література:

1. A novel trophectoderm biopsy technique for all blastocyst stages / Yamato M., Yukari K., Yuko K., et al. // *Reprod. Med. Biol.* – 2022. – Vol. 21(1): e12418.
2. Different Strategies of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies in Women of Advanced Maternal Age: A Systematic Review and Meta-Analysis / Shi W.H., Jiang Z.R., Zhou Z.Y., et al. // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10(17). – P. 3895.
3. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization / Harton G.L., Munné S., Surrey M., et al. // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100(6). – P.1695-1703.
4. Effect of women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence-A multicenter cohort study / Grøndahl M.L., Christiansen S.L., Kesmodel U.S., et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(4):e0172456.
5. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations / ESHRE PGT-SR/PGT-A Working Group, Coonen E., Rubio C., et al. // *Hum. Reprod. Open.* – 2020. – Vol. 2020(3):hoaa017.
6. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment / Meczekalski B., Czyzyk A., Kunicki M., et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2016. – Vol. 39(11). – P. 1259-1265.
7. FISH preimplantation diagnosis of chromosome aneuploidy in recurrent pregnancy wastage / Vidal F., Giménez C., Rubio C., et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 1998. – Vol.15(5). – P. 310-313.
8. Healthy births and ongoing pregnancies obtained by preimplantation genetic diagnosis in patients with advanced maternal age and recurrent implantation failure / Kahraman S., Bahçe M., Samli H., et al. // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15(9). –P. 2003-2007.
9. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening improves implantation and live birth in women age 40 through 43 / Lee H.L., McCulloh D.H., Hodes Wertz B., et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2015. – Vol. 32. – P. 435-444.
10. No beneficial effect of preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age with a high risk for embryonic aneuploidy / Twisk M., Mastenbroek S., Hoek A., et al. // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23(12). – P. 2813-2817.

11. Origins and mechanisms leading to aneuploidy in human eggs / Wartosch L., Schindler K., Schuh M., et al. // *Prenat. Diagn.* – 2021. – Vol. 41(5). – P. 620-630.
12. Origins and mechanisms leading to aneuploidy in human eggs / Wartosch L., Schindler K., Schuh M., et al. // *Prenat. Diagn.* – 2021. – Vol. 41(5). – P. 620-630.
13. Origins and rates of aneuploidy in human blastomeres / Rabinowitz M., Ryan A., Gemelos G., et al. // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97(2). – P. 395-401.
14. Pregnancies following pre-conception diagnosis of common aneuploidies by fluorescent in-situ hybridization / Verlinsky Y., Cieslak J., Freidline M., et al. // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10(7). – P. 1923-1927.
15. Preimplantatiegenetische screening op numerieke chromosoomafwijkingen bij embryo's van vrouwen van 35 jaar en ouder; de eerste resultaten in Nederland [Preimplantation genetic screening for numerical chromosomal abnormalities in embryos from women of 35 years of age and older; first results in The Netherlands] / Mastenbroek S., Engel C., van Echten-Arends J., et al. // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2004. – Vol. 148(50). – P. 2486-2490. [In Dutch].
16. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation / Cornelisse S., Zagers M., Kostova E., et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 9(9):CD005291.
17. Redefining advanced maternal age as an indication for preimplantation genetic screening / Milán M., Cobo A.C., Rodrigo L., et al. // *Reprod. Biomed. Online.* – 2010. – Vol. 21(5). – P. 649-657.
18. Rodriguez-Purata J. Association of ovarian stimulation and embryonic aneuploidy in in vitro fertilization cycles with preimplantation genetic testing: A narrative systematic review / Rodriguez-Purata J., Gomez-Cuesta M.J., Cervantes-Bravo E. // *J.B.R.A. Assist. Reprod.* – 2022. – Vol. 26(2). – P. 348-361.
19. The effects of differences in trophoctoderm biopsy techniques and the number of cells collected for biopsy on next-generation sequencing results / Mizobe Y., Kuwatsuru Y., Kuroki Y., et al. // *Reprod. Med. Biol.* – 2022. – Vol. 21(1): e12463.
20. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening / Franiasiak J.M., Forman E.J., Hong K.H., et al. // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101(3). – P. 656-663.e1.
21. The origin and impact of embryonic aneuploidy / Fragouli E., Alfarawati S., Spath K., et al. // *Hum. Genet.* – 2013. – Vol. 132(9). – P. 1001-1013.

References:

1. Yamato M, Yukari K, Yuko K, et al. A novel trophoctoderm biopsy technique for all blastocyst stages. *Reprod Med Biol.* 2022;21(1):e12418.
2. Shi WH, Jiang ZR, Zhou ZY, Ye MJ, Qin NX, Huang HF, Chen SC, Xu CM. Different Strategies of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies in Women of Advanced Maternal Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021 Aug 30;10(17):3895. doi: 10.3390/jcm10173895.
3. Harton GL, Munné S, Surrey M, Grifo J, Kaplan B, McCulloh DH, Griffin DK, Wells D; PGD Practitioners Group. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil Steril.* 2013 Dec;100(6):1695-703. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.2002.
4. Grøndahl ML, Christiansen SL, Kesmodel US, Agerholm IE, Lemmen JG, Lundstrøm P, Bogstad J, Raaschou-Jensen M, Ladelund S. Effect of women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence-A multicenter cohort study. *PLoS One.* 2017 Apr 19;12(4):e0172456. doi: 10.1371/journal.pone.0172456.
5. ESHRE PGT-SR/PGT-A Working Group, Coonen E, Rubio C, Christopikou D, Dimitriadou E, Gontar J, Goossens V, Maurer M, Spinella F, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. *Hum Reprod Open.* 2020 May 29;2020(3):hoaa017. doi: 10.1093/hropen/hoaa017.

6. Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, Podfigurna-Stopa A, Plociennik L, Jakiel G, Maciejewska-Jeske M, Lukaszuk K. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment. *J Endocrinol Invest.* 2016 Nov;39(11):1259-1265. doi: 10.1007/s40618-016-0497-6. Epub 2016 Jun 14. Erratum in: *J Endocrinol Invest.* 2016 Nov;39(11):1267.
7. Vidal F, Giménez C, Rubio C, Simón C, Pellicer A, Santaló J, Egozcue J. FISH preimplantation diagnosis of chromosome aneuploidy in recurrent pregnancy wastage. *J Assist Reprod Genet.* 1998 May;15(5):310-3. doi: 10.1023/a:1022552713015.
8. Kahraman S, Bahçe M, Samli H, Imirzalioglu N, Yakisn K, Cengiz G, Dönmez E. Healthy births and ongoing pregnancies obtained by preimplantation genetic diagnosis in patients with advanced maternal age and recurrent implantation failure. *Hum Reprod.* 2000 Sep;15(9):2003-7. doi: 10.1093/humrep/15.9.2003.
9. Lee HL, McCulloh DH, Hodes Wertz B, Adler A, McCaffrey C, Grifo JA. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening improves implantation and live birth in women age 40 through 43. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:435-444. doi:10.1007/s10815-014-0417-7.
10. Twisk M, Mastenbroek S, Hoek A, Heineman MJ, van der Veen F, Bossuyt PM, Repping S, Korevaar JC. No beneficial effect of preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age with a high risk for embryonic aneuploidy. *Hum Reprod.* 2008 Dec;23(12):2813-7. doi: 10.1093/humrep/den231.
11. Wartosch L, Schindler K, Schuh M, Gruhn JR, Hoffmann ER, McCoy RC, Xing J. Origins and mechanisms leading to aneuploidy in human eggs. *Prenat Diagn.* 2021 Apr;41(5):620-630. doi: 10.1002/pd.5927.
12. Wartosch L, Schindler K, Schuh M, Gruhn JR, Hoffmann ER, McCoy RC, Xing J. Origins and mechanisms leading to aneuploidy in human eggs. *Prenat Diagn.* 2021 Apr;41(5):620-630. doi: 10.1002/pd.5927.
13. Rabinowitz M, Ryan A, Gemelos G, Hill M, Baner J, Cinnioglu C, Banjevic M, Potter D, Petrov DA, Demko Z. Origins and rates of aneuploidy in human blastomeres. *Fertil Steril.* 2012 Feb;97(2):395-401. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.034.
14. Verlinsky Y, Cieslak J, Freidine M, Ivakhnenko V, Wolf G, Kovalinskaya L, White M, Lifchez A, Kaplan B, Moise J, et al. Pregnancies following pre-conception diagnosis of common aneuploidies by fluorescent in-situ hybridization. *Hum Reprod.* 1995 Jul;10(7):1923-7. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136207.
15. Mastenbroek S, Engel C, van Echten-Arends J, Sikkema-Raddatz B, van Wassenaer AG, de Vries JW, Heineman MJ, Repping S, van der Veen F. Preimplantatiegenetische screening op numerieke chromosoomafwijkingen bij embryo's van vrouwen van 35 jaar en ouder; de eerste resultaten in Nederland [Preimplantation genetic screening for numerical chromosomal abnormalities in embryos from women of 35 years of age and older; first results in The Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004 Dec 11;148(50):2486-90. [In Dutch].
16. Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, Fleischer K, van Wely M, Mastenbroek S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Sep 8;9(9):CD005291. doi: 10.1002/14651858.CD005291.pub3.
17. Milán M, Cobo AC, Rodrigo L, Mateu E, Mercader A, Buendía P, Peinado V, Delgado A, Mir P, Simón C, Remohí J, Pellicer A, Rubio C. Redefining advanced maternal age as an indication for preimplantation genetic screening. *Reprod Biomed Online.* 2010 Nov;21(5):649-57. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.06.020.
18. Rodriguez-Purata J, Gomez-Cuesta MJ, Cervantes-Bravo E. Association of ovarian stimulation and embryonic aneuploidy in in vitro fertilization cycles with preimplantation genetic testing: A narrative systematic review. *JBRA Assist Reprod.* 2022 Apr 17;26(2):348-361. doi: 10.5935/1518-0557.20210069.
19. Mizobe Y, Kuwatsuru Y, Kuroki Y, Fukumoto Y, Tokudome M, Moewaki H, Watanabe M, Iwakawa T, Takeuchi K. The effects of differences in trophoctoderm biopsy techniques and the number of cells collected for biopsy on next-generation sequencing results. *Reprod Med Biol.* 2022 Apr 20;21(1):e12463. doi: 10.1002/rmb2.12463.

20. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, Scott RT Jr. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 2014 Mar;101(3):656-663.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.004.

21. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Jaroudi S, Sarasa J, Enciso M, Wells D. The origin and impact of embryonic aneuploidy. *Hum Genet.* 2013 Sep;132(9):1001-13. doi: 10.1007/s00439-013-1309-0.

Робота надійшла в редакцію 05.04.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.8-009.12-008.6-036.12-06 : 616.89-008.454]-092

DOI <https://zenodo.org/record/6984213>

I. О. Остапенко

ВПЛИВ БРІНТЕЛЛІКСУ НА ВИРАЖЕНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПАМ'ЯТІ ТА НАВЧАННЯ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ

Одеський національний медичний університет

ORCID /Ihor Ostapenko 0000-0002-0643-7428

Summary. Ostapenko I. O. **INFLUENCE OF BRINTELLIX ON MEMORY AND LEARNING PROCESSES UNDER CONDITIONS OF CHRONIC CONVULSIVE SYNDROME.** - *Odessa National Medical University, vipboss0007@gmail.com.* Epilepsy is a chronic, prone to progression neuropsychiatric disease of various etiologies which manifests itself in the form of paroxysmal and more or less persistent mental disorders. According to numerous chronic epilepsy complications a significant number of episodes of behavioral disorders associated with the course of this disease were noted. Clinical observations show depressive disorders predominance in epilepsy. The approach of depression treatment in patients with epilepsy is currently underdeveloped. The aim of the study is to determine the efficacy of brintellix use together with traditional anticonvulsants in conditions of picrotoxin-induced chronic convulsive syndrome in terms of mnestic disorders restoration. The authors came to the conclusion about the cognitive disorders progressive formation in rats in picrotoxin-induced chronic convulsive syndrome dynamics as well as at the postkindling stage. Memory dysfunctions in kindling rats are registered starting from convulsant 18th administration in the form of learning process deterioration as well as a both short- and long-term memory pronounced suppression. The authors note that pronounced mnestic dysfunctions are a cognitive component of the depressive state in chronic epileptogenesis. Mnestic disorders characteristic for chronic convulsive syndrome and postkindling restoration was achieved with the anticonvulsant drug Valproic Acid and the multimodal antidepressant Brintellix combined use. The data obtained are an experimental background of a correctly designed and proposed scheme for cognitive disorders in chronic convulsive syndrome pharmacological correction.

Key words: epilepsy, depression, kindling, learning, memory, cognitive impairment, brintellix, valproic acid, pathogenetic correction

Реферат. Остапенко І. О. **ВПЛИВ БРІНТЕЛЛІКСУ НА ВИРАЖЕНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПАМ'ЯТІ ТА НАВЧАННЯ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ.** Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та більш-менш стійкими психічними порушеннями. Враховуючи численні ускладнення при хронічній епілепсії, відмічено значну кількість епізодів порушення поведінки, пов'язані з перебігом основного захворювання. В клінічних спостереженнях показано переважання при епілепсії депресивних розладів. Підхід до лікування депресії у хворих на епілепсію нині недостатньо розроблений. Метою дослідження є визначення ефективності застосування брінтелліксу на тлі традиційного протисудомного лікування за умов пікротоксин-індукованого хронічного судомного синдрому в аспекті відновлення мнестичних порушень. Автори дійшли висновку стосовно прогресивного формування когнітивних розладів у щурів в динаміці відтворення пікротоксин-спричиненої моделі хронічного судомного синдрому, а також на стадії посткіндлінгу. Мнестичні дисфункції у кіндлінгових щурів проявляються, починаючи з 18-го введення конвульсанту, у вигляді погіршення процесу навчання, а також про виражене послаблення коротко- та довготривалої пам'яті. Автори наголошують на тому, що виражені мнестичні дисфункції є когнітивним компонентом депресивного стану за умов хронічного епілептогенезу. Доведено відновлення мнестичних порушень, характерних для хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу, в разі комплексного застосування протисудомного препарату вальпроєвої кислоти та мультимодального антидепресанту брінтелліксу. Отримані дані є експериментальним підґрунтям вірно складеної та запропонованої схеми фармакологічної корекції когнітивних розладів при хронічному судомному синдромі.

Ключові слова: епілепсія, депресія, кіндлінг, навчання, пам'ять, когнітивні порушення, брінтеллікс, вальпроєва кислота, патогенетична корекція

Реферат. Остапенко И. О. **ВЛИЯНИЕ БРИНТЕЛЛИКСА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПАМЯТИ И ОБУЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА.** - *Одесский национальный медицинский университет, vipboss0007@gmail.com.* Эпилепсия – хроническое, склонное к прогрессированию нервно-психическое заболевание различной этиологии, которое проявляется в виде пароксизмальных и более или менее стойких психических нарушений. Учитывая многочисленные осложнения при хронической эпилепсии, отмечено значительное количество эпизодов нарушения поведения, связанных с течением основного заболевания. В клинических наблюдениях показано преобладание депрессивных расстройств при эпилепсии. Подход к лечению депрессии у больных эпилепсией в настоящее время недостаточно разработан. Целью исследования является определение эффективности применения бринтелликса на фоне традиционного противосудорожного лечения в условиях пикротоксин-индуцированного хронического судорожного синдрома в аспекте восстановления мнестических нарушений. Авторы пришли к выводу о прогрессивном формировании когнитивных расстройств у крыс в динамике воспроизведения пикротоксин-вызванной модели хронического судорожного синдрома, а также на стадии посткиндинга. Мнестические дисфункции у кинлинговых крыс проявляются, начиная с 18-го введения конвульсанта, в виде ухудшения процесса обучения, а также в выраженном ослаблении кратко- и долговременной памяти. Авторы отмечают, что выраженные мнестические дисфункции являются когнитивным компонентом депрессивного состояния в условиях хронического эпилептогенеза. Доказано восстановление мнестических нарушений, характерных для хронического судорожного синдрома и посткиндинга, при комплексном применении противосудорожного препарата вальпроєвой кислоты и мультимодального антидепрессанта бринтелликса. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием верно составленной и предложенной схемы фармакологической коррекции когнитивных расстройств при хроническом судорожном синдроме.

Ключевые слова: эпилепсия, депрессия, киндлинг, обучение, память, когнитивные нарушения, бринтелликс, вальпроєвая кислота, патогенетическая коррекция

Вступ. Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та більш-менш стійкими психічними порушеннями [3, 6, 9, 11]. Клінічна симптоматика цього поліетиологічного захворювання характеризується різноманіттям нейробіологічних, нейропсихологічних, патофізіологічних та соціальних проявів. Захворюваність на епілепсію в різних країнах коливається від 49 до 100 випадків на 100000 населення [5] та є декілька вище в країнах Східної Європи та розвиваючихся країнах [23]. Частота захворюваності на хронічну епілепсію становить від 1 на 200 пацієнтів [13] до 4-10 на 1000 пацієнтів [15]. Щорічно фіксується 50-70 випадків на 100 тис. населення.

Враховуючи численні ускладнення при хронічній епілепсії, можливість розвитку епілептичного статусу, мимовільних відстрочених судом, частий розвиток фармакорезистентних форм захворювання та інші особливості цієї патології, окремі автори відмічають значну кількість епізодів порушення поведінки, пов'язані з перебігом основного захворювання. Так, показано, що в пацієнтів із хронічною епілепсією відмічаються приступи люті та депресії [12, 14]. Депресивні розлади є одними з найчастіших супутніх порушень поведінки в пацієнтів з епілепсією, залишаючись при цьому не діагностованими та нелікованими [14].

В клінічних спостереженнях показано переважання при епілепсії депресивних розладів [21, 31]. Протягом першого року перебігу захворювання серед коморбідних захворювань або патологічних станів най частіше спостерігаються депресивні розлади [16]. При обстеженні дорослих пацієнтів і дітей з епілепсією та супутніми депресивними розладами, вираженість яких вимагала обов'язкового лікування, було виявлено, що впродовж одного року до моменту початку симптоматичної терапії у 63% хворих із досліджуваного контингенту відмічалися спонтанні депресії, а у 54% - ятрогенні депресії [22]. При спеціальному клінічному обстеженні 44 хворих на епілепсію дітей у 26% з них було виявлено не діагностовані та неліковані симптоми депресії [17].

Показано, що поширеність депресії у хворих на епілепсію становить від 11,2 до 60,0% [10, 24], що суттєво вище, ніж у загальній популяції (2-4 %).

Однак афективна симптоматика у формі депресії у хворих на епілепсію зустрічається досить часто, але на практиці ці стани виявляються рідко через розмитість їх клінічних та психопатологічних проявів. Особливий клінічний інтерес становлять симптоми депресії, що виникають в інтеріктальному періоді (інтеріктальна депресія), оскільки вони впливають на якість життя пацієнта. У хворих на епілепсію депресія найчастіше починається з розмитої різноманітної симптоматики. Загалом виділяють такі основні симптоми: лабільні депресивні симптоми у вигляді депресивного настрою та анергії, страху, тривоги, больову симптоматику, інсомнію та імовірно «специфічні» симптоми у вигляді пароксизмальної дратівливості та ейфорії, власне депресію, зниження апетиту та лібідо пам'яті та уваги [4, 7].

Фахівці впевнені, що часті та сильні епізоди перенесеного психологічного стресу є чинниками ризику виникнення судомних розладів та провокують розвиток епілепсії [18, 28]. Це підтверджується підсиленням вираженості судом та їх частоти у хворих на епілепсію внаслідок перенесеного стресу, а також тим, що судомні реакції можуть бути мінімізовані проведенням психіатричним антистресовим лікуванням [28]. До вказаного вище слід додати, що депресія є чинником, який робить важчим перебіг епілепсії [25], ускладнює прогноз основного захворювання [26], а також спричиняє зростання частоти суїцидальних спроб у хворих на цю патологію [19, 28].

Отже, враховуючи наведені вище дані, формування та наявність депресивних порушень поведінки у хворих на епілепсію є важливими критеріями формування фармакорезистентних форм захворювання, потяжеління його перебігу, а також чинником ризику для життя, зважаючи на високі показники суїцидальних спроб за цих умов. Через це важливою клінічною проблемою є підвищення якості діагностики та ефективності лікування депресивних порушень поведінки у хворих на епілепсію, що, окрім контролю за емоціональним станом пацієнтів, дозволить мінімізувати частоту судомних нападів та вираженість їх проявів.

Підхід до лікування депресії у хворих на епілепсію нині недостатньо розроблений. Опубліковано поодинокі роботи, присвячені застосуванню антидепресантів у пацієнтів з

епілепсією та депресією. Це пов'язано з тим, що з лікуванні таких хворих необхідно враховувати безліч чинників, насамперед взаємодія протиепілептичних препаратів і антидепресантів.

Вибір препарату для корекції симптомів депресії залежить від застосовуваних протиепілептичних препаратів, режиму терапії, можливої взаємодії протиепілептичних препаратів та антидепресанту.

Нам здається, що дослідження основних варіантів формування депресивних порушень поведінки при епілепсії є важливим завданням, на підставі якого можна буде покращити якість діагностики даного типу порушень поведінки. Подібні дослідження за експериментальних умов є дуже рідкими [20], що буде корисним в аспекті вивчення патогенетичних механізмів виникаючих порушень поведінки.

При проведенні одного із блоків наших експериментальних дослідів ми вирішили обрати в якості перспективної фармакологічної сполуки, яка на тлі традиційного протисудомного лікування сприятиме розвитку антидепресивного ефекту при відтворенні моделі хронічного епілептогенезу, мультимодальний антидепресант брінтеллікс (БРТ), якому додатково до антидепресивного притаманні притотривожний та прокогнітивний ефекти, зниження обесивності та компульсивності, а також суїцидальності [8].

Метою дослідження є визначення ефективності застосування брінтелліксу на тлі традиційного протисудомного лікування за умов пікротоксин-індукованого хронічного судомного синдрому в аспекті відновлення мнестичних порушень, які ми обрали одним із проявів депресивного стану при застосованій моделі хронічного епілептогенезу.

Матеріали і методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 150 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, котрих годували за стандартною дієтою. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх містили у стандартних умовах з природною 12-год. зміною світла та темряви, вологістю 60% та температурою $22\pm 1^\circ\text{C}$. Робота з експериментальними тваринами провадилася відповідно вимог, викладених у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях, нормах і вимогах стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, №3447-IV). Утримання експериментальних тварин зовні дослідів, а також протягом дослідів відповідало загальноприйнятим нормам. Евтаназію тварин здійснювали з урахуванням положень, регламентованих додатком №8 ("Правила гуманного обігу з лабораторними тваринами") "Санітарних правил по обладнанню, устаткуванню й змісту експериментально-біологічних клінік (віваріїв)" (№1045-73) [1]. Теперішню роботу було ухвалено комісією ОНМедУ по етичному проведенню експериментальних досліджень (протокол № 17 К від 15.11.2021 р.).

Для відтворення хронічного судомного синдрому використовували модель хімічного кіндлінгу, який відтворювали шляхом 24-добового в/очер введення пікротоксину (ПКТ; "Sigma-Aldrich", Німеччина; з порошку готували 0,5 % розчин), розчиненого у 0,9% фізіологічному розчині NaCl, підпороговою дозою в діапазоні від 0,9 до 1,1 мг/кг [9]. Дослідження умовно-рефлекторної поведінки щурів здійснювали протягом 4 інтервалів часу – після 12-го введення конвульсанту (стадія формування хронічного судомного синдрому), після 18 введення ПКТ (стадія розвиненого хронічного судомного синдрому), після 24 введення ПКТ (завершений фармакологічний кіндлінг), після 14-денного інтервалу після закінчення формування кіндлінга (38 доба дослідів, стадія посткіндлінгу)[29].

Виділяли наступні групи щурів. 1 група – контрольні тварини (n=6), яким в/очер вводили 0,9% фізіологічний розчин NaCl. 2 група – кіндлінгові щури (в одній із стадій кіндлінгу n=6. 3 група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили вальпроєву кислоту (ВПК; "Sigma-Aldrich", Німеччина; 100 мг/кг, в/очер). 4 група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили дифенілгдантоїн (ДФГ; "Sigma-Aldrich", Німеччина; 100 мг/кг, в/очер). 5 група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили фенобарбітал (ФБ; "Sigma-Aldrich", Німеччина; 5,0 мг/кг, в/очер). 6 група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили брінтеллікс (БРТ; "Lundbeck", Данія; 5,0 мг/кг, п/шкірно). 7 група – кіндлінгові щури (n=6), яким сумісно

вводили ВПК та БРТ. 8 група – кіндлінгові шури (n=6), яким сумісно вводили ДФГ та БРТ. 9 група – кіндлінгові шури (n=6), яким сумісно вводили ФБ та БРТ. Вказані препарати розчиняли в 5% розчині метилцелюлози (Methocel, “Serva”, Німеччина) та вводили за 60 хв до тестуючої ін'єкції ПКТ.

Дослідження мнестичних функцій у кіндлінгових шурів здійснювали формуванням у них умовних реакцій активного уникнення (УРАУ) в прямокутній камері (50x15 см) з металевими стінками заввишки 40 см і металевою підлогою, підключеним до джерела подачі електричного струму. Камера була розділена на 2 однакові частини (по 25x15 см кожна) стінкою з дверкою, яка опускалася вручну. У кожному відсіку були встановлені лампи потужністю 20 Вт. В якості умовного сигналу (УС) використовували включення світла. Безумовним сигналом (БС) служив електричний струм силою 0.5-0.8 мА, який підводили через металеву підлогу [1].

Щурам протягом 5 хв надавали можливість вивчити камеру в умовах відкритої дверці та вимкненого світла. Потім дверцята закривали. Через 20 сек світло включали в тій частині, де знаходилася тварина, і дверцята відкривали. Через 5 сек на підлогу в освітленому відсіку подавали електричний струм, який не відключали до тих пір, поки тварина не переходила до темного відсіку камери. Як тільки шур переходив до темного відсіку камери, дверцята закривали і припиняли дію умовного і безумовного сигналів. Після зміненого міжсигнального інтервалу (30-90 сек) включали світло в темній частині камери, дверцята відкривали, і змушували тварину перейти на протилежний бік, після чого повторювали вищенаведену послідовність подій. Навчання тривало доти, поки тварина не досягала показника 9 уникнень із 10 послідовно використаних УС.

Збереження навичу в пам'яті перевіряли через 24 год (короткострокова пам'ять) і через 7 днів (довгострокова пам'ять) аналогічним чином, тобто шляхом пред'явлення спочатку умовного, а потім і безумовного сигналів. Подібну комбінацію сигналів повторювали доти, поки тварина не досягала показника 9 уникнень із 10 послідовних використань УС.

В якості інтегративного показника вираженості мнестичних функцій обраховували показник «збереження», який розраховували як різницю між кількістю суміщень УС і БС, необхідних для виникнення навичу, і кількістю суміщень, необхідних для відтворення навичу через добу, розділене на кількість суміщень, потрібне для виникнення навичу [1].

Фармакологічні сполуки, ефекти яких досліджували, вводили за 30 хв до формування УРАУ (перша доба дослідів кіндлінгових шурів - процес навчання), за 30 хв до відтворення УРАУ через 24 год (друга доба дослідів - короткострокова пам'ять) і за 30 хв до відтворення УРАУ через тиждень (восьма доба дослідів - довгострокова пам'ять). Тваринам контрольної групи в такі ж термінові інтервали вводили 0,9% фізіологічний розчин NaCl в аналогічному об'ємі.

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

Результати дослідження та їх обговорення

1. Навчання

Тваринам спочатку пред'являли умовний подразник, а через 5 сек - безумовний. Після серії ударів електричним струмом тварина спочатку завмирала, а потім намагалася втекти від електричних ударів. Спочатку щурам контрольної групи було потрібно 20-25 сек для досягнення мети, після чого час пробіжки скорочувався. Розвивалася реакція випередження - після пред'явлення умовного подразника тварина переходило на протилежний бік до отримання електричного подразнення. Закріплення реакції випередження було критерієм формування УРАУ.

Починаючи з 18-ї ін'єкції конвульсанту число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, було на 29% більше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$, Рис. 1). Досліджуваний показник з терміном відтворення патологічного стану прогресивно зростав і сягав максимальних значень в стадії посткіндлінгу - $39,7 \pm 3,6$, що суттєво перевищувало

аналогічні контрольні показники ($p < 0.01$).

Простежується, що кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, також поступово збільшувалася по мірі відтворення моделі фармакологічного кіндлінгу. Так, досліджуваний показник вже на 18-й добі досліді дорівнював 10.6 ± 1.1 , що в 1.5 рази перевищувало відповідний показник в контрольній групі ($P < 0.05$), а в стадії посткіндлінгу був рівний 16.3 ± 1.7 , що в 2.3 рази було більше, ніж в контрольних вимірюваннях ($P < 0.01$, Рис. 1).

Аналогічна динаміка суттєвого погіршення довгострокової пам'яті нами простежена в динаміці формування кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому (Рис. 1).

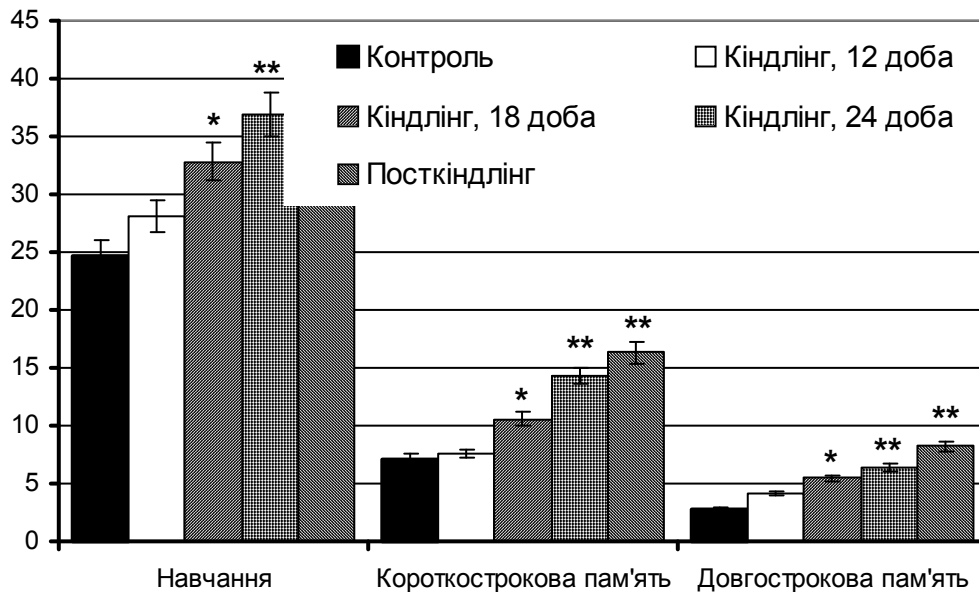


Рис. 1. Формування умовної реакції активного уникнення, короткострокової і довгострокової пам'яті в динаміці кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу

Позначення: за віссю абсцис – кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ

За віссю ординат – термінові інтервали досліді: 1 год – навчання; 1 доба – короткострокова пам'ять; 7 доба – довгострокова пам'ять.

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних щурів (контрольна група; АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

2. Вплив брінтелліксу на мнестичні функції на 12-й добі досліді (формування хронічного судомного синдрому)

Результати дослідження процесів вироблення УРАУ (процес навчання), а також коротко- та довгострокової пам'яті на 12-й добі відтворення ПКТ-індукованого кіндлінгу, а також вплив на досліджувані мнестичні процеси БРТ на тлі застосування протисудомних препаратів – ВПК,ДФГ та ФБ подані в таблиці 1.

Чітко простежується тенденція погіршення процесу вироблення УРАУ, а також коротко- та довгострокової пам'яті на 12-й добі відтворення кіндлінгу і відсутність впливу на досліджувані процеси роздільного та сумісного введення БРТ, ВПК,ДФГ і ФБ (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив брінтелліксу на тлі введення протисудомних препаратів на вираженість процесів навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті на 12-й добі ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому

Дослідні групи, застосовані сполуки	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
Контроль, n=6	24.6±2.4	7.1±1.0	2.8±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослід, n=6	28.1±2.5	7.6±1.2	4.1±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослід + ВПК, n=6	28.3±2.4	7.4±1.3	4.1±0.5
Кіндлінг, 12 доба дослід + ДФГ, n=6	27.9±2.6	7.3±1.1	4.2±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослід + ФБ, n=6	27.6±2.5	7.6±1.2	4.1±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослід + БРТ, n=6	26.6±2.3	7.4±1.1	3.4±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослід + ВПК+БРТ, n=6	26.9±2.4	7.2±1.2	3.8±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослід + ДФГ+БРТ, n=6	26.7±2.6	7.2±1.3	3.7±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослід + ФБ+БРТ, n=6	26.8±2.5	7.3±1.2	3.8±0.4

3. Вплив брінтелліксу на мнестичні функції на 18-й добі дослід (розвинений хронічний судомний синдром)

Після 18-го введення конвульсанту число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, на 33% було більше, ніж такий показник в контролі ($P < 0.05$, Табл. 2). Введення кіндлінгових шурам ВПК, ДФГ та ФБ сприяло тому, що досліджувані показники розрізнялися з таким у кіндлінгових шурих на 7.6%-11.9% ($p > 0.05$).

Таблиця 2

Вплив брінтелліксу на тлі введення протисудомних препаратів на вираженість процесів навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті на 18-й добі ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому

Дослідні групи, застосовані сполуки	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
Контроль, n=6	24.6±2.4	7.1±1.0	2.8±0.4
Кіндлінг, 18 доба дослід, n=6	32.8±3.1*	10.6±1.1*	5.5±0.5*
Кіндлінг, 18 доба дослід + ВПК, n=6	28.9±2.9	8.8±1.0	4.2±0.4
Кіндлінг, 18 доба дослід + ДФГ, n=6	30.3±3.0	9.9±1.1	4.8±0.5
Кіндлінг, 18 доба дослід + ФБ, n=6	29.4±2.9	9.3±1.0	4.5±0.5
Кіндлінг, 18 доба дослід + БРТ, n=6	26.1±2.5#	8.1±1.1	4.0±0.4
Кіндлінг, 18 доба дослід + ВПК+БРТ, n=6	25.6±2.5#	7.6±1.0#	4.1±0.4
Кіндлінг, 18 доба дослід + ДФГ+БРТ, n=6	27.3±2.6	7.9±1.0	4.2±0.4
Кіндлінг, 18 доба дослід + ФБ+БРТ, n=6	27.1±2.7	8.7±0.9	4.1±0.4

Примітки: * - $P < 0.05$ – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

Після введення БРТ число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювало 26.1±2.5, що виявилось співставним з відповідним показником в контрольній групі шурих та було на 20.4% менше, ніж в групі у кіндлінгових шурих без лікування ($P < 0.05$). За умов сумісного введення БРТ з протисудомними препаратами лише в разі комбінації БРТ+ВПК величина досліджуваного показника виявилася на 22% менше, ніж відповідний показник в групі кіндлінгових шурих без лікування ($P < 0.05$). Ми бачимо тенденцію підвищення ефективності лікувального комплексу БРТ+ВПК порівняно з такою в разі окремого введення ВПК, але цей показник в'явся невірнігим ($P > 0.05$).

На 18-й добі досліду кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, збільшилася навіл порівняно з таким контрольним показником ($p < 0.05$, табл. 2). За таких умов лише після сумісного введення БРТ та ВПК кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, виявилася на 28.3% менше, ніж такий показник в групі кіндлінгових щурів без лікування ($P < 0.05$). У щурів решти груп на стадії розвиненого кіндлінгу намагання зменшити кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, виявилися співставними з таким показником в групі кіндлінгових щурів без лікування ($P > 0.05$).

На 18-й добі реєстрували дворазове зростання кількості суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 дів з моменту вироблення умовного рефлексу, що свідчить про виражене погіршення довготривалої пам'яті ($p < 0.05$, табл. 2). Результати, відображені в таблиці, демонструють відсутність позитивного мнестичного ефекту в разі роздільного та сумісного введення БРТ з традиційно застосованими протисудомними препаратами ($P > 0.05$).

3. Вплив брінтелліксу на мнестичні функції на 24-й добі досліду (сформований хронічний судомний синдром)

Після 24-го введення ПКТ число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилася в 1.5 рази більше, ніж такий показник в контролі ($P < 0.01$, Табл. 3). За умов роздільного та сумісного введення БРТ та ВПК, а також при сумісному введенні БРТ та ФБ за вказаних модельних умов було досягнуто суттєвий позитивний когнітивний ефект, який був виражений у значному зменшенні кількості суміщень УС і БС, які виявилися необхідним для виникнення УРАУ ($P < 0.05$).

Таблиця 3

Вплив брінтелліксу на тлі введення протисудомних препаратів на вираженість процесів навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті у кіндлінгових щурів

Дослідні групи, застосовані сполуки	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
Контроль, n=6	24.6±2.4	7.1±1.0	2.8±0.4
Кіндлінг, 24 доба досліду, n=6	36.9±3.3**	14.3±1.5**	6.4±0.6**
Кіндлінг, 24 доба досліду + ВПК, n=6	29.7±2.8#	10.6±1.1#	5.5±0.5*
Кіндлінг, 24 доба досліду + ДФГ, n=6	33.5±3.2*	12.4±1.1*	5.9±0.5**
Кіндлінг, 24 доба досліду + ФБ, n=6	31.2±2.9*	11.3±1.1*	5.8±0.6*
Кіндлінг, 24 доба досліду + БРТ, n=6	27.6±2.6#	8.3±0.8#	3.4±0.4#
Кіндлінг, 24 доба досліду + ВПК+БРТ, n=6	26.6±2.6##	8.1±0.7#	3.2±0.4##
Кіндлінг, 24 доба досліду + ДФГ+БРТ, n=6	31.6±3.1*	11.2±1.1*	4.8±0.5*
Кіндлінг, 24 доба досліду + ФБ+БРТ, n=6	29.5±2.8#	10.4±1.0#	5.1±0.5

Примітки: * - $P < 0.05$, ** - $P < 0.01$ – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі тварин

– $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у кіндлінгових щурів, яким вводили брінтеллікс (в усіх обчисленнях АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

Аналогічна позитивна дія роздільного та сумісного введення БРТ та ВПК, а також сумісного введення БРТ та ФБ була зареєстрована при тестуванні ефективності короткострокової пам'яті у кіндлінгових щурів ($P < 0.05$).

У кіндлінгових щурів число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 дів з моменту вироблення умовного рефлексу, в 2.3 рази перевищувало відповідний контрольний показник ($P < 0.01$, табл. 3). Величина досліджуваного показника в разі окремого введення БРТ та його комбінації з ВПК дорівнювала 3.4±0.4 та 3.2±0.4, відповідно, що виявилася співставним з таким показником в контрольних вимірюваннях та

удвічі менше порівняно з відповідним показником у кіндлінгових щурів без лікування ($P<0.05$).

4. Вплив брінтелліксу на мнестичні функції на стадії посткіндлінгу

Результати цієї частини досліджень зведені у таблицю 4. Простежується ситуація з суттєвим погіршенням мнестичних функцій щурів протягом двотижневого безсудомного інтервалу по закінченню кіндлінга – так званого періоду посткіндлінгу ($P<0.05$).

Чітко видно, що під впливом окремого та сумісного введення БРТ та ВПК досягається ефект нормалізації процесу навчання, а також вираженості короткострокової та довгострокової пам'яті у щурів на стадії посткіндлінгу ($P<0.05$). Також простежується тенденція підвищення ноотропної активності в разі сумісного введення БРТ та ВПК, але статистичної вірогідності ці показники не набувають.

5. Вплив брінтелліксу на показник «Збереження»

Відносні величини інтегрального показника «збереження», який дозволяє оцінити вплив сполуки на збереження навички (енграми), подані на Рис. 2. Величина «збереження» під впливом введення БРТ та сумісного введення БРТ і ВПК була істотно більшою, ніж в контролі, у кіндлінгових щурів та в стадії посткіндлінга ($p<0.05$).

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про прогресивне формування когнітивних розладів в динаміці відтворення ПКГ-спричиненої моделі хронічного судомного синдрому, а також на стадії посткіндлінгу.

Таблиця 4

Вплив брінтелліксу на тлі введення протисудомних препаратів на вираженість процесів навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті у щурів стадії посткіндлінгу

Дослідні групи, застосовані сполуки,	Кількість сумішень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
Контроль, n=6	24.6±2.4	7.1±1.0	2.8±0.4
Посткіндлінг, 38 доба дослід, n=6	39.7±3.6**	16.3±1.7*	8.2±0.7**
Посткіндлінг, 38 доба дослід + ВПК, n=6	30.1±3.1#	10.9±1.1#	5.3±0.5#
Посткіндлінг, 38 доба дослід + ДФГ, n=6	33.7±3.2*	12.1±1.1*	5.6±0.6*
Посткіндлінг, 38 доба дослід + ФБ, n=6	32.4±3.2*	11.6±1.2*	5.8±0.6*
Посткіндлінг, 38 доба дослід + БРТ, n=6	26.8±2.7##	7.8±0.8##	3.2±0.5##
Посткіндлінг, 38 доба дослід+ВПК+БРТ, n=6	26.1±2.6##	7.9±0.9#	3.7±0.4##
Посткіндлінг, 38 доба дослід + ДФГ+БРТ, n=6	31.2±3.1	11.1±1.1	5.5±0.5*
Посткіндлінг, 38 доба дослід + ФБ+БРТ, n=6	30.6±3.1#	11.2±1.1	5.4±0.5

Примітки: * - $P<0.05$, ** - $P<0.01$ – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі тварин

– $p<0,05$, ## - $p<0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у кіндлінгових щурів, яким вводили брінтеллікс (в усіх обчисленнях АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

Це підтверджено в наших дослідженнях даними про погіршення процесу навчання, а також про виражене послаблення коротко- та довготривалої пам'яті в динаміці кіндлінгу, починаючи з 18-го введення конвульсанту. Виражені мнестичні дисфункції ми розглядаємо в якості когнітивного компоненту депресивного стану за умов хронічного епілептогенезу, що також співвідноситься з висновками про наявність когнітивних дисфункцій у хворих на епілепсію в якості підтвердження формування у них депресії [2].

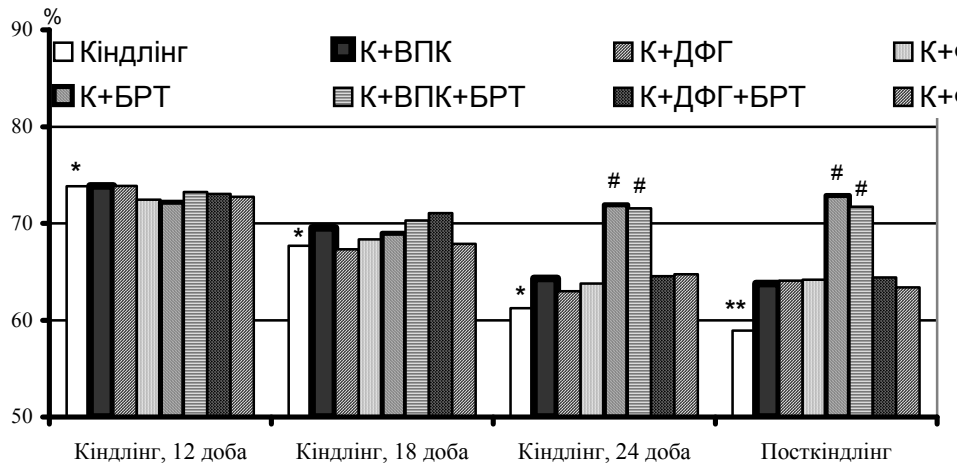


Рис. 2. Вплив брінтелліксу на тлі введення протисудомних препаратів на показник «Збереження» у щурів в динаміці кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних щурів (контрольна група; АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

Виявлений нами в динаміці формування кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому амнестичний ефект підтверджується залежним від часу відтворення моделі гальмуванням процесу формування умовного рефлексу в тесті УРАУ, а також погіршенням процесів коротко- і довгострокової пам'яті. Погіршення відносного показника «збереження» також віддзеркалює негативні нейропатологічні процеси, які тривають в організмі щурів за умов хронічного епілептогенезу.

Інший блок отриманих нами даних свідчить про окремі позитивні моменти, пов'язані з перспективою відновлення мнестичних порушень, характерних для хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу, в разі комплексного застосування класичного протисудомного препарату вальпроєвої кислоти та мультимодального антидепресанту брінтелліксу, для якого, додатково до пригнічення процесу зворотного захоплення серотоніну, притаманним є афінність з п'ятьма підтипами серотонінових рецепторів - 5-HT_{1A} , 5-HT_{1B} , 5-HT_{1D} , 5-HT_3 та 5-HT_7 . Слід відзначити, що БРТ є більш селективним щодо 5-HT_{1A} рецептора – провідного підтипу серотонінових рецепторів, залучених до патогенетичних механізмів депресії [27, 30]. Співставні з БРТ мнестичні ефекти за умов моделі хронічного судомного синдрому виявляла також вальпроєва кислота, проте, ймовірно, по-перше, ці ефекти є наслідком протисудомної активності сполуки, а, по-друге, цікавим та оптимістичним, на наш погляд, є наявна тенденція підвищення вираженості мнестичної активності лікувального комплексу брінтелліксу з вальпроєвою кислотою за умов експериментального хронічного епілептогенезу. Звичайно, що наше припущення потребує подальшої перевірки на інших експериментальних моделях, які характеризують поведінкові депресивні стани при хронічній епілепсії, але перспектива отримання принципового результату варта цього.

Вважаємо отримані результати про значно більш виражене відновлення процесів навчання, показників коротко- та довготривалої пам'яті, а також показника «збереження» експериментальним обґрунтуванням вірно складеної та запропонованої схеми фармакологічної корекції когнітивних розладів при хронічному судомному синдромі. Відзначимо ще раз, що виявлені когнітивні порушення цілком розглядаємо в якості доказу депресивних проявів, які формуються тільки на етапі розвиненого хронічного судомного синдрому. Зауважимо, що навіть у такому лімітованому вигляді – антидепресант та

протисудомний препарат - обрана комплексна схема фармакокорекції є ефективною, має патогенетичне підґрунтя та цілком виражений саногенетичний вплив, що в разі подальшого ретельного дослідження матиме перспективу клінічного впровадження у значного контингенту хворих на епілепсію з коморбідними депресивними проявами.

Отже, отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування ефектів фармакологічних сполук, які здатні нормалізувати мнестичні порушення в динаміці хронічного судомного синдрому, а також відновити розлади коротко- та довгострокової пам'яті у пацієнтів з епілепсією в разі формування депресивних станів. Впевнені, що в такому разі комплексна патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція когнітивних розладів рівнопосилена буде спрямована на розвиток антидепресивного та протисудомного ефектів.

Висновки:

1. У щурів в динаміці відтворення ПКТ-спричиненої моделі хронічного судомного синдрому, а також на стадії посткіндлінгу відзначається прогресивне формування когнітивних розладів

2. Мнестичні дисфункції у кіндлінгових щурів проявляються, починаючи з 18-го введення конвульсанту, у вигляді погіршення процесу навчання, а також про виражене послаблення коротко- та довготривалої пам'яті.

3. Погіршення відносного показника «збереження» також характеризує когнітивні розлади та віддзеркалює негативні нейропатологічні процеси, які відбуваються в організмі щурів за умов хронічного епілептогенезу.

4. Виражені мнестичні дисфункції ми розглядаємо в якості когнітивного компоненту депресивного стану за умов хронічного епілептогенезу

5. Доведено відновлення мнестичних порушень, характерних для хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу, в разі комплексного застосування протисудомного препарату вальпроєвої кислоти та мультимодального антидепресанту брінтелліксу.

6. Співставні з брінтелліксом мнестичні ефекти за умов моделі хронічного судомного синдрому виявляла також вальпроєва кислота

7. Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям вірно складеної та запропонованої схеми фармакологічної корекції когнітивних розладів при хронічному судомному синдромі. Обрана комплексна схема фармакокорекції є ефективною, має патогенетичне підґрунтя та цілком виражений саногенетичний вплив, що в разі подальшого ретельного дослідження матиме перспективу клінічного впровадження у значного контингенту хворих на епілепсію з коморбідними депресивними проявами

Література:

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. - М. : Высшая школа, 1991. - 400 с.

2. Железнова Е.В., Токарева Н.Г. Клинико-психологические характеристики расстройств функционирования при эпилепсии // Российский психиатрический журнал. - 2017. - № 3. - С. 27-23

3. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). - М. : ООО Медицинское информационное агентство, 2002. - 415 с.

4. Зенков Л.Р., Яхно Н.Н., Усачева Е.Л. Депакин хроно в лечении эпилепсии, резистентной к другим препаратам // Неврологический журнал. - 2000. - Т. 5, № 4. - С. 39-42.

5. Карлов В.А. Судорожный эпистатус. - М., 2003. - 63 с.

6. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. - М. : Медицина, 1980. - 358 с.

7. Рогачева Т. А., Мельникова Т. С. Депрессивные расстройства у больных эпилепсией в период ремиссии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2012. - №11. - С. 86-90

8. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность // Социальная и клиническая психиатрия. - 2016. - Т. 26, № 4. - С. 84-96

9. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. Киндлинг и эпилептическая активность. – Одесса : Астропринт, 1999. – 191 с.
10. Akanuma N., Hara E., Adachi N. et al. Psychiatric comorbidity in adult patients with idiopathic generalized epilepsy // *Epilepsy Behav.* – 2008. – Vol. 13, N1. – P. 248–251.
11. Akhlaghi Z., Sayyah M., Mokhtari M., Ahmadi A. Effect of intra-amygdala injection of lipopolysaccharide on kindling epileptogenesis in adult rats // *Arch. Iran Med.* – 2012. – Vol. 5, N 9. – P. 557-559.
12. Anhoury S., Brown R.J., Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R. Psychiatric outcome after temporal lobectomy: a predictive study // *Epilepsia.* – 2000. – Vol. 41. – P. 1608-1615.
13. Aycicek A., Iscan A. The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children // *Eur. Neurol.* – 2007. – Vol. 57, N 2. – P. 65–69.
14. Barry J.J., Lembke A., Huynh N. Affective disorders in epilepsy // *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment / Ettinger A., Kanner A. (eds) / Philadelphia: Lippincott/Williams and Wilkins, 2001. – P. 45-71.*
15. Claycomb R.J., Hewett S.J., Hewett J.A. Prophylactic, prandial rofecoxib treatment lacks efficacy against acute PTZ-induced seizure generation and kindling acquisition // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52, N 2. – P. 273–283.
16. Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Luszczki J.J., Czuczwar S.J. Mood disorders in patients with epilepsy // *Pharmacol. Rep.* – 2007. – Vol. 59. – P. 369–278.
17. Ettinger A.B., Weisbrot D.M., Nolan E.E. et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients // *Epilepsia.* – 1998. – Vol. 39. – P. 595-599.
18. Frucht M.M., Quigg M., Schwaner C., Fountain N.B. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes // *Epilepsia.* – 2000. – Vol. 41. – P. 1534-1539.
19. Jones J.E., Hermann B.P., Barry J.J. et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy // *Epilepsy Behav.* – 2003. – Vol. 4, Suppl. 3. – S. 31–38.
20. Kanner A.M. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences // *Current Opinion in Neurology.* – 2008. – Vol. 21. – P. 190–194.
21. Kanner A.M. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know // *Epilepsia.* – 2013. – Vol. 54, Suppl. – S. 3–12.
22. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? // *Epilepsy Behav.* – 2000. – Vol. 1. – P. 100-105.
23. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342, N 5. - P. 314-319.
24. La France W.C. Jr, Kanner A.M., Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy // *Neurobiology.* – 2008. – Vol. 83. – P. 347–383.
25. Mohanraj R., Brodie M.J. Predicting outcomes in newly diagnosed epilepsy // *Epilepsia.* – 2003. – Vol. 44, Suppl. 9. – S. 15.
26. Nestler E.J., Barrot M., Di Leone R.J. et al. Neurobiology of depression // *Neuron.* – 2002. – Vol. 34. – P. 13–25.
27. Riga M.S., Sánchez C., Celada P., Artigas F. Involvement of 5-HT₃ receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission // *Neuropharmacology.* - 2016. - Vol. 108. - P. 73–81.
28. Schmid-Schonbein C. Improvement of seizure control by psychological methods in patients with intractable epilepsies // *Seizure.* – 1998. – Vol. 7. – P. 261-270.
29. Shandra A.A., Mazarati A.M., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model // *Epilepsia.* - 1996. - Vol. 37, N 3. - P. 269 - 274.
30. Stenkrona P., Halldin C., Lundberg J. 5-HTT and 5-HT_{1A} receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 2013. - Vol. 23. - P. 1190–1198.
31. Thapar A., Kerr M., Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: Investigating the relationship between psychological factors and seizures // *Epilepsy Behav.* – 2009. – Vol. 14. – P. 134–140.

References:

1. Byresh Ja., Byreshova O., H'jucton D. Metodiki i osnovnye jekcperimenty po izycheniju mozga i povedenija. - M. : Vycshaja shkola, 1991. - 400 s. [In Russian].
2. Zheleznova E.V., Tokareva N.G. Kliniko-psihologicheskie karakteristiki rasstrojstv funkcionirovanija pri jepilepsii // Rossijskij psichiatricheskij zhurnal. - 2017. - № 3. - S. 27-23 [In Russian].
3. Zenkov L.R. Klinicheskaja jepileptologija (s jelementami nejrofiziologii). - M. : OOO Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2002. - 415 s. [In Russian].
4. Zenkov L.R., Jahno N.N., Usacheva E.L. Depakin hrono v lechenii jepilepsii, rezistentnoj k drugim preparatam // Nevrologicheskij zhurnal. - 2000. - T. 5, № 4. - S. 39-42. [In Russian].
5. Karlov V.A. Sudorozhnyj jepistatus. - M., 2003. - 63 s. [In Russian].
6. Kryzhanovskij G.N. Determinantnye struktury v patologii nervnoj sistemy. - M. : Medicina, 1980. - 358 s. [In Russian].
7. Rogacheva T. A., Mel'nikova T. S. Depressivnye rasstrojstva u bol'nyh jepilepsiej v period remissii // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. - 2012. - №11. - S. 86-90 [In Russian].
8. Shagiahmetov F.Sh., Anohin P.K., Shamakina I.Ju. Vortiooksetin: mehanizmy mul'timodal'nosti i klinicheskaja jeffektivnost' // Social'naja i klinicheskaja psichiatrija. - 2016. - T. 26, № 4. - S. 84-96 [In Russian].
9. Shandra A.A., Godlevskij L.S., Brusencov A.I. Kindling i jepilepticheskaja aktivnost'. - Odessa : Astroprint, 1999. - 191 s. [In Russian].
10. Akanuma N., Hara E., Adachi N. et al. Psychiatric comorbidity in adult patients with idiopathic generalized epilepsy // *Epilepsy Behav.* - 2008. - Vol. 13, N1. - P. 248-251.
11. Akhlaghi Z., Sayyah M., Mokhtari M., Ahmadi A. Effect of intra-amygdala injection of lipopolysaccharide on kindling epileptogenesis in adult rats // *Arch. Iran Med.* - 2012. - Vol. 5, N 9. - P. 557-559.
12. Anhoury S., Brown R.J., Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R. Psychiatric outcome after temporal lobectomy: a predictive study // *Epilepsia.* - 2000. - Vol. 41. - P. 1608-1615.
13. Aycicek A., Iscan A. The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children // *Eur. Neurol.* - 2007. - Vol. 57, N 2. - P. 65-69.
14. Barry J.J., Lembke A., Huynh N. Affective disorders in epilepsy // *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment / Ettinger A., Kanner A. (eds) / Philadelphia: Lippincott/Williams and Wilkins, 2001. - P. 45-71.*
15. Claycomb R.J., Hewett S.J., Hewett J.A. Prophylactic, prandial rofecoxib treatment lacks efficacy against acute PTZ-induced seizure generation and kindling acquisition // *Epilepsia.* - 2011. - Vol. 52, N 2. - P. 273-283.
16. Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Luszczki J.J., Czuczwar S.J. Mood disorders in patients with epilepsy // *Pharmacol. Rep.* - 2007. - Vol. 59. - P. 369-278.
17. Ettinger A.B., Weisbrot D.M., Nolan E.E. et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients // *Epilepsia.* - 1998. - Vol. 39. - P. 595-599.
18. Frucht M.M., Quigg M., Schwaner C., Fountain N.B. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes // *Epilepsia.* - 2000. - Vol. 41. - P. 1534-1539.
19. Jones J.E., Hermann B.P., Barry J.J. et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy // *Epilepsy Behav.* - 2003. - Vol. 4, Suppl. 3. - S. 31-38.
20. Kanner A.M. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences // *Current Opinion in Neurology.* - 2008. - Vol. 21. - P. 190-194.
21. Kanner A.M. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know // *Epilepsia.* - 2013. - Vol. 54, Suppl. - S. 3-12.
22. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? // *Epilepsy Behav.* - 2000. - Vol. 1. - P. 100-105.
23. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342, N 5. - P. 314-319.

24. La France W.C. Jr, Kanner A.M., Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy // *Neurobiology*. – 2008. – Vol. 83. – P. 347–383.
25. Mohanraj R., Brodie M.J. Predicting outcomes in newly diagnosed epilepsy // *Epilepsia*. – 2003. – Vol. 44, Suppl. 9. – S. 15.
26. Nestler E.J., Barrot M., Di Leone R.J. et al. Neurobiology of depression // *Neuron*. – 2002. – Vol. 34. – P. 13–25.
27. Riga M.S., Sánchez C., Celada P., Artigas F. Involvement of 5-HT₃ receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission // *Neuropharmacology*. - 2016. - Vol. 108. - P. 73–81.
28. Schmid-Schonbein C. Improvement of seizure control by psychological methods in patients with intractable epilepsies // *Seizure*. – 1998. – Vol.7. – P. 261-270.
29. Shandra A.A., Mazarati A.M., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model // *Epilepsia*. - 1996. - Vol. 37, N 3. - P. 269 - 274.
30. Stenkrona P., Halldin C., Lundberg J. 5-HTT and 5-HT_{1A} receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004).A PET study in control subjects // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 2013. - Vol. 23. - P. 1190–1198.
31. Thapar A., Kerr M., Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: Investigating the relationship between psychological factors and seizures // *Epilepsy Behav.* – 2009. – Vol. 14. – P. 134–140.

Робота надійшла в редакцію 24.05.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.37 – 002.2-009-06: 616-008.9] - 053
DOI <https://zenodo.org/record/6984215>

Н. О. Шевченко¹, Л. С. Бабінець²

ОЦІНКА ІМУННОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

Одеський національний медичний університет¹
Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України²

Шевченко Наталія Олександрівна – ORCID. ID.org/0000-0001-8963-4680
Бабінець Лілія Степанівна – ORCID. ID.org/0000-0002-0560-1943

Summary. Nataliya Shevchenko¹, Liliya Babinets² **ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN AGE ASPECT.** – *The Odessa National Medical University*,¹; *Higher Educational Institution “Ternopil State Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky” Ministry of Health of Ukraine*,²; e-mail: natusua9@gmail.com. **Purpose.** To study and analyze the state of the immune system (IS) of patients with chronic pancreatitis (CP) in the age aspect. **Materials and methods.** We studied the IS parameters of 161 patients with CP, with an average age of (58.17±2.46) years, which were divided depending on the biological age into three groups: up to 45 years (54 patients), from 46 to 65 years (76 examined), older than 65 years (31 patients). The control group consisted of 25 practically healthy individuals.

The following parameters of immunity were studied: the number of the total population of T-lymphocytes (CD3), B-cells (CD72), and subpopulations of T-helpers / inducers (CD4) and T-suppressors / killers (CD8), natural killers (CD16), which determined in a cytotoxic test using monoclonal antibodies of classes CD3, CD4, CD8, CD16, CD72 by enzyme immunoassay by the level of expression of membrane antigens. The assessment of the structural state of the pancreas (PG) in patients with CP was performed by summing up the ultrasound data to determine the severity of the process. Assessment of excretory insufficiency of the pancreas (ECI of the pancreas) was determined by the level of fecal α -elastase (FE) by enzyme immunoassay. **Results.** Changes in the T-cell link of immunity were revealed due to a probable decrease in the level of CD3, CD4, CD8, CD16 and CD 72 in young patients by 44.8; 36.1; 24.4; 32.2 and 18.4%, respectively ($p < 0,001$); in middle age, immune deficiency worsened, which was manifested by a decrease in these indicators by 54.6; 37.2; 29.9; 41.4 and 25.6%, respectively ($p < 0,001$); in patients older than 65 years, probable T-lymphocytopenia was determined according to the indicated indicators by 66.4; 47.8; 37.7; 70.8; 41.5% ($p < 0,001$) compared to the control group. With an increase in the age of CP patients, nonspecific activation of humoral immunity was observed due to an increase in IgG, IgA, IgM in young patients with CP by 6.7; 13.3; 30.1% ($p < 0,001$); by 9.6; 25.1; 30.1% in middle age ($p < 0,001$) and by 16.9; 30.9; 41.4% over 65 years of age ($p < 0,001$), respectively, compared with healthy subjects. The revealed tendencies for a decrease in complement activity by 56.6% in young patients by 54.8% on average and by 78.2% in the elderly ($p < 0,001$) and an increase in the CIC in the contingent were confirmed and deepened with aging of patients by 58.9; 75.8 and 69.1%, respectively ($p < 0,001$). **Conclusions.** Based on regression-correlation analysis, it was proved that the age of patients, the duration of CP, the level of fecal α -elastase, the structural state of the pancreas according to ultrasound criteria are reliable predictors of the formation of immunodeficiency in CP.

Key words: chronic pancreatitis, age, immune status, pancreas.

Реферат. Шевченко Н. О., Бабінець Л. С. **ОЦІНКА ІМУННОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ.** **Мета.** Вивчити та проаналізувати стан імунної системи (ІС) пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) у віковому аспекті. **Матеріали і методи.** Дослідили показники ІС 161 пацієнтів на ХП, яких було розподілено в залежності від віку на три групи: до 45 років (54 хворих), від 46 до 65 років (76 обстежених), старше 65 років (31 пацієнт). Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб. Вивчали кількість загальної популяції Т-лімфоцитів, субпопуляції Т-хелперів і Т-супресорів які визначали у цитотоксичному тесті з використанням моноклональних антитіл імуноферментним методом за рівнем експресії мембранних антигенів. Оцінку структурного стану підшлункової залози (ПЗ) у хворих на ХП проводили, підсумовуючи дані УЗД для визначення ступеня важкості процесу. Оцінку екскреторної недостатності ПЗ (ЕкН ПЗ) визначали за рівнем фекальної α -еластизи (Ф α Е) методом імуноферментного аналізу. **Результати.** Визначено зміни Т-клітинної ланки імунітету за рахунок вірогідного зниження у пацієнтів молодого віку рівня показників CD3, CD4, CD8, CD16 та CD 72 на 44,8; 36,1; 24,4; 32,2 та 18,4 %% відповідно ($p < 0,001$); в середньому віці імунна недостатність поглиблювалась, що проявлялось зниженням зазначених показників на 54,6; 37,2; 29,9; 41,4 та 25,6 %% відповідно ($p < 0,001$); у пацієнтів віком понад 65 років визначено вірогідну Т-лімфоцитопенію за означеними показниками на 66,4; 47,8; 37,7; 70,8; 41,5 %% ($p < 0,001$) у порівнянні із контрольною групою. Із збільшенням віку хворих на ХП спостерігалась неспецифічна активація гуморального імунітету за рахунок збільшення показників IgG, IgA, IgM у хворих із ХП молодого віку на 6,7; 13,3; 30,1 %% ($p < 0,001$); на 9,6; 25,1; 30,1 %% в середньому віці ($p < 0,001$) та на 16,9; 30,9; 41,4 %% у віці понад 65 років ($p < 0,001$) відповідно у порівнянні із здоровими обстеженими. Виявлені тенденції щодо зниження активності комплементу на 56,6 % у молодих пацієнтів на 54,8 % в середньому та на 78,2 % у похилому віці ($p < 0,001$) і збільшення ЦІК у контингенті підтвердилися і поглиблювалися з постарінням хворих на 58,9; 75,8 та 69,1 %% відповідно ($p < 0,001$). **Висновки.** На основі регресійно-кореляційного аналізу доведено, що вік хворих, тривалість ХП, рівень фекальної α -еластизи, структурний стан ПЗ за критеріями УЗД є достовірними предикторами формування імунодефіциту при ХП.

Ключові слова: хронічний панкреатит, вік, імунний статус, підшлункова залоза

Реферат. Шевченко Н. А., Бабинец Л. С. ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ.

Одесский национальный медицинский Университет; ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского Минздрава Украины.

Цель. Изучить и проанализировать состояние иммунной системы (ИС) пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) в возрастном аспекте. **Материалы и методы.** Исследовали показатели ИС 161 пациентов с ХП, средним возрастом - (58,17±2,46) лет, которые были распределены в зависимости от биологического возраста на три группы: до 45 лет (54 больных), от 46 до 65 лет (76 обследованных), старше 65 лет (31 пациент). Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц. Изучали следующие показатели иммунитета: количество общей популяции Т-лимфоцитов (CD3), В-клеток (CD72), и субпопуляций Т-хелперов/индукторов (CD4) и Т-супрессоров/киллеров (CD8), натуральных киллеров (CD16), которые определяли в цитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител классов CD3, CD4, CD8, CD16, CD72 иммуноферментным методом по уровню экспрессии мембранных антигенов. Оценку структурного состояния поджелудочной железы (ПЖ) у больных ХП проводили, суммируя данные УЗИ для определения степени тяжести процесса. Оценку экскреторной недостаточности ПЖ (ЭкН ПЖ) определяли по уровню фекальной α -эластазы (ФаЭ) методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Выявлены изменения Т-клеточного звена иммунитета за счет вероятного снижения у пациентов молодого возраста уровня показателей CD3, CD4, CD8, CD16 и CD 72 на 44,8; 36,1; 24,4; 32,2 и 18,4% соответственно ($p<0,001$); в среднем возрасте иммунная недостаточность усугублялась, что проявлялось снижением указанных показателей на 54,6; 37,2; 29,9; 41,4 и 25,6% соответственно ($p<0,001$); у пациентов старше 65 лет определена вероятная Т-лимфоцитопения по указанным показателям на 66,4; 47,8; 37,7; 70,8; 41,5% ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. С увеличением возраста больных ХП наблюдалась неспецифическая активация гуморального иммунитета за счет увеличения показателей IgG, IgA, IgM у больных с ХП молодого возраста на 6,7; 13,3; 30,1% ($p<0,001$); на 9,6; 25,1; 30,1% в среднем возрасте ($p<0,001$) и на 16,9; 30,9; 41,4% в возрасте более 65 лет ($p<0,001$) соответственно по сравнению со здоровыми обследованными. Выявленные тенденции по снижению активности комплемента на 56,6% у молодых пациентов на 54,8% в среднем и на 78,2% в пожилом возрасте ($p<0,001$) и увеличении ЦИК в контингенте подтвердились и углублялись со старением больных на 58,9 ; 75,8 и 69,1% соответственно ($p<0,001$). **Выводы.** На основе регрессионно-корреляционного анализа доказано, что возраст больных, длительность ХП, уровень фекальной α -эластазы, структурное состояние ПЖ по критериям УЗИ являются достоверными предикторами формирования иммунодефицита при ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, возраст, иммунный статус, поджелудочная железа.

Актуальність. Останнє десятиріччя громадяни України живуть у стані хронічного стресу, що пов'язаний з нестабільністю політичної та економічної ситуації. У зв'язку з цим поряд із неврологічними розладами найчастіше звертаються до лікарів із загостренням хронічної патології, серед яких лідирують серцево-судинні та шлунково-кишечні захворювання. Постійний стресорний вплив на організм людини проявляється активацією симпато-адреналової системи, викидом гормонів із вазо-констрикторними властивостями. Підшлункова залоза (ПЗ) - один із перших органів, який при наявності тривалої ішемії відповідає зниженням функціональної активності, яке проявляється як незначними змінами структури, так і суттєвою дегенерацією залози, що призводить до вираженої недостатності. За останні роки спостерігається чітке зростання поширеності патології ПЗ в осіб молодого працездатного віку, однак загострення хронічного процесу у разі «сприятливих умов» відбувається в усіх вікових категоріях [4]. Хронічний панкреатит (ХП) відносять до поліетіологічних захворювань. Маніфестація запального процесу у ПЗ починається з ушкоджувальної дії на ПЗ одного або сукупності декількох етіологічних чинників, до яких належить неправильне харчування, зловживання жирною їжею та алкоголем, куріння, атеросклеротичні зміни в судинах та ін.

ПЗ володіє великими компенсаторними властивостями. Тривалий час прогресуюча зовнішньосекреторна недостатність ПЗ клінічно маніфестує лише синдромом мальабсорбції, а порушення саме панкреатичної секреції проявляються лише при тяжкому ураженні залози [1, 6]. Серед негативних наслідків постійного стресорного впливу у пацієнтів із ХП розвивається імунна недостатність, яка залежить також від характеру імунної відповіді організму, що може відрізнятися у різні вікові періоди. Повідомлень щодо вивчення імунного статусу в залежності від біологічного віку пацієнтів при ХП недостатньо, що мотивувало до проведення даного дослідження.

Мета дослідження. Вивчити та проаналізувати стан імунної системи пацієнтів із хронічним панкреатитом у віковому аспекті.

Матеріали та методи. Дослідили показники імунної системи (ІС) 161 пацієнтів на ХПу віці від 21 до 78 років, середнім віком - (58,17±2,46) років, яких було розподілено в залежності від біологічного віку на три групи: до 45 років (54 хворих), від 46 до 65 років (76 обстежених), старше 65 років (31 пацієнт). Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Обстеження проводилось на базі Некомерційного підприємства «Одеський обласний клінічний медичний центр Одеської Обласної Ради» та в поліклінічному відділенні Тернопільської міської лікарні №2. Джерелом інформації були «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о) і «Медичні карти стаціонарного хворого» (ф. 003/о) пацієнтів різного віку і статі на ХП впродовж 2014-2021 рр. Діагноз «хронічний панкреатит» було встановлено на підставі клінічного протоколу згідно із Наказом МОЗ України №638 від 10.09.2014 р.

Для оцінки стану імунної системи (ІС) хворих на ХП брали сироватку і мононуклеарні клітини венозної крові. Вивчали наступні показники імунітету: кількість загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3), В-клітин (CD72), та субпопуляцій Т-хелперів / індукторів (CD4) і Т-супресорів / кілерів (CD8), натуральних кілерів (CD16), які визначали у цитотоксичному тесті з використанням моноклональних антитіл класів CD3, CD4, CD8, CD16, CD72 імуноферментним методом за рівнем експресії мембранних антигенів. Вираховували також імунореактивний індекс (ІРІ). Функціональну активність В-лімфоцитів оцінювали за концентрацією сироваткових Іg основних класів (М, G, А), що визначали у сироватці крові проводили шляхом імунодифузії глобулінів G. Mancini et al. Результати оцінювали графічно. Активність системи комплементу визначали за гемолітичним тестом C_{H50} за 50,0 % гемолізом, вважаючи за норму вміст активності комплементу (285,00±6,63) гем.од. [2].

Оцінку екскреторної недостатності ПЗ (ЕкНПЗ) визначали за рівнем фекальної α -еластази (ФаЕ) методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV-ELASTASE1-ELISA. Вміст ФаЕ > 200 мкг/г свідчив про відсутність ЕкНПЗ, від 150 до 200 мкг/г - помірна (ЕкНПЗ середнього ступеня), > 100 мкг/г - тяжкий ступінь ЕкНПЗ [5].

Структурний стан ПЗ оцінювали за Кембріджською класифікацією [5], оцінюючи ступені тяжкості процесу. Здорова ПЗ характеризується нормальними розмірами, чіткими контурами, з гомогенною паренхімою, розмір вірсунгової протоки до 2 мм. Оцінку стану ПЗ (зміни в протоках та паренхімі) у хворих на ХП проводили, підсумовуючи дані УЗД для визначення ступеня важкості процесу: 1-2 ознаки свідчили про легкий ступінь, 3-5 ознак - середній ступінь, понад 5 ознак - важкий.

Статистичний аналіз виконували згідно із державними стандартами і настановами з медично-біологічної статистики за допомогою Excel та статистичного пакету Statistica 5.0. Параметричні критерії t-Стюдента й F-Фішера для зв'язаних і незв'язаних вибірок використовували при порівнянні їх після перевірки на однорідність дисперсій за критерієм Бартлета. Розбіжність середніх значень, що порівнювали, і силу взаємозв'язку між варіацією показників оцінювали за величиною коефіцієнта вибіркової кореляції Пірсона [3], відмінність якого від нульового значення вважали значущою при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Клітинні та гуморальні компоненти ІС характеризують вісцеральний пул білка в організмі людини. Тому вважали актуальним, вирішуючи проблему формування нутритивної недостатності при ХП, проаналізувати стан ІС хворих. У табл. 1 наводимо визначені в контингенті хворих на ХП показники ІС. Констатували наявність в них вторинної імунної недостатності за відносним супресорним варіантом. Так, було встановлено Т-лімфоцитопенію на рівні межі I і II ступенів.

Таблиця 1- Показники імунної системи пацієнтів із ХП

Показник ІС	Група порівняння	
	Група контролю	Хворі на ХП
CD3, %	65,22±2,80	46,75±0,41*
CD4, %	42,61±1,37	31,09±0,30*
CD8, %	21,08±1,25	16,07±0,19*
CD16, %	13,36±1,30	9,69±0,14*
CD72, %	10,13±1,04	8,84±0,19*
IPI (CD4/CD8)	2,01±0,06	1,83±0,05*
Ig G, г/л	10,32±0,17	11,85±0,19*
IgA, г/л	1,84±0,09	2,24±0,05*
IgM, г/л	1,45±0,08	2,18±0,07*
ЦІК, ум.од.	65,34±1,26	177,94±4,15*
Комплемент(C _{H50}), гем.од.	286,00±6,63	179,58±2,45*

Примітка: * - вірогідність різниць показників стосовно групи контролю (p<0,05).

Одночасно у хворих на ХП зменшувалися кількісно всі досліджувані субпопуляції лімфоцитів. Рівень CD8-клітин (Т-супресорів/цитотоксичних кілерів) теж знижувався, однак не настільки прогресивно, тому IPI, який відображає співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю, мав тенденцію до зниження. Було констатовано Т-лімфоцитопенію І ст. при IPI >1,7, що свідчило про наявність у хворих незначних ознак системного запалення, причому важливо врахувати, що в дослідження ввійшли пацієнти з ХП у фазі нестійкої та стійкої ремісії. Було виявлено достовірне зниження популяції НК, а зниження НК є загально визнаним індикатором ослаблення протипухлинного та противірусного захисту, що вказує на порушення нутритивного стану при ХП із формуванням вторинного імунодефіциту. Встановлено достовірне зниження рівня В-клітин (CD72). Паралельно констатовано достовірне зростання показників всіх класів Ig, що засвідчило наявність незначної неспецифічної активації В-лімфоцитів, причому більш значимим було підвищення рівнів IgA і М. Отримані дані підтверджують патогенетичну роль хронічного запального процесу при ХП, яке ускладнює перебіг ХП і може поглиблювати прояви нутритивної недостатності. Встановлено, що у всіх хворих на ХП рівень ЦІК у сироватці крові був підвищеним, що засвідчило наявність запального компоненту при ХП, а також, можливо, пов'язано з накопиченням продуктів катаболізму білка при деструктивно-дистрофічних процесах при ХП, оскільки, як відомо, показник цито-імунного комплексу (ЦІК) є не тільки імунологічним показником, але й індикатором наявної ендогенної інтоксикації.

Констатували виснаження системи комплементу в хворих, що підтверджує висунуту тезу про виснаження вісцерального пулу білка при ХП.

Проводячи аналіз стану ІС, вважали за доцільне визначити вплив біологічного віку на параметри імунітету (дані наведені в табл. 2). Згідно з отриманими даними, можна стверджувати, що з віком при ХП явища імунної недостатності посилюються. В усіх вікових групах після 45 років (в середньому та похилому віці) констатували Т-лімфоцитопенію II ступеня, причому відбувалося зниження всіх досліджуваних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Зберігалася і поглиблювалася виявлена вище тенденція до імунодефіциту за Т-супресорним типом - IPI знижувався, однак не нижче 1,5, що свідчило про наявність незначного системного запального процесу, який з віком знижувався. Встановлено наявність змін Т-клітинної ланки імунітету за рахунок вірогідного зниження у пацієнтів молодого віку рівня показників CD3, CD4, CD8, CD16 та CD 72 на 44,8; 36,1; 24,4; 32,2 та 18,4 %% відповідно у порівнянні із контролем (p<0,001). В середньому віці ці показники зменшились на 54,6; 37,2; 29,9; 41,4 та 25,6 %% відповідно у порівнянні із контрольною групою (p<0,001), у пацієнтів віком понад 65 років визначено вірогідну Т-

лімфоцитопенію за означеними показниками на 66,4; 47,8; 37,7; 70,8; 41,5 %%(p<0,001). Крім того, субпопуляція Т-лімфоцитів дослідних показників у пацієнтів середнього (p<0,001) та похилого віку (p<0,02) зменшувалась при порівнянні із відповідними показниками у пацієнтів віком до 45-ти років. Це можна пояснити зниженням активного імунітету в старших людей з ХП.

Таблиця 2 - Показники імунної системи в групах хворих на ХП різного віку

Показник ІС	Група контролю (n=25)	Група хворих на ХП за віком		
		До 45 р. (n=54)	46-65 р. (n=76)	понад 65 р. (n=31)
CD3, %	65,22±2,80	45,04±1,11*	42,17±0,67* p ₁ <0,02	39,20±0,96* p ₁ , p ₂ <0,02
CD4, %	42,61±1,37	31,62±0,51*	30,84±0,56* p ₁ <0,01	28,83±0,69* p ₁ , p ₂ <0,02
CD8, %	21,08±1,25	16,98±0,39*	16,30±0,35*	15,32±0,36* p ₂ <0,05 p ₁ <0,02
CD16, %	13,36±1,30	10,11±0,23*	9,48±0,14*	7,83±0,39* p ₂ <0,05 p ₁ <0,001
CD72, %	10,13±1,04	8,53±0,33*	8,06±0,25*	7,15±0,29* p ₁ , p ₂ <0,05
IPI (CD4/CD8)	2,01±0,06	1,79±0,04*	1,69±0,04*	1,58±0,03* p ₁ , p ₂ <0,05
Ig G, г/л	10,32±0,17	11,05±0,60*	11,37±0,25*	12,41±0,22* p ₁ , p ₂ <0,001
IgA, г/л	1,84±0,09	2,11±0,11*	2,36±0,12*	2,65±0,17* p ₁ , p ₂ <0,05
IgM, г/л	1,45±0,08	2,09±0,18*	2,09±0,17*	2,49±0,09* p ₁ , p ₂ <0,05
ЦІК, ум.од.	65,34±1,26	159,44±6,72*	186,21±5,96* p ₁ <0,001	211,30±10,41 p ₁ , p ₂ <0,001
Комплемент (C _{Н50}), гем.од.	286,00±6,63	182,05±5,47*	185,19±5,29*	159,90±4,97 p ₁ , p ₂ <0,001

Примітки:
1. * - достовірність різниць стосовно групи контролю (p<0,001);
2. p₁ – достовірність різниць стосовно групи хворих на ХП до 45 р.;
3. p₂ – достовірність різниць стосовно групи хворих на ХП 46-65 р.

Однак збільшення рівнів досліджуваних Іg свідчило про наявність неспецифічної активації В-лімфоцитів при зниженні їх загальної кількості. Так, спостерігалось вірогідне збільшення показників ІgG, ІgA, ІgM у хворих із ХП молодого віку на 6,7; 13,3; 30,1 %%(p<0,001), в середній віковій групі пацієнтів на 9,6; 25,1; 30,1 %%(p<0,001) та на 16,9; 30,9; 41,4 %%(p<0,001) відповідно у порівнянні із здоровими обстеженими. Виявлені тенденції щодо зниження активності комплекменту на 56,6 % у молодих пацієнтів на 54,8 % в середньому та на 78,2 % у похилому віці (p<0,001) і збільшення ЦІК у контингенті підтвердилися і поглиблювалися з постарінням хворих на 58,9; 75,8 та 69,1 %%(p<0,001).

Таким чином, явища імунодефіциту за Т-супресорним типом, виснаження комплекменту, накопичення ЦІК наростали з віком, достовірно підтверджуючи наявність недостатності вісцерального білкового пулу в організмі хворих на ХП. Крім того, порушення ІС хворих на ХП, безумовно, є патогенетичним чинником патологічних змін інших ланок нутритивного обміну, фактором ускладнення клінічного перебігу і прогнозу ХП.

Таблиця 3 - Кореляційні зв'язки між показниками імунного статусу хворих різного віку на ХП і основними характеристиками захворювання

Пара в регресійному зв'язку	Вік хворого, роки	Тривалість ХП, роки	Рівень ФАЕ, мкг/г	УЗД, бали
CD3, %	-0,468 n=50 p<0,05	-0,396 n=50 p<0,05	0,359 n=50 p<0,05	-0,459 n=50 p<0,05
CD4, %	-0,298 n=50	-0,335 n=50	0,398 n=50 p<0,05	-0,641 n=50 p<0,02
CD8, %	-0,454 n=50 p<0,05	-0,352 n=50 p<0,05	0,381 n=50 p<0,05	-0,639 n=50 p<0,02
CD16, %	-0,351 n=50 p<0,05	-0,322 n=50	0,409 n=50 p<0,05	-0,593 n=50 p<0,05
CD72, %	-0,293 n=50	-0,311 n=50	0,352 n=50 p<0,05	-0,388 n=50 p<0,05
IPI (CD4/CD8)	-0,198 n=50	-0,206 n=50	0,215 n=50	-0,199 n=50
Ig G, г/л	-0,298 n=50	-0,250 n=50	0,388 n=50 p<0,05	-0,463 n=50 p<0,05
IgA, г/л	-0,319 n=50	-0,348 n=50 p<0,05	0,267 n=50	-0,265 n=50
IgM, г/л	-0,233 n=50	-0,268 n=50	0,217 n=50	-0,317 n=50
ЦІК, ум.од.	-0,345 n=50 p<0,05	-0,393 n=50 p<0,05	0,529 n=50 p<0,05	-0,349 n=50 p<0,05
Комплемент (C ₁₅₀), гем.од.	-0,412 n=50 p<0,05	-0,324 n=50	0,551 n=50 p<0,05	-0,458 n=50 p<0,05
Примітки: n – кількість пар в кореляційному аналізі; p – ступінь достовірності кореляційної залежності.				

Було проаналізовано наявність можливих впливів основних характеристик ХП (тривалість ХП, ступінь ЕкНПЗ за рівнем ФАЕ та ін.) на стан імунологічних показників за допомогою кореляційно-регресійного методу. Дані дослідження наведені в табл. 3. За отриманими даними, можна констатувати, що досліджувані чинники впливу, які характеризують ХП пацієнтів нашого контингенту, є за більшістю показників іС достовірними, відповідають рівню наявного помірного кореляційного зв'язку, а за деякими параметрами - і значного (вплив УЗД-характеристики на рівні CD4, CD8, CD16, ФАЕ на рівні комплементу і ЦІК). Враховуючи особливості клінічних досліджень (індивідуальність і поліморбідність хворих, поліетіологічність ХП, багатофакторність патогенезу та ін.), можна зробити висновок про те, що виявлений рівень достовірності і вираженості кореляційних зв'язків дозволяє визнати ці чинники предикторними стосовно формування і глибини імунної недостатності. Таким чином, вік хворих, тривалість ХП в кожному випадку, стан ЕкНПЗ за рівнем ФАЕ, а також структурний стан ПЗ за критеріями УЗД є предикторами формування і прогресування імунодефіциту при ХП.

Висновки:

1. У пацієнтів із ХП було встановлено вторинний імунодефіцит за Т-супресорним

типом, незначну неспецифічну активацію гуморального імунітету, зниження активності комплекменту.

2. Визначено зміни Т-клітинної ланки імунітету за рахунок вірогідного зниження у пацієнтів молодого віку рівня показників CD3, CD4, CD8, CD16 та CD 72 на 44,8; 36,1; 24,4; 32,2 та 18,4 %% відповідно ($p<0,001$); в середньому віці імунна недостатність поглиблювалась, що проявлялось зниженням зазначених показників на 54,6; 37,2; 29,9; 41,4 та 25,6 %% відповідно ($p<0,001$); у пацієнтів віком понад 65 років визначено вірогідну Т-лімфоцитопенію за означеними показниками на 66,4; 47,8; 37,7; 70,8; 41,5 %% ($p<0,001$) у порівнянні із контрольною групою.

3. Із збільшенням віку хворих на ХП спостерігалась неспецифічна активація гуморального імунітету за рахунок збільшення показників IgG, IgA, IgM у хворих із ХП молодого віку на 6,7; 13,3; 30,1 %% ($p<0,001$); на 9,6; 25,1; 30,1 %% в середньому віці ($p<0,001$) та на 16,9; 30,9; 41,4 %% у віці понад 65 років ($p<0,001$) відповідно у порівнянні із здоровими обстеженими. Виявлені тенденції щодо зниження активності комплекменту на 56,6 % у молодих пацієнтів на 54,8 % в середньому та на 78,2 % у похилому віці ($p<0,001$) і збільшення ЦІК у контингенті підтвердилися і поглиблювалися з постарінням хворих на 58,9; 75,8 та 69,1 %% відповідно ($p<0,001$).

4. На основі регресійно-кореляційного аналізу доведено, що вік хворих, тривалість ХП, рівень фекальної α -еластази, структурний стан ПЗ за критеріями УЗД є достовірними предикторами формування імунodefіциту при ХП.

Література/References:

1. Бабінець Л.С., Шевченко Н.О. Дослідження трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит у віковому аспекті / Л.С. Бабінець, Н.О. Шевченко// Гастроентерологія (Дніпро).- 2018. - Т.52, №1 - С.28-31 [*Babinets L.C., Shevchenko N.O. Study of trophological insufficiency in patients with chronic pancreatitis in the age aspect / L.S. Babinets, N.O. Shevchenko// Gastroenterology.-2018.- Vol. 52, No. 1.- P. 28-31*].

2. Імунологія: підручник / Л.В. Кузнецова, В.Д. Бабаджан, Н.В. Харченко та ін.; за ред. Л.В. Кузнецова, В.Д. Бабаджан, Н.В. Харченко. – Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013.- 435 с. [*Immunology: a textbook / L.V. Kuznetsova, V.D. Babazhan, N.V. Kharchenko and others; under the editorship L.V. Kuznetsova, V.D. Babazhan, N.V. Kharchenko. - Vinnytsia: "Mercury Podillia" LLC, 2013. - 435 c.*]

3. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.- К.: Морион, 2001.- 408 с. [*Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistical methods in biomedical research using Excel.- K. : Morion, 2001.- 408 p.*]

4. Babinets L.S; Shevchenko N.A. Analysis of antioxidant protection indicators from the position of age changes in chronic pancreatitis patients / *PharmacologyOnline/-2021.-Vol.2.- P.858-863.*

5. Lorh J. M. Exocrine pancreatic insufficiency. - 1st ed. - Bremen: UNIMED, 2017. - 71 p.

6. Shevchenko N.O., Babinets L.S.The effectiveness of systemic enzyme therapy in complex treatment chronic pancreatitis in old age / [N.O. Shevchenko, L.S. Babinets] // *Journal of Education, Health and Sport formerly Journal of HealthSciences. - 2021. - №11 (06). - P.209-216. (dx.doi.org/10.12775 / JEHS.2021.11.06.023) (https : // zenodo. org / record / 5083479)*

Робота надійшла в редакцію 24.05.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

*I. С. Бомбушка¹, А. І. Гоженко¹, Н. С. Бадюк¹, В. С. Смаглий¹, М. М. Корда²,
І. Л. Попович^{1,3}, О. М. Блавацька⁴*

ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І НЕЙРО- ЕНДОКРИННИМИ ФАКТОРАМИ АДАПТАЦІЇ

¹Український НДІ медицини транспорту, Одеса;

²Національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль;

³Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця, Київ

⁴Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів

ORCID: Gozhenko A.I. – 0000-0001-7413-4173

ORCID: Popovich I. - 0000-0002-5664-5591

Summary. ¹Bombushkar I. S., ¹Gozhenko A. I., ¹Badiuk N. S., ¹Smaglyi V. S., ²Korda M. M., ^{1,3}Popovych I. L., ⁴Blavatska O. M. **RELATIONSHIPS BETWEEN PARAMETERS OF URIC ACID METABOLISM AND ADAPTATION NEURO-ENDOCRINE FACTORS.** - ¹Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, Odessa; ²IY Horbachevs'kyi National Medical University, Ternopil'; ³OO Bohomolets' Institute of Physiology, Kyiv, ⁴Danila Galitsky Lviv National Medical University, Lviv – e-mail: prof.gozhenko@gmail.com; bombuchkar@gmail.com; i.popovych@biph.kiev.ua; kordamm@tdmu.edu.ua. **Background.** Four variants of uric acid metabolism accompanied with characteristic constellations of metabolism and immunity parameters have been described. **The purpose:** to identify neuro-endocrine adaptation factors characteristic of four variants of uric acid metabolism. **Material and methods.** 34 men and 10 women aged 23 - 76 y.o. underwent rehabilitative treatment of chronic pyelonephritis in the remission phase against the background of dysfunction of the neuroendocrine-immune complex have been examined. The examination was carried out before and after 7 – 10 day course of balneotherapy. HRV parameters and levels of cortisol, aldosterone, triiodothyronine, testosterone, calcitonin, parathyroid activity were registered. **Results.** Plasma levels of triiodothyronine, cortisol and calcitonin, as well as the level of testosterone, normalized by sex and age, are characteristic of four variants of uric acid metabolism together with indexes of sympatho-vagal balance (Kerdoo, Baevsky and Ca/K of plasma). Classification accuracy is 95,5%. Uricemia correlates negatively with markers of vagal tone and plasma level of triiodothyronine while positively with markers of sympathetic tone, sympatho-vagal balance and parathyroid activity. Uricosuria correlates positively with marker of sympatho-vagal modulation. The rate of urico-neuroendocrine determination is 38%. Changes of uric acid metabolism parameters caused by adaptogenic balneotherapy are accompanied by inverse changes in Kerdoo autonomic index, cortisolemia, and calcitoninemia, while unidirectional changes in HRV indices of sympatho-vagal balance, vagal tone, testosterone, and parathyroid activity, determining the dynamics of the neuro-endocrine constellation by 53%. **Conclusion.** Endogenous uric acid exerts a noticeable modulating effect on neuro-endocrine adaptation factors.

Key words: neuro-endocrine factors of adaptation, rehabilitative treatment, dysfunction of neuroendocrine-immune complex

Реферат. Бомбушкар І. С., Гоженко А. І., Бадюк Н. С., Смаглий В. С., Корда М. М., Попович І. Л., Блавацька О. М. **ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І НЕЙРО-ЕНДОКРИННИМИ ФАКТОРАМИ АДАПТАЦІЇ.** **Передумови.** Раніше нами було виявлено чотири варіанти обміну сечової кислоти, які супроводжуються характерними констеляціями параметрів метаболізму і імунітету. **Метою** даного дослідження є виявлення нейро-ендокринних факторів адаптації, характерних для чотирьох варіантів обміну сечової кислоти. **Матеріал і методи.** Об'єктом клініко-фізіологічного спостереження були 34 чоловіків та 10 жінок віком 23-76 років, котрі проходили на курорті Трускавець відновне лікування хронічного піелонефриту в фазі ремісії на тлі дисфункції нейроендокринно-імунного комплексу. Обстеження проводилося двічі, до та після 7-10-денного курсу бальнеотерапії. Реєстрували параметри ВРС і рівні гормонів адаптації (кортизол, альдостерон, трийодтиронін, тестостерон, кальцитонін, паратироїдна активність). **Результати.** З'ясовано, що з-поміж нейрон - ендокринних факторів адаптації характерними для чотирьох варіантів обміну сечової кислоти є індекси симпато - вагального балансу (Кердьо, Баєвського і Са/К плазми), актуальні рівні в плазмі трийодтироніну, кортизолу і кальцитоніну, а також рівень тестостерону, нормалізований за статтю і віком. Точність класифікації становить 95,5%. Урикемія корелює негативно з маркерами вагального тонусу і рівнем в плазмі трийодтироніну та позитивно – з маркерами симпатичного тонусу, симпато-вагального балансу і паратироїдної активності, а урикозурія корелює позитивно з маркером симпато-вагальної модуляції. Міра урико-нейроендокринної детермінації становить 38%. Зміни параметрів обміну сечової кислоти, спричинені курсом адаптогенної бальнеотерапії, супроводжуються інверсними змінами вегетативного індексу Кердьо, кортизолемії і кальцитонінемії та односкерованими змінами ВРС-індексів симпато-вагального балансу, вагального тонусу, тестостерону і паратиринної активності, детермінуючи динаміку нейро-ендокринної констеляції на 53%. **Висновок.** Ендогенна сечова кислота чинить відчутний модулюючий вплив на нейро-ендокринні фактори адаптації.

Ключові слова: урикемія, урикозурія, ВРС, кортизол, альдостерон, трийодтиронін, тестостерон, кальцитонін, паратироїдна активність, кореляції.

Реферат. Бомбушкар И. С., Гоженко А. И., Бадюк Н. С., Смаглий В. С., Корда М. М., Попович И. Л., Блавацкая О. Н. **СВЯЗИ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И НЕЙРО-ЭНДОКРИННЫМИ ФАКТОРАМИ АДАПТАЦИИ.** **Предпосылки.** Ранее нами были выявлены четыре варианта обмена мочевой кислоты, которые сопровождаются характерными констеляциями параметров метаболизма и иммунитета. **Целью** исследования было определение нейро-эндокринных факторов адаптации, характерных для четырех вариантов обмена мочевой кислоты. **Материал и методы.** Объектом клинико-физиологических наблюдений были 34 мужчин и 10 женщин в возрасте 23-76 лет, которые проходили на курорте Трускавец восстановительное лечение хронического пиелонефрита в фазе ремиссии на фоне дисфункции нейроэндокринно-имунного комплекса. Исследования проводили дважды, до и после 7-10-дневного курса бальнеотерапии. Регистрировали параметры ВРС и уровни гормонов адаптации (кортизол, альдостерон, трийодтиронин, тестостерон, кальцитонин, паратироидная активность). **Результаты.** Выяснили, что среди нейрон - эндокринных факторов адаптации характерных для четырех вариантов обмена мочевой кислоты есть индексы симпато - вагального баланса (Кердьо, Баевского и Са/К плазмы), актуальные уровни в плазме трийодтиронина, кортизола и кальцитонина, а также уровень тестостерона, нормализованный по полу и возрасту. Точность классификации составляет 95,5%. Урикемия коррелирует негативно с маркерами вагального тонууса и уровнем в плазме трийодтиронина и позитивно – с маркерами симпатического тонууса, симпато-вагального баланса и паратироидной активности, а урикозурия коррелирует позитивно с маркером симпато-вагальной модуляции. Доля урико-нейроэндокринной детерминации составляет 38%. Изменения параметров обмена мочевой кислоты, обусловленные курсом адаптогенной бальнеотерапии, сопровождаются инверсными изменениями вегетативного индекса Кердьо, кортизолемии и кальцитонинемии и однонаправленными изменениями ВРС-индексов

симпато-вагального балансу, вагального тонусу, тестостерону і паратиринної активності, детермінує динаміку нейро-ендокринної констеляції на 53%. **Вывод.** Ендогенна мочевая кислота оказує ощутиме моделююче впливу на нейро-ендокринні фактори адаптації.

Ключевые слова: урикемія, урикозурія, ВРС, кортизол, альдостерон, трийодтиронін, тестостерон, кальцитонін, паратироїдна активність, кореляції.

Вступ. В процесі реалізації проекту “Фізіологічна активність азотистих метаболітів” в руслі концепцій функціонально-метаболічного континууму [6] і нейро-ендокринно-імунного комплексу [15, 26, 28, 30] нами було виявлено чотири варіанти обміну сечової кислоти, які супроводжуються характерними констеляціями параметрів метаболізму і імунітету як у здорових щурів [8, 11, 12, 13, 19, 29], так і у здорових та хворих людей [9, 10, 20, 22 - 24, 35, 36]. Було з’ясовано роль автономної нервової і ендокринної систем у імуотропних ефектах сечової кислоти та інших азотистих метаболітів у здорових щурів [21, 31] і автономної та центральної нервової системи у здорових людей [27].

Метою даного дослідження є з’ясування зв’язків між урикемією і урикозурією – з одного боку, і головними атрибутами загальних адаптаційних реакцій – з іншого боку, у урологічних пацієнтів. В якості нейро-ендокринних факторів адаптації нами вибрані рівні в плазмі класичних адаптогенних гормонів – кортизолу, альдостерону, трийодтироніну і тестостерону, а також кальцитоніну і паратирину та ВРС-маркерів симпатичного і вагального тонусу [15, 28, 30].

Матеріал і методи. Об’єктом клініко-фізіологічного спостереження були 34 чоловіків та 10 жінок віком 23-76 років, котрі проходили на курорті Трускавець відновне лікування хронічного пієлонефриту в фазі ремісії на тлі дисфункції нейроендокринно-імунного комплексу. Обстеження проводилося двічі, до та після 7-10-денного курсу бальнеотерапії (пиття біоактивної води Нафтуса, аплікації озокериту, мінеральні купелі) [15, 28].

Концентрацію сечової кислоти в сироватці крові і добовій сечі визначали уриказним методом [5].

За підсумком кластерного аналізу було сформовано 4 групи-кластери, члени яких за рівнями урикемії (S) і урикозурії (E) мінімально відмінні між собою, натомість максимально відмінні від членів інших кластерів [9, 35].

У 34% осіб (20 чоловіків та 10 жінок) помірна гіпоурикозурія поєднується з нижньопограничною урикемією, через що кластер позначається як **S±E-**. У 24% людей (16 чоловіків та 5 жінок) помірно підвищена урикозурія асоціюється із цілком нормальною урикемією (кластер **S±E+**). У 17% осіб (14 чоловіків та 1 жінка) помірно підвищена урикозурія поєднується з вираженою гіпоурикемією (кластер **S2-E+**). Нарешті, у 25% пацієнтів (18 чоловіків та 4 жінки) нижньопогранична урикемія супроводжується вираженою гіперурикозурією (кластер **S-E2+**).

В базальних умовах впродовж 7 хв реєстрували ЕКГ у II відведенні (апаратно-програмним комплексом "КардіоЛаб+ВРС", в-ва "ХАІ-Медика", Харків) для визначення параметрів ВРС. Параметри Баєвського Р.М. [1]: Mode, АМо, МхDМп та їх похідні. Frequency Domain Methods: HF (0,4±0,15 Hz), LF (0,15±0,04 Hz), VLF (0,04±0,015 Hz), ULF (0,015±0,003 Hz) компоненти та їх похідні. Time Domain Methods: HR, TNN, SDNN, RMSSD, pNN₅₀ [2, 14, 34].

Додатково обчислювали ентропію (h) нормалізованої спектральної потужності (SP) ВРС (HRV) за формулою Поповича І.Л. [7, 33]:

$$hHRV = - [\text{SPHF} \cdot \log_2 \text{SPHF} + \text{SPLF} \cdot \log_2 \text{SPLF} + \text{SPVLF} \cdot \log_2 \text{SPVLF} + \text{SPULF} \cdot \log_2 \text{SPULF}] / \log_2 4.$$

Вміст в плазмі кортизолу, альдостерону, трийодтироніну, тестостерону і кальцитоніну визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу. Через недоступність відповідного набору паратироїдну активність оцінювали за коефіцієнтом (Саp•Pu/Рр•Саu)^{0,25}, базуючись на класичних ефектах паратгормону і рекомендаціях [28, 30].

Користувалися аналізаторами “Pointe-180” (“Scientific”, USA), “Reflotron”

(“Boehringer Mannheim”, BRD), „Tecan” і “RT-2100C” з відповідними наборами реагентів ЗАО “Алкор Био”, ХЕМА Со., Ltd і DRG International Inc.

В батарею тестів були включені також вегетативний індекс Kerdö і Ca/K-індекс плазми крові як гемодинамічний [4, 17] і електролітний [3] маркери симпато-вагального балансу.

Цифровий матеріал піддано статистичній обробці на комп'ютері з використанням пакету програм “Microsoft Excell” та StatSoft Inc “Statistica 64” для кластерного, варіаційного, кореляційного, канонічного і дискримінантного аналізів.

Результати дослідження і їх обговорення. На першому етапі методом дискримінантного аналізу [18] з'ясуємо, яка констеляція нейро-ендокринних факторів адаптації є розпізнавальною щодо кластерів. Програма forward stepwise включила у модель, на додачу до трьох параметрів обміну сечової кислоти за визначенням, 4 індекси симпато-вагального балансу та трийодтиронін, кортизол, кальцитонін і тестостерон, причому рівень останнього не актуальний, а нормалізований за статтю і віком (Табл. 1, 2). Актуальний рівень тестостерону, драстично відмінний для статей, опинився поза моделлю, як і рівень кальцитоніну, нормалізований за статтю. Не увійшли в модель також альдостерон, паратирин і параметри ВРС (Табл. 3).

Таблиця 1

Підсумок аналізу дискримінантних функцій щодо параметрів обміну сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації

Step 11, N of vars in model: 11; Grouping: 4 grps; Wilks' Λ : 0,0568; appro. $F_{(33)}=10,9$; $p < 10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S-E2+ IV (18/4)	S±E+ I (16/5)	S2-E+ II (14/1)	S±E- III (20/10)	Wilks Λ	Partial Λ	F-remove (3,7)	p-level	Tolerance	Norm Cv/ σ (30)
Uric Acid Excretion, mM/24 h	5,94	3,94	3,88	2,27	0,416	0,137	156	10^{-6}	0,812	3,00 0,250
Serum Uric Acid, mM/L	0,316	0,371	0,249	0,322	0,067	0,842	4,62	0,005	0,232	0,365 0,116
Serum Uric Acid normalized, Z-score	-0,70	+0,09	-1,89	-0,53	0,061	0,935	1,72	0,170	0,211	0
Kerdö Vegetative Index, units	-24	-13	-27	-20	0,063	0,907	2,54	0,063	0,826	-20 23,6
(Ca/K) ^{0,5} Plasma as Symp/Vagal balance	0,71	0,71	0,69	0,73	0,063	0,907	2,52	0,064	0,776	0,71 0,104
AMo/MxDMn as Symp/Vagal balance	218	394	234	236	0,065	0,881	3,34	0,024	0,222	251 0,303
Baevskiy Stress Index, ln units	4,81	5,09	4,66	4,78	0,062	0,913	2,35	0,079	0,197	4,91 0,166
Triiodothyronine, nM/L	1,86	2,17	2,02	1,96	0,059	0,955	1,16	0,331	0,805	2,20 0,227
Cortisol, nM/L	531	475	432	563	0,060	0,940	1,57	0,205	0,816	405 0,524
Calcitonin, ng/L	6,45	7,21	8,76	7,50	0,064	0,888	3,11	0,031	0,732	12,03 0,493
Males, ng/L	6,65	7,76	8,64	8,80						13,95
Females, ng/L	5,55	5,48	10,39	4,90						5,50
Testosterone normalized by Sex&Age, Z	-0,12	+0,55	+1,03	+0,22	0,059	0,956	1,13	0,344	0,915	0
Males, Z-score	-0,31	+0,62	+1,09	+0,18						0
Females, Z-score	+0,70	+0,22	+0,12	+0,29						0

Підсумок покрового аналізу параметрів обміну сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації

Змінні ранжовані за критерієм Λ

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Uric Acid Excretion, mM/24 h	154	10^{-6}	0,154	154	10^{-6}
Serum Uric Acid, Z	13,5	10^{-6}	0,104	58,3	10^{-6}
Calcitonin, ng/L	3,08	0,032	0,093	36,7	10^{-6}
Kerdö Vegetative Index, units	2,55	0,061	0,085	27,5	10^{-6}
Testosterone, Z	1,91	0,135	0,079	22,3	10^{-6}
Triiodothyronine, nM/L	1,41	0,247	0,075	18,6	10^{-6}
(Ca/K) ^{0.5} Plasma	1,46	0,232	0,071	16,1	10^{-6}
AMo/MxDMn, units	1,22	0,306	0,068	14,2	10^{-6}
Baevskiy Stress Index, ln units	1,76	0,163	0,064	12,9	10^{-6}
Serum Uric Acid, mM/L	1,32	0,273	0,060	11,8	10^{-6}
Cortisol, nM/L	1,57	0,205	0,057	10,92	10^{-6}

Таблиця 3

Параметри нейро-ендокринних факторів адаптації, не включені в модель

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Reference mean (88)	Cv
	S-E2+ IV (22)	S± E+ I (21)	S2- E+ II (15)	S± E- III (30)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance		
UA Excr normalized	+3,87	+1,26	+1,17	-0,97	0,056	0,979	0,602	0,616	0,097	0	
Baevski Stress Index	156	259	145	137	0,056	0,991	0,232	0,874	0,036	136	,417
Baevski ARS Index	3,42	3,54	3,09	2,20	0,056	0,985	0,363	0,780	0,529	0 ÷ 3	
Mode HRV, msec	833	808	885	883	0,055	0,970	0,749	0,526	0,376	875	,116
AMo HRV, %	43,0	49,7	42,4	43,4	0,056	0,979	0,515	0,673	0,127	39,2	,298
MxDMn HRV, msec	226	196	229	213	0,055	0,976	0,602	0,616	0,097	162	,293
TNN HRV, units	11,3	10,0	12,0	10,8	0,056	0,978	0,537	0,659	0,216	11,2	,217
SDNN HRV, msec	55,4	43,7	51,7	45,9	0,056	0,993	0,173	0,914	0,165	56,2	,516
RMSSD HRV, msec	30,6	27,4	32,6	26,1	0,056	0,981	0,469	0,707	0,417	28,8	,486
pNN ₅₀ HRV, %	10,4	9,5	12,6	6,9	0,055	0,976	0,589	0,624	0,455	9,0	,820
ULF HRV, msec ²	71	103	99	98	0,055	0,972	0,706	0,552	0,778	122	,892
VLF HRV, msec ²	1259	1007	1319	1133	0,056	0,991	0,221	0,881	0,270	1250	,572
LF HRV, msec ²	1233	834	1192	594	0,055	0,977	0,584	0,627	0,422	625	,482
HF HRV, msec ²	426	549	526	395	0,056	0,991	0,232	0,874	0,452	350	,713
LF/HF	4,59	4,55	6,02	3,37	0,056	0,980	0,492	0,689	0,743	2,86	,709
LFnu, %	73,6	71,2	74,0	67,1	0,056	0,992	0,205	0,892	0,798	64,2	,201
(VLF+LF)/HF	9,4	11,6	15,4	13,7	0,057	0,995	0,121	0,948	0,730	6,82	,554
Entropy HRV	0,721	0,733	0,733	0,698	0,055	0,973	0,678	0,568	0,758	0,806	,114
Parathyroid Activity	1,86	1,88	1,75	1,74	0,056	0,981	0,472	0,703	0,924	1,82	,230
Aldosterone, pM/L	224	228	218	235	0,055	0,975	0,630	0,598	0,580	238	,187
Calcitonin normd, Z	-0,87	-0,69	-0,60	-0,57	0,056	0,993	0,179	0,910	0,135	0	
Males, Z-score	-1,07	-0,90	-0,78	-0,75						0	
Females, Z-score	+0,02	-0,01	+1,08	-0,22						0	
Testosterone, nM/L	12,0	14,5	17,6	9,9	0,056	0,989	0,266	0,849	0,233		
Testost Males, nM/L	14,0	17,2	18,7	13,5						14,8	,407
Test Females, nM/L	3,26	2,61	2,47	2,70						2,30	,600
Sex Ind (M=1, F=2)	1,18	1,24	1,07	1,33						1,23	
Age, years	44,6	49,0	51,5	53,1						49,7	,256

Слідуючи попередньо прийнятому нами алгоритму, 11-мірний простір дискримінантних змінних трансформуємо у 3-мірний простір канонічних коренів. Коефіцієнт канонічної кореляції для першого кореня складає 0,935 (Wilks' $\Lambda=0,057$; $\chi^2_{(33)}=228$; $p<10^{-6}$), для другого 0,643 (Wilks' $\Lambda=0,449$; $\chi^2_{(20)}=64$; $p<10^{-5}$), для третього 0,484 (Wilks' $\Lambda=0,766$; $\chi^2_{(9)}=21$; $p=0,012$). Мажорний корінь містить 87,2% дискримінантних можливостей, другий - 8,9% і мінорний – лише 3,9%.

Розрахунок дискримінантних значень коренів для кожної людини за необробленими коефіцієнтами і константами (табл. 4) дозволяє візуалізувати кожного пацієнта в інформаційному просторі цих коренів.

Таблиця 4

Стандартизовані і необроблені коефіцієнти та константи для параметрів обміну сечової кислоти та адаптації

Coefficients	Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Variables						
Uric Acid Excretion, mM/24 h	-1,103	-0,038	-0,018	-1,831	-0,064	-0,029
Serum Uric Acid, Z	-0,103	-1,064	-0,924	-0,110	-1,136	-0,987
Calcitonin, ng/L	0,414	0,086	-0,053	0,092	0,019	-0,012
Kerdö Vegetative Index, units	-0,143	-0,425	0,296	-0,0072	-0,0213	0,0149
Testosterone normalized, Z	0,102	0,115	0,377	0,063	0,071	0,233
Triiodothyronine, nM/L	-0,144	-0,243	0,237	-0,177	-0,300	0,293
(Ca/K) ^{0.5} Plasma	-0,064	-0,332	-0,548	-1,151	-5,935	-9,784
AMo/MxDMn, units	0,354	-0,249	1,313	0,0016	-0,0011	0,0058
Baevskiy Stress Index, ln units	-0,401	0,168	-1,110	-0,530	0,222	-1,467
Serum Uric Acid, mM/L	-0,047	0,147	1,128	-0,647	2,034	15,57
Cortisol, nM/L	0,092	-0,134	-0,499	0,00030	-0,00044	-0,00165
			Constants	9,510	2,534	7,581

Таблиця 5

Кореляції змінних з канонічними коренями, середні значення коренів та Z-величини параметрів обміну сечової кислоти та адаптації

Variables	Correlations			S-E2+ IV (22)	S±E+ I (21)	S2-E+ II (15)	S±E-III (30)
	Variables-Roots						
Root 1 (87,2%)	R 1	R 2	R 3				
Uric Acid excretion	-0,890	0,202	0,104	+3,87	+1,26	+1,17	-0,97
Calcitonin	0,038	0,132	0,146	-0,87	-0,69	-0,60	-0,57
Root 2 (8,9%)	R 1	R 2	R 3				
Uric Acid Serum	0,004	-0,817	-0,017	-0,70	+0,09	-1,89	-0,53
AMo/MxDMn HRV	0,004	-0,248	0,432	-0,07	+1,63	-0,47	-0,34
Kerdö Vegetative Index	0,021	-0,244	0,172	-0,18	+0,29	-0,29	0,00
Baevskiy Stress Index, ln	-0,013	-0,203	0,172	-0,05	+0,22	-0,35	-0,20
(Ca/K) ^{0.5} Plasma	0,051	-0,154	-0,266	-0,01	+0,01	-0,23	+0,27
Cortisol	0,015	-0,074	-0,269	+0,59	+0,33	+0,13	+0,75
Aldosterone	currently not in model			-0,32	-0,23	-0,44	-0,07
AMo HRV	currently not in model			+0,35	+0,90	+0,27	+0,36
Testosterone	0,033	0,126	0,367	-0,12	+0,55	+1,03	+0,22
HF HRV	currently not in model			+0,38	+0,38	+0,71	+0,22
RMSSD HRV	currently not in model			+0,23	-0,31	+0,38	-0,01
pNN ₅₀ HRV	currently not in model			+0,10	0,00	+0,60	-0,23
Mode HRV	currently not in model			-0,33	-0,65	+0,05	+0,05
Root 3 (3,9%)	R 1	R 2	R 3				
Triiodothyronine	0,014	-0,062	0,224	-0,67	-0,06	-0,36	-0,49

У Табл. 5 наведено коефіцієнти кореляції дискримінантних змінних з канонічними дискримінантними коренями, центроїди кластерів та нормовані значення дискримінантних

змінних, а також змінні, які не входять до моделі (мабуть, через дублювання/надмірність інформації), але варті уваги.

Характерними рисами членів кластера **S-E2+** є поєднання вираженої гіперурикозурії з мінімальним для вибірки рівнем в плазмі кальцитоніну, що візуалізується локалізацією кластера в крайній лівій зоні осі першого кореня (рис. 1).

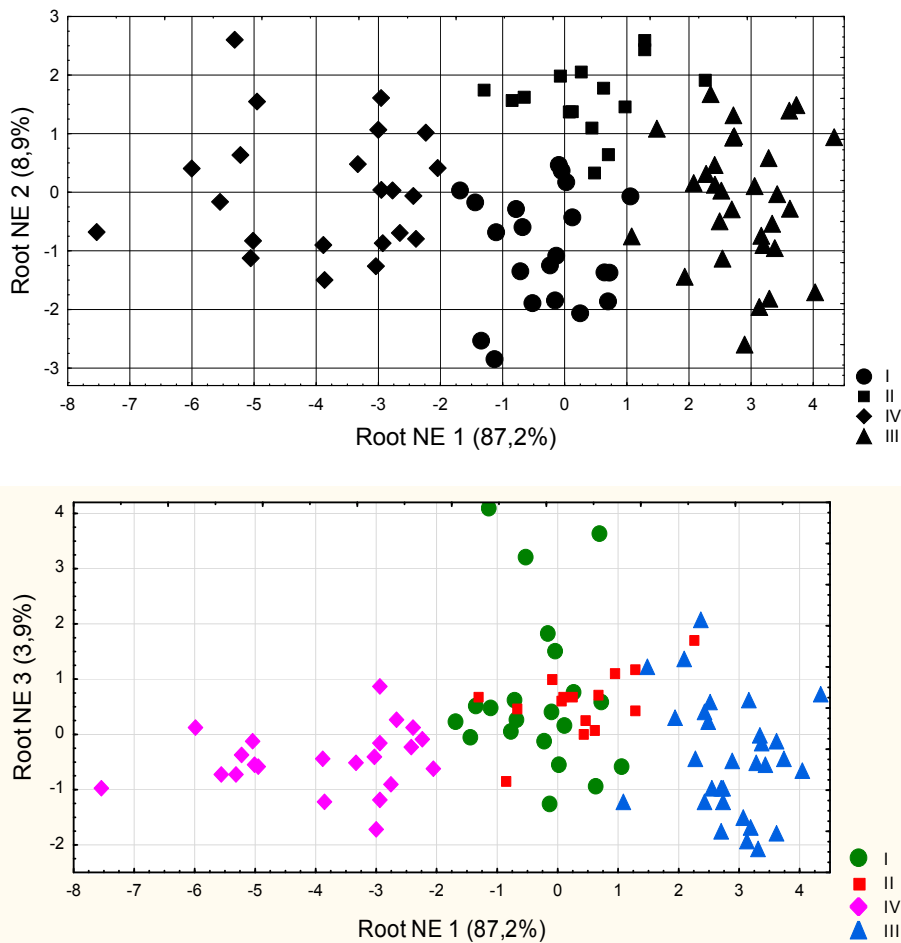


Рис. 1. Розсіювання індивідуальних величин першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних нейро-ендокринних коренів пацієнтів різних кластерів

Натомість полярна позиція кластера **S±E-** відображує поєднання у його членів помірної гіпоурикоземії з мінімально зниженим рівнем кальцитоніну. Інші два кластери посідають вздовж осі першого кореня проміжну позицію і перемішуються, однак розмежовуються вздовж осі другого кореня. Топ-позиція членів кластера **S2-E+** відображує поєднання вираженої гіпоурикемії з помірним ваготонічним зсувом симпато-вагального балансу (причому за **різними** маркерами: ВРС, гемодинамічним і кальцієво-калієвим), нормальними, але мінімальними для вибірки кортизолемією, альдостеронемією і симпатичним тонусом та максимальними для вибірки тестостеронемією (нормалізованою за статтю і віком) і ВРС-маркерами вагального тонусу. Натомість нижча локалізація вздовж осі членів кластера **S±E+** відображує поєднання нормального рівня урикемії з симпатотонічним зсувом симпато-вагального балансу, максимальними рівнями симпатичного тонусу і циркулюючих катехоламінів (за мінімальною модою) та вищими/нижчими рівнями інших параметрів, корелюючих з другим коренем негативно/позитивно відповідно.

Додаткове розмежування кластера **S±E+** відбувається вздовж осі третього кореня,

відображуючи нормальний середній рівень трийодтироніну на тлі його зниження в інших кластерах.

В тримірному інформаційному просторі канонічних коренів всі чотири кластери розмежовуються за сукупністю дискримінантних змінних досить чітко (табл. 6).

Таблиця 6

Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами, F-критерії (df=11,7) і p-рівні

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
S±E+ I (21)	0	7,2	15,1	12,1
S2-E+ II (15)	5,0 10 ⁻⁶	0	21,5	10,2
S-E2+ IV (22)	13,3 10 ⁻⁶	15,3 10 ⁻⁶	0	45,4
S±E- III (30)	12,0 10 ⁻⁶	8,2 10 ⁻⁶	46,1 10 ⁻⁶	0

За допомогою класифікаційних функцій (Табл. 7) можлива ідентифікації приналежності тієї чи іншої людини до того чи іншого кластеру.

Таблиця 7

Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій кластерів

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
Variables	P=,239	p=,170	p=,250	p=,341
Uric Acid Excretion, mM/24 h	19,43	18,01	25,91	13,59
Serum Uric Acid, Z	1,756	-1,100	2,135	1,579
Calcitonin, ng/L	-0,193	-0,078	-0,487	0,130
Kerdö Index, units	0,018	-0,045	0,004	-0,040
Testosterone, Z	0,845	1,035	0,422	0,837
Triiodothyronine, nM/L	13,86	12,92	13,84	12,71
(Ca/K) ^{0,5} Plasma	289,2	274,5	298,6	291,7
AMo/MxDMn, units	-0,107	-0,110	-0,121	-0,110
Baevskiy Stress Ind, ln units	39,43	39,87	43,27	39,62
Serum Uric Acid, mM/L	19,92	22,31	6,075	1,698
Cortisol, nM/L	0,0173	0,0168	0,0179	0,0199
Constants	-244,2	-233,3	-291,1	-223,6

Тобто, ретроспективно можна розпізнати членів II і IV кластера безпомилково, а двох інших - з двома помилками, так що точність класифікації становить 95,5% (табл. 8).

Таблиця 8

Матриця класифікації для кластерів

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

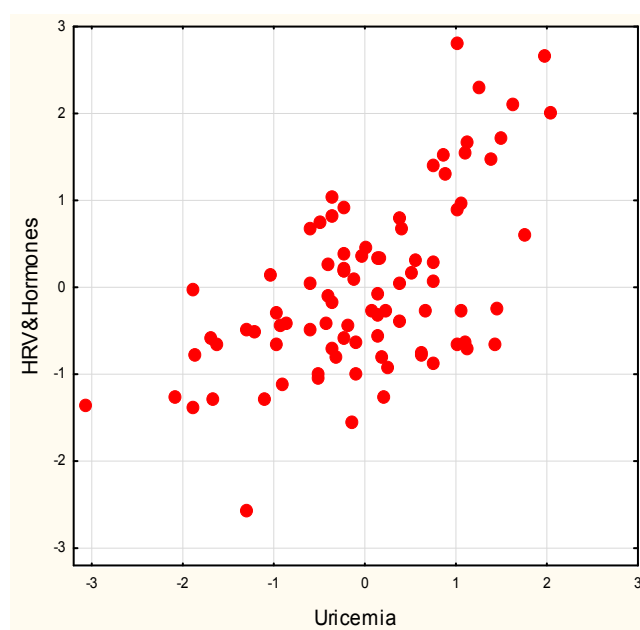
Clusters	Percent correct	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
		p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
I	90,5	19	1	0	1
II	100	0	15	0	0
IV	100	0	0	22	0
III	93,3	0	2	0	28
Total	95,5	19	18	22	29

Кореляційна матриця для параметрів метаболізму сечової кислоти та нейроендокринних факторів адаптації

Variable		
	Uricemia	Uricosuria
TNN HRV	-0,35	0,04
AMo	0,32	0,00
MxDMn	-0,37	0,09
AMo/MxDMn	0,25	-0,00
In Stress Index	0,34	0,01
SDNN	-0,31	0,14
Total Power	-0,30	0,16
VLF	-0,31	0,09
LF	-0,37	0,30
LF/TP	-0,12	0,38
Parathyroid Act	0,19	0,15
Triiodothyronine	-0,23	-0,08
Ca/K	0,19	-0,15

Тепер розглянемо кореляційні зв'язки між параметрами метаболізму сечової кислоти і нейроендокринними факторами адаптації. Таблиця 9 засвідчує, що урикемія корелює негативно з ВРС-маркерами вагального тону (TNN, MxDMn, SDNN, TP, VLF, LF), натомість позитивно - з ВРС-маркерами симпатичного тону (AMo) і симпатовагального балансу (AMo/MxDMn і $\ln \text{AMo}/2\text{MxDMn} \cdot \text{Mo}$). До останнього відноситься також Ca/K-індекс плазми. Отже, сечова кислота крові проявляє якості симпатоміметичного фактора. Разом з тим, урикемія корелює позитивно з Ca-P-маркером паратироїдної активності і негативно - з рівнем в плазмі трийодтироніну.

Після покрокового виключення в регресійній моделі залишилися 9 параметрів, констеляція яких детермінується урикемією на 35% (Табл. 10, Рис. 2).



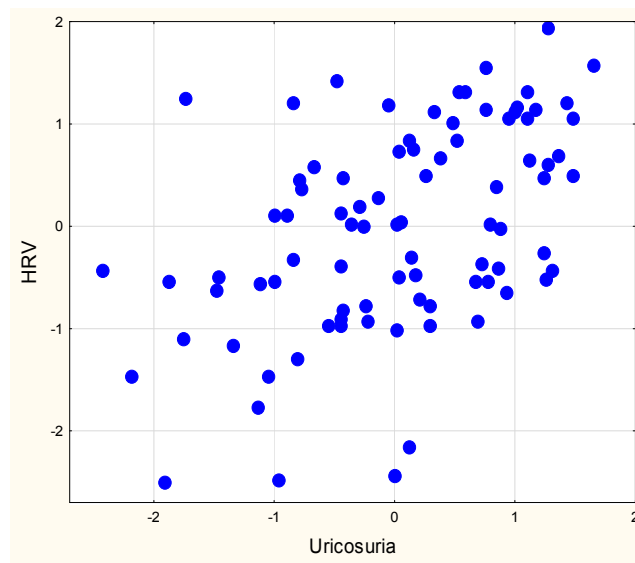
$$R=0,594; R^2=0,353; \chi^2_{(9)}=35; p<10^{-4}; \text{Lambda Prime}=0,647$$

Рис. 2. Точковий графік канонічної кореляції між урикемією (лінія X) та нейроендокринними факторами адаптації (лінія Y)

Урикозурія значуще корелює лише з абсолютною і відносною спектральною потужністю LF смуги ВРС (маркером симпато-вагальної модуляції), а міра детермінації мізерна (Табл. 11, Рис. 3).

Регресивна модель для нейро-ендокринних факторів адаптації і урикемії

N=88	R=0,594; R ² =0,353; Adjusted R ² =0,278; F(9,8)=4,7; p<10 ⁻⁴					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(78)	p-value
Intercpt			-0,18140	0,26150	-0,69	0,4899
Parathyroid Act	0,190	0,094	0,05332	0,02643	2,02	0,0471
Triiodothyronine	-0,143	0,103	-0,01439	0,01038	-1,39	0,1694
Ca/K Plasma	0,137	0,094	0,19707	0,13499	1,46	0,1484
MxDMn	-0,330	0,263	-0,00037	0,00030	-1,26	0,2125
AMo/MxDMn	-0,440	0,196	-0,00015	0,00007	-2,24	0,0279
In Stress Index	0,726	0,349	0,07759	0,03727	2,08	0,0406
Total Power	1,652	0,406	0,00007	0,00002	4,07	0,0001
VLF	-0,401	0,225	-0,00004	0,00002	-1,78	0,0785
LF	-0,990	0,241	-0,00009	0,00002	-4,11	0,0001



R=0,420; R²=0,177; $\chi^2_{(2)}=16,5$; p=0,0002; Λ Prime=0,823

Рис. 3. Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією (лінія X) та нейро-ендокринними факторами адаптації (лінія Y)

Тому зрозуміло, чому міра сукупної урико-нейроендокринної детермінації лише на 3% перевищує таку з боку лише самої урикемії (табл. 11, 12 і рис. 4).

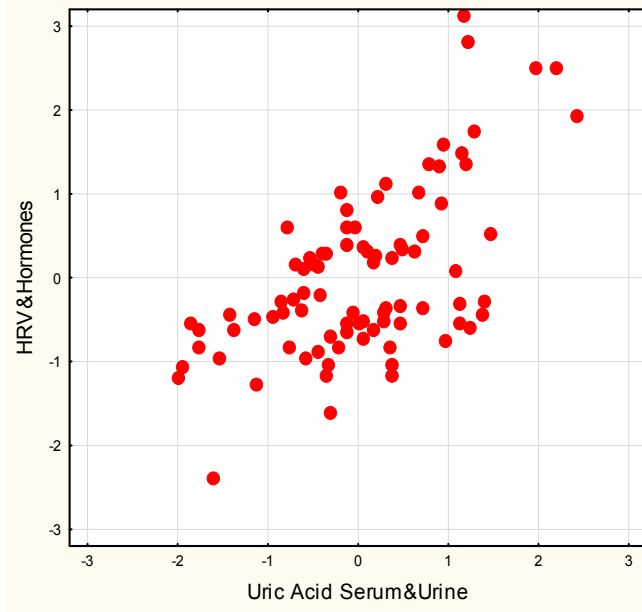
Регресивна модель для нейро-ендокринних факторів адаптації і урикозурії

N=88	R=0,420; R ² =0,177; Adjusted R ² =0,157; F(2,8)=9,1; p=0,0003					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(85)	p-value
Intercpt			2,47240	0,37115	6,66	0,000000
LF, msec ²	0,193	0,105	0,00034	0,00018	1,83	0,070415
LF, %	0,312	0,105	0,03250	0,01096	2,96	0,003933

Факторна структура канонічних коренів параметрів обміну сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації

Root	left set
Variable	R
Uricemia	-0,979
Uricosuria	0,237

Root	right set
Variable	R
PTA	-0,246
T3	0,334
Ca/K Plasma	-0,348
MxDMn	0,607
IVB	-0,386
In Stress Ind	-0,537
TP	0,523
VLF	0,518
LF, msec ²	0,678
LF, %	0,313



$$R=0,618; R^2=0,383; \chi^2_{(20)}=69; p<10^{-6}; \text{Lambda Prime}=0,423$$

Рис. 4. Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) та нейро-ендокринними факторами адаптації (лінія Y)

Variable		
	Uricemia	Uricosuria
Kerdoe Vegetative Index	-0,19	-0,50
Ca/Kp Plasma	0,26	-0,15
Parathyroid Activity	0,24	0,06
Triiodothyronine	-0,08	0,17
Cortisol	-0,22	-0,17
Calcitonin	-0,23	0,10
Testosterone actual	0,06	-0,20
Testosterone normalized	0,20	0,01
Baevski ARS Index	-0,16	0,32
TNN HRV	-0,00	0,12
Mode HRV	-0,02	0,34
AMo HRV	0,12	0,02
AMo/MxDMn HRV	0,14	0,04
SDNN HRV	-0,02	0,25
RMSSD HRV	-0,02	0,26
PNN50 HRV	0,11	0,29
Total Power HRV	-0,04	0,24
VLF Power	-0,04	0,18
LF Power	-0,02	0,38
HF Power	-0,03	0,13
LF/HF	-0,02	0,27
ULF/TP	0,09	-0,16
VLF/TP	-0,07	-0,12
LF/TP	0,10	0,23
LFnu	0,15	0,16

Таблиця 13

Матриця кореляцій між змінами параметрів обміну сечової кислоти і нейро-ендокринної регуляції

Тепер розглянемо зв'язки між спричиненими курсом адаптогенної терапії змінами параметрів обміну сечової кислоти, з одного боку, і нейро-ендокринних факторів адаптації – з іншої. Як видно на кореляційній матриці (табл. 13), зміни урикозурії корелюють інверсно зі змінами вегетативного індексу Кердью і актуального рівня в плазмі тестостерону та прямо – з індексом активності регуляторних систем (ARS) Баєвського і LF/HF індексом симпато-вагального балансу, а також часовими і спектральними ВРС-маркерами вагального тону. Позитивна кореляція зі змінами моди ВРС відображує, за суттю, негативну кореляцію зі змінами рівня циркулюючих катехоламінів.

Зміни урикемії корелюють інверсно зі змінами кортизолемії і кальцитонінемії та прямо – зі змінами рівня в плазмі тестостерону, нормалізованого за статтю і віком, а також паратироїдної активності і двох маркерів симпато-вагального балансу – Ca/K

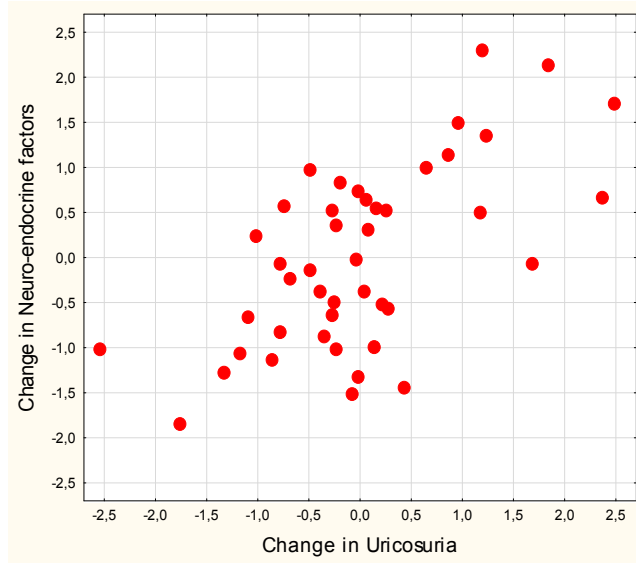
плазми і АМо/МхDMn ВРС.

Регресивна модель демонструє, що зміни урикозурії детермінують зміни нейрон - ендокринних факторів адаптації на 40% (Табл. 14, Рис. 5).

Таблиця 14

Регресивна модель для змін нейро-ендокринних факторів адаптації і урикозурії

R=0,636; R ² =0,404; Adjusted R ² =0,326 F(5,4)=5,2; p=0,001						
N=44	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(38)	p-value
Intercpt			0,3266	0,2245	1,45	0,154
Kerdoe Ind	-0,429	0,133	-0,0436	0,0135	-3,23	0,003
B ARS Ind	0,200	0,133	0,1385	0,0925	1,50	0,143
RMSSD	0,432	0,259	0,0482	0,0289	1,67	0,103
HF	-0,280	0,257	-0,0008	0,0008	-1,09	0,283
LF/HF	0,181	0,141	0,0546	0,0424	1,29	0,206



R=0,636; R²=0,404; $\chi^2_{(5)}$ =20,5; p=0,001; Lambda Prime=0,596

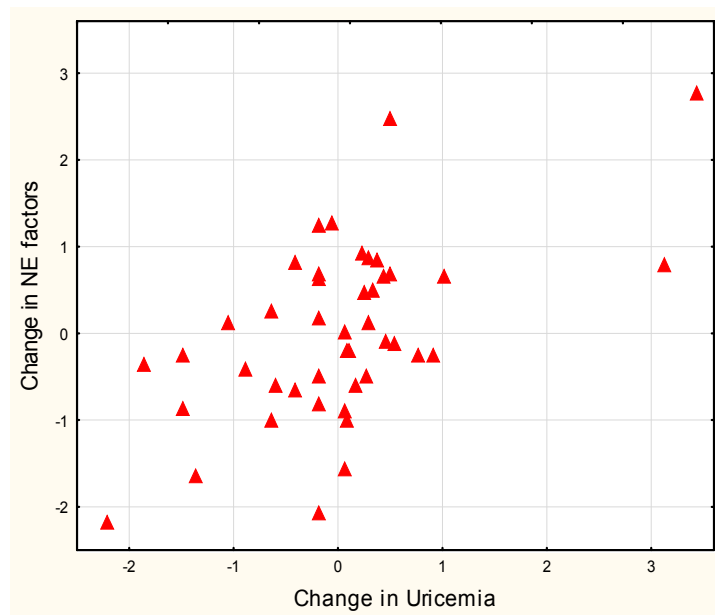
Рис. 5. Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії (лінія X) та нейро-ендокринних параметрів (лінія Y)

Натомість міра детермінуючого впливу урикемії слабша - 32% (табл. 15 і рис. 6).

Таблиця 15

Регресивна модель для змін нейро-ендокринних факторів адаптації і урикемії

R=0,567; R ² =0,321; Adjusted R ² =0,211 F(6,4)=2,9; p=0,020						
N=44	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(37)	p-value
Intercpt			0,0194	0,0084	2,30	0,027
Ca/Kp	0,237	0,148	0,1409	0,0877	1,61	0,117
Parathyroid Act	0,258	0,141	0,0141	0,0077	1,83	0,075
Cortisol	-0,342	0,142	-0,0128	0,0053	-2,41	0,021
Calcitonin	-0,254	0,145	-0,0017	0,0010	-1,75	0,089
Testosterone Z	0,199	0,137	0,0084	0,0058	1,45	0,155
АМо/МхDMn	0,175	0,141	0,0000	0,0000	1,24	0,222



$R=0,567$; $R^2=0,321$; $\chi^2_{(6)}=15,1$; $p=0,0195$; $\text{Lambda Prime}=0,679$

Рис. 6. Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикемії (лінія X) та нейро-ендокринних параметрів (лінія Y)

Таблиця 16

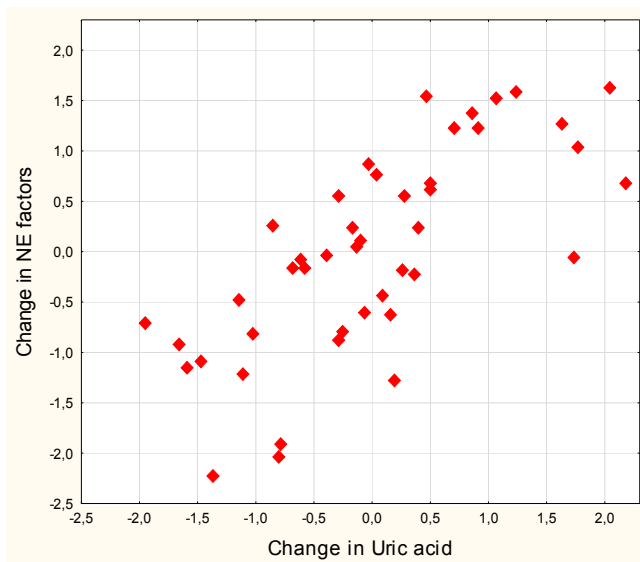
Факторна структура канонічних коренів змін параметрів обміну сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації

Root Variable	left set R
Uricemia	-0,514
Uricosuria	-0,851

Root Variable	right set R
Ca/Kp	-0,018
Parathyroid Activity	-0,244
Cortisol	0,358
Calcitonin	0,052
Testosterone Z	-0,160
AMo/MxDMn	-0,141
Kerdoe Vegetative In	0,731
Baevski ARS Index	-0,264
RMSSD	-0,293
HF	-0,137
LF/HF	-0,299

При оцінці сукупного впливу змін обох параметрів обміну сечової кислоти на зміни нейро-ендокринних параметрів виявлено, що урикозний канонічний корінь отримує дещо більше факторне навантаження від змін урикозурії, ніж від урикемії. Нейро-ендокринний канонічний корінь отримує максимально інверсне навантаження від змін вегетативного індексу Кердью, значно менше - від кортизолу і мізерне - від кальцитоніну. Приблизно однакові односкеровані навантаження дають зміни індексів симпато-вагального балансу, маркерів вагального тону і паратироїдної активності, менше - зміни нормалізованої тестостеронемії. В цілому динаміка даної нейро-ендокринної констеляції детермінується динамікою рівня в організмі сечової кислоти на 53% (Табл. 16, Рис. 7).

Отже, ендогенна сечова кислота чинить виражений модулюючий регуляторний вплив на параметри нейро-ендокринно-імунного комплексу, згодом, через аденозинові рецептори нейронів, ендокриноцитів і імуніцитів [16, 25, 32].



$R=0,729$; $R^2=0,530$; $\chi^2_{(22)}=43$; $p=0,004$; $\text{Lambda Prime}=0,301$

Рис. 7. Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії і урикемії (лінія X) та нейро-ендокринних параметрів (лінія Y)

Література/ References:

1. Baevsky RM, Ivanov GG. Heart Rate Variability: theoretical aspects and possibilities of clinical application [in Russian]. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*. 2001; 3: 106-127.
2. Berntson GG, Bigger JT jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufman PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, Van der Molen MW. Heart Rate Variability: Origenes, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997; 34: 623-648.
3. Fajda OI, Drach OV, Barylyak LG, Zukow W. Relationships between Ca/K plasma ratio and parameters of Heart Rate Variability at patients with diathesis urica. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(1): 295-301.
4. Fajda OI, Hrinchenko BV, Snihur OV, Barylyak LG, Zukow W. What Kerdoe's Vegetative Index really reflects? *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(12): 279-288.
5. Goryachkovskiy AM. *Clinical Biochemistry* [in Russian]. Odesa. Astroprint; 1998: 608.
6. Gozhenko AI. Functional-metabolic continuum [in Russian]. *J of NAMS of Ukraine*. 2016; 22 (1): 3-8.
7. Gozhenko AI, Korda MM, Popadynets' OO, Popovych IL. Entropy, Harmony, Synchronization and Their Neuro-Endocrine-Immune Correlates [in Ukrainian]. Odesa. Feniks; 2021: 232.
8. Gozhenko AI, Smaglyi SS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Functional relationships between parameters of uric acid exchange and immunity in female rats. *Actual problems of transport medicine*. 2019; 4 (54): 123–131.
9. Gozhenko AI, Smaglyi VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Relationships between parameters of uric acid exchange and immunity as well as microbiota in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(1): 165-175.
10. Gozhenko AI, Smaglyi VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Relationships between changes in uric acid parameters metabolism and parameters of immunity and microbiota in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(2): 212-222.
11. Gozhenko AI, Smaglyi VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Features of immune status in different states of uric acid metabolism in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(12): 167-180.
12. Gozhenko AI, Smaglyi VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Functional

relationships between parameters of uric acid exchange and immunity in female rats. In: Rehabilitation Medicine and Health-Resort Institutions Development. Proceedings of the 19th International Applied Research Conference (Kyiv, 11-12 December 2019). Edited by O. Gozhenko, W. Zukow. Toruń, Kyiv. 2019: 23-24.

13. Gozhenko AI, Smaglyi VS, Korda IV, Zukow W, Popovych IL. Cluster analysis of uric acid exchange parameters in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(11): 277-286.

14. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043-1065.

15. Hrytsak MV, Badiuk NS, Popovych DV, Zukow V. Mineral Waters “Myroslava” and “Khrystyna” [in Ukrainian]. Torun. UMK; 2022: 214.

16. Ivassivka SV, Popovych IL, Aksentiychuk BI, Flyunt IS. Physiological Activity of Uric Acid and its Role in the Mechanism of Action of Naftussya Water [in Ukrainian]. Kyiv. Computerpress; 2004: 163.

17. Kerdö I. An index for evaluation of vegetative tonus calculated from the data of blood circulation [in German: Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage]. *Acta Neurovegetativa (Wien)*. 1966; 29(2): 250-268.

18. Klecka WR. Discriminant Analysis [trans. from English in Russian] (Seventh Printing, 1986). In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moskva: Finansy i Statistika; 1989: 78-138.

19. Kuchma IL, Flyunt I-SS, Ruzhylo SV, Zukow W, Bilas VR, Popovych IL. Varieties of the state of exchange of nitrogenous metabolites (creatinine, urea, uric acid and bilirubin) and their immune accompaniment at rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(7): 228-238.

20. Kuchma IL, Gozhenko AI, Bilas VR, Huchko BY, Ponomarenko RB, Nahurna YV, Zukow W, Popovych IL. Relationships between parameters of nitrogenous metabolites and HRV in humans exposed to the factors of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(1): 253-268.

21. Kuchma IL, Gozhenko AI, Flyunt ISS, Ruzhylo SV, Kovalchuk GY, Zukow W, Popovych IL. Role of the neuroendocrine complex in immunotropic effects of nitrogenous metabolites in rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(3): 212-230.

22. Kuchma IL, Gozhenko AI, Flyunt ISS, Ruzhylo SV, Nahurna YV, Zukow W, Popovych IL. Role of the autonomic nervous system and lipoperoxidation in immunotropic effects of nitrogenous metabolites in patients with postradiation encephalopathy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(2): 145-155.

23. Kuchma IL, Gozhenko AI, Flyunt I-SS, Ruzhylo SV, Zukow W, Popovych IL. Immunotropic effects of nitrogenous metabolites in patients with chronic pyelonephritis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(6): 217-226.

24. Kuchma IL, Gozhenko AI, Ruzhylo SV, Kovalchuk GY, Nahurna YV, Zukow W, Popovych IL. Immunotropic effects of nitrogenous metabolites in healthy humans. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(5): 197-206.

25. Morelli M, Carta AR, Kachroo A, Schwarzschild A. Pathophysiological roles for purines: adenosine, caffeine and urate. *Prog Brain Res*. 2010; 183: 183-208.

26. Popovych IL. The concept of neuroendocrine-immune complex (Review) [in Russian]. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2009; 7(3): 9-18.

27. Popovych IL, Gozhenko AI, Bombushkar IS, Korda MM, Zukow W. Sexual dimorphism in relationships between of uricemia and some psycho-neuro-endocrine parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(5): 556-581.

28. Popovych IL, Gozhenko AI, Korda MM, Klishch IM, Popovych DV, Zukow W (editors). *Mineral Waters, Metabolism, Neuro-Endocrine-Immune Complex*. Odesa. Feniks; 2022: 252.

29. Popovych IL, Gozhenko AI, Kuchma IL, Zukow W, Bilas VR, Kovalchuk GY, Ivasivka AS. Immunotropic effects of so-called slag metabolites (creatinine, urea, uric acid and bilirubin) at rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(11): 320-336.

30. Popovych IL, Gozhenko AI, Zukow W, Polovynko IS. Variety of Immune Responses to Chronic Stress and their Neuro-Endocrine Accompaniment. *Scholars' Press*. Riga; 2020: 172.

31. Popovych IL, Kuchma IL, Ruzhylo SV, Zukow W, Gozhenko AI. Neuroendocrine-immune complex as the mirror of the state of exchange of nitrogenous metabolites at rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(8): 55-65.

32. Pousti A, Deemyad T, Malihi G. Mechanism of inhibitory effect of citalopram on isolated guinea-pig atria in relation to adenosine receptor. *Hum Psychopharmacol*. 2004; 19(5): 347-350.

33. Ruzhylo SV, Fihura OA, Zukow W, Popovych IL. Immediate neurotropic effects of Ukrainian phytocomposition. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(4): 415-427.

34. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017; 5: 258.

35. Smaglyi VS, Gozhenko AI, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Variants of uric acid metabolism and their immune and microbiota accompaniments in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction. *Actual problems of transport medicine*. 2020; 1(59): 114–125.

36. Smaglyi VS, Gozhenko AI, Badiuk NS, Popovych IL. Variants of uric acid metabolism and their immune and microbiota accompaniments in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction [in Ukrainian]. In: VIII National Congress of Pathophysiologicals of Ukraine “Pathological Physiology for health protection of Ukraine” (Odesa, 13-15 May 2020). Odesa; 2020: 314-315.

Робота надійшла в редакцію 29.04.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.14-007.66:618.177:618.145:577.175.6

DOI <https://zenodo.org/record/6984221>

¹О. А. Євсєєва, ¹І. З. Гладчук, ¹О. М. Носенко, ²Л. Г. Роша

ЗМІНИ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ СТАТЕВИХ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ЕНДОМЕТРІЇ ЯК ОДИН З ВАЖЛИВИХ ФАКТОРІВ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТОК З СУБСЕПТАТНОЮ ТА СЕПТАТНОЮ МАТКОЮ

¹Одеський національний медичний університет

²ТОВ «Експертний патологоанатомічний центр», м. Одеса

Євсєєва Оксана Анатольєвна ORCID 0000-0001-9457-0028

Гладчук Ігорь Зиновьевич ORCID: 0000-0003-2926-4125

Носенко Елена Николаевна ORCID: 0000-0002-7089-2476

Роша Лариса Григорьевна ORCID: 0000-0002-1027-1467

Summary. Evseeva E. A., Gladchuk I. Z., Nosenko O. M., Roshal L. G. **CHANGES IN THE EXPRESSION OF SEX STEROID HORMONES RECEPTORS IN THE ENDOMETRIUM AS ONE OF THE IMPORTANT FACTORS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH SUBSEPTATE AND SEPTATE UTERUS.** – *The Odessa National Medical University; e-mail: nosenko.olena@gmail.com*. **The aim** of the work was to evaluate the expression of progesterone receptors (RP) and estrogen- α (ER α) in the endometrium of women with a uterine septum. **Material and methods.** Under observation were 64 women of reproductive age with a septum in the uterus, who underwent hysteroscopic metroplasty and biopsy of the endometrium of the lateral wall of the uterus.

As a morphological control, 10 tissue samples of the uterine fundus were taken from women who underwent hysterectomy for cervical cancer. Expression of RE α and RP was studied in the obtained tissue samples by the avidin-streptavidin-peroxidase method using mouse monoclonal antibodies. For a comprehensive assessment of receptor expression, the immunoreactive staining index (IRS) was calculated. **Results.** The level of immunopositively stained receptors for sex steroid hormones in the septum and lateral wall of the uterus of women with septate and subseptate uterus varied from traces to a high amount and was characterized by different intensity of immunostaining, but cases with moderate and increased expression of receptors predominated. The percentage of RE α in the glands of the endometrium of the uterine septum exceeded the same indicator in the lateral wall of the uterus by 1.77 times ($p < 0.01$), RP - by 1.49 times ($p < 0.01$). The proportion of RE α and RP in the stroma of the endometrium of the septum and the lateral wall did not differ significantly. IRS RE α in the glands of the endometrium of the uterine septum was 1.86 times greater than that in the lateral wall of the uterus ($p < 0.01$), IRS RP - 1.49 times ($p < 0.01$), and in the stroma - respectively 1.15 times ($p < 0.01$) and 1.16 times ($p < 0.01$). The number of sex steroid receptors, IRS RE α and IRS RP in the endometrial glands, IRS RE α in the endometrial stroma of patients with uterine septum were higher than those in the control group, but RP expression in the stroma of the lateral wall and uterine septum was reduced. Accordingly, the ratio of IRS RP/RE α in the stroma of the endometrium of women with a uterine septum in the endometrium of the lateral wall of the uterus was 1.16 times less ($p < 0.01$) and the septum itself was 1.21 times less ($p < 0.01$). **Conclusions.** In addition to the disturbed anatomy of the cavity in the presence of a septum in the uterus, the altered expression of sex steroid hormone receptors both in the endometrium covering the septum itself and in the endometrium of the lateral walls of the uterus plays a role in the formation of fertility disorders. Changes in the receptor status are individual and need to be diagnosed during personalized treatment of infertility, miscarriage and preconception preparation in women with septate and subseptate uterus.

Key words: septate uterus, subseptate uterus, reproductive disorders, immunohistochemistry, endometrium, progesterone receptors, estrogen- α receptors.

Реферат. Євсєєва О. А., Гладчук І. З., Носенко О. М., Роша Л. Г. **ЗМІНИ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ СТАТЕВИХ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ЕНДОМЕТРІЇ ЯК ОДИН З ВАЖЛИВИХ ФАКТОРІВ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТОК З СУБСЕПТАТНОЮ ТА СЕПТАТНОЮ МАТКОЮ.** Метою роботи стала оцінка експресії рецепторів прогестерону (РП) і естрогенів- α (РЕ α) в ендометрії жінок з наявністю перегородки в матці. **Матеріал та методи.** Під спостереженням знаходилося 64 жінки репродуктивного віку з перегородкою у матці, яким була проведена гістерорезектоскопічна метропластика та біопсія ендометрія бічної стінки матки. У якості морфологічного контролю були взяті 10 зразків тканини дна матки від жінок, які перенесли гістеректомію з приводу раку шийки матки. У отриманих зразках тканин вивчали експресію РЕ α та РП авідин-стрептавідин-пероксидазним методом з використанням мишиних моноклональних антитіл. Для комплексної оцінки експресії рецепторів розраховували індекс імунореактивного забарвлення IRS. **Результати.** Рівень імунопозитивно забарвлених рецепторів до статевих стероїдних гормонів у перегородці та бічній стінки матки жінок з септатною і субсептатною маткою варював від слідів до високої кількості і характеризувався різною інтенсивністю імунозабарвлення, але переважали випадки з помірною та підвищеною експресією рецепторів до статевих стероїдів. Відсоток РЕ α в залозах ендометрія перегородки матки перевищував аналогічний показник в бічній стінці матки у 1,77 раза ($p < 0,01$), до РП – у 1,49 раза ($p < 0,01$). Питома вага РЕ α і РП у стромі ендометрія перегородки та бічної стінки вірогідно не відрізнялась. IRS РЕ α в залозах ендометрія перегородки матки був більший за такий в бічній стінці матки у 1,86 раза ($p < 0,01$), до РП – у 1,49 раза ($p < 0,01$), а у стромі – відповідно у 1,15 раза ($p < 0,01$) і у 1,16 раза ($p < 0,01$). Чисельність рецепторів до статевих стероїдів, IRS РЕ α і РП у залозах ендометрія, IRS РЕ α у стромі ендометрія пацієнток з перегородкою матки були більшими за аналогічні показники у осіб контрольної групи, але експресія РП у стромі бічної стінки та перегородки матки була зниженою. Відповідно співвідношення IRS РП/РЕ α у стромі ендометрія жінок з перегородкою матки в ендометрії бічної стінки матки було меншим в

1,16 раза ($p < 0,01$) і самої перегородки – в 1,21 раза ($p < 0,01$). **Висновки.** Окрім порушеної анатомії порожнини при наявності перегородки в матці у формуванні порушень фертильності грає роль змінена експресія рецепторів статевих стероїдних гормонів як в ендометрії, що вкриває саму перегородку, так і в ендометрії бічних стінок матки. Зміни рецепторного статусу індивідуальні і потребують діагностики при проведенні персоніфікованого лікування безпліддя, невиношування вагітності та прегравідарної підготовки у жінок з септатною та субсептатною маткою.

Ключові слова: септатна матка, субсептатна матка, репродуктивні порушення, імуногістохімія, ендометрій, рецептори прогестерону, рецептори естрогенів- α .

Реферат. Е. А. Евсеєва, И. З. Гладчук, Е. Н. Носенко, Л. Г. Роша. **ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ЭНДОМЕТРИИ КАК ОДИН ИЗ ВАЖНЫХ ФАКТОРОВ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С СУБСЕПТАТНОЙ И СЕПТАТНОЙ МАТКОЙ.** **Целью** работы явилась оценка экспрессии рецепторов прогестерона (РП) и эстрогенов- α (РЭ α) в эндометрии женщин с наличием перегородки в матке. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 64 женщины репродуктивного возраста с перегородкой в матке, которым была проведена гистерорезектоскопическая метропластика и биопсия эндометрия боковой стенки матки. В качестве морфологического контроля были взяты 10 образцов ткани дна матки от женщин, перенёвших гистерэктомию по поводу рака шейки матки. В полученных образцах тканей изучали экспрессию РЭ α и РП авидин-стрептавидин-пероксидазным методом с использованием мышиных моноклональных антител. Для комплексной оценки экспрессии рецепторов рассчитывали индекс иммунореактивного окрашивания IRS. **Результаты.** Уровень иммуноположительно окрашенных рецепторов к половым стероидным гормонам в перегородке и боковой стенке матки женщин с септатной и субсептатной маткой варьировал от следов до высокого количества и характеризовался разной интенсивностью иммуноокрашивания, но преобладали случаи с умеренной и повышенной экспрессией рецепторов. Процент РЭ α в железах эндометрия перегородки матки превышал аналогичный показатель в боковой стенке матки в 1,77 раза ($p < 0,01$), РП – в 1,49 раза ($p < 0,01$). Удельный вес РЭ α и РП в строме эндометрия перегородки и боковой стенки достоверно не отличался. IRS РЭ α в железах эндометрия перегородки матки был больше такового в боковой стенке матки в 1,86 раза ($p < 0,01$), IRS РП – в 1,49 раза ($p < 0,01$), а в строме – соответственно в 1,15 раза ($p < 0,01$) и в 1,16 раза ($p < 0,01$). Численность рецепторов к половым стероидам, IRS РЭ α и IRS РП в железах эндометрия, IRS РЭ α в строме эндометрия пациенток с перегородкой матки были больше аналогичных показателей у лиц контрольной группы, но экспрессия РП в строме боковой стенки и перегородки матки была сниженной. Соответственно соотношение IRS РП/ РЭ α в строме эндометрия женщин с перегородкой матки в эндометрии боковой стенки матки было меньше в 1,16 раза ($p < 0,01$) и самой перегородки – в 1,21 раза ($p < 0,01$). **Выводы.** Кроме нарушенной анатомии полости при наличии перегородки в матке в формировании нарушений фертильности играет роль изменённая экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов как в эндометрии, покрывающей саму перегородку, так и в эндометрии боковых стенок матки. Изменения рецепторного статуса индивидуальны и нуждаются в диагностике при проведении персонифицированного лечения бесплодия, невынашивании беременности и прегравидарной подготовки у женщин с септатной и субсептатной маткой.

Ключевые слова: септатная матка, субсептатная матка, репродуктивные нарушения, иммуногістохімія, ендометрій, рецептори прогестерона, рецептори естрогенів- α .

Відповідно до керівництва Німецького товариство акушерства та гінекології (DGGG), Австрійського товариства акушерства та гінекології (OEGGG) та Швейцарського товариства акушерства та гінекології (SGGG) (рівень S2k, реєстраційний номер AWMF 015/05, травень 2019 р.) матка з наявністю неповної перегородки класифікується як субсептатна матка, повної перегородки – як септатна [4]. Обидва пороки матки формуються при порушенні завершення злиття мюллерових проток, при якому резорбція сагітальної перегородки або не відбувається, або є лише частковою.

Субсептатна матка (за класифікацією вад розвитку, пов'язаних з придатками шийки матки і піхви (VCUAM) [17], – U1b; за консенсусом Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE) / Європейського товариства гінекологічної ендоскопії (ESGE) [15], – клас U2) визначається як зовні майже нормальної форми, часто дещо ширша матка із сагітальною перегородкою, яка не створює поділу по всій довжині порожнини матки, проте перегородка довша, ніж заглиблення при дугоподібній матці і коротша, ніж перегородка при септатній матці.

Септатна матка (VCUAM – U1c; ESHRE/ESGE – клас U2) використовується для опису матки, у якій перегородка відокремлює понад половини порожнини матки, часто сягає шийки матки.

Субсептатна та септатна матка негативно впливають на фертильність через збільшення частоти ранніх та пізніх викиднів. Це посилюється вищим числом випадків неправильного передлежання та вищими показниками затримки зростання плода, мертвородження та дистоції [4]. Виникає питання, чи тільки структурно аномальна порожнина матки є єдиним чинником порушення фертильності при наявності матки з перегородкою.

Як звісно, нормальна імплантація ембріона та плацентація лежать в основі фізіологічного перебігу вагітності. Імплантація гарного за якістю ембріона може відбутися за умов наявності сприйнятливих ендометрія [2, 7, 9, 10, 18]. Рецептивність ендометрія відноситься до фізіологічного стану, при якому ендометрій забезпечує найкраще середовище для локалізації ембріона, адгезії, інвазії та імплантації, росту та розвитку ембріона до плацентації [8, 10, 12]. Рецептивність ендометрія залежить від багатьох факторів, у тому числі й від експресії рецепторів стероїдних гормонів [12]. Сигнальні шляхи, чутливі до прогестерону (P_4) та естрадіолу (E_2), необхідні для успішної вагітності на ранніх термінах, в основному індукуються спорідненими з ними ядерними рецепторами, рецепторами прогестерону (РПА і РПБ) та рецепторами естрогенів ($PE\alpha$ та $PE\beta$) відповідно, і регулюються епітеліальним та стромальним компартмент-специфічним чином в ендометрії [5, 17, 19]. Коли жорстко регульований баланс епітеліально-стромальної передачі сигналів P_4 та E_2 втрачається, виникає схильність до резистентності до P_4 та домінування E_2 , що може призвести до захворювань матки [1, 11], порушення гомеостазу ендометрія та порушень жіночої фертильності.

Порушення регуляції передачі сигналів стероїдних гормонів поширене при багатьох патологіях матки, таких як ендометріоз, безпліддя, рак ендометрія, лейоміома матки [10, 14]. Мало вивченим питанням є оцінка рецепторного статусу ендометрія до статевих стероїдів при наявності перегородки в матці.

Мета роботи – оцінити експресію рецепторів прогестерону і естрогенів- α в ендометрії жінок з наявністю перегородки в матці.

Матеріал і методи

Під спостереженням знаходилося 64 жінки репродуктивного віку групи I з перегородкою у матці, яким була проведена гістерорезектоскопічна метропластика за стандартними методиками біопсія ендометрія бічної стінки матки. Перегородка в матці у 53 (82,81 %) жінок групи I була неповною (клас U1b) і у 11 (17,19 %) повною (клас U1c).

У якості морфологічного контролю були взяті 10 зразків тканини дна матки від жінок групи K, які перенесли гістеректомію з приводу раку шийки матки. Серед прооперованих пацієнток групи K у 4 випадках за даними гістологічного дослідження була передінвазивна карцинома шийки матки (Tis), у 5 жінок – стадія T1, у 1 особи – стадія T2a. Клінічна стадія раку шийки матки була виставлена за класифікацією TNM.

Усі пацієнтки дали інформовану письмову згоду. Дослідження було схвалено комісією з біоетики Одеського національного медичного університету.

Зразки видалених тканин фіксували в 10%-вому забуференому формаліні і заливали в парафін, виготовляли зрізи товщиною 4 мкм, які розміщували на предметні скельця. Вивчення рецепторів стероїдних гормонів в залозах і стромі ендометрія проводили імуногістохімічним (ІГХ) методом з використанням мишиних моноклональних антитіл до рецепторів естрогенів- α (клон 1D5, DAKO, Данія), P_4 (клон 16&SAN27, Novocastra, Великобританія). Для візуалізації гістологічної структури зрізів імуногістохімічні

препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра та вміщували в канадський бальзам.

Для оцінки експресії рецепторів естрогенів- α та рецепторів P_4 в ендометрії розраховували індекс імунореактивного забарвлення за формулою $IRS = SI \times PP$, де IRS – індекс імунореактивного забарвлення, SI – оптична інтенсивність фарбування, PP – відсоток позитивно пофарбованих ядер.

Мікроскопію препаратів і усі морфометричні дослідження проводили за допомогою цифрової камери Leica ICC50E (Leica Microsystems, Швейцарія) з програмним забезпеченням Leica LAS Core.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм «Microsoft Excel 2020» (Microsoft Corporation, USA). Проводили оцінку середнього арифметичного (M), похибки стандартного відхилення ($\pm SE$). Для біноміальних ознак визначали абсолютну частоту (n), відносну частоту (%). Для множинних міжгрупових порівнянь використовували критерій χ^2 Пірсона з врахуванням ступеня свободи (df). Критичного значення рівня значущості для перевірки нульових гіпотез набувало $p < 0,05$.

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету, дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, усіма жінками було надано та підписано поінформовану згоду на участь в обстеженні та обробку персональних даних.

Результати та їх обговорення

Середній вік пацієток групи I склав $30,50 \pm 0,21$ років проти $30,30 \pm 0,90$ років у контрольній групі, $p > 0,05$. Індекс маси тіла у обстежених групи I дорівнював $21,36 \pm 0,41$ проти $21,83 \pm 0,44$ kg/m^2 у групі K ($p > 0,05$).

У жінок з перегородкою в матці безпліддя спостерігалось у 30 (46,88 %) випадках, тривалість його у середньому дорівнювала ($6,33 \pm 0,30$) років. У 15 (50,00 %) жінок воно було первинним і у 15 (50,00 %) – вторинним. Вагітності в анамнезі мали 49 (76,56 %) пацієток з перегородкою в матці і усі жінки групи контролю ($p > 0,05$). Викидні в анамнезі пацієток групи I були зареєстровані у 43 (67,19 %) жінок ($p < 0,01$) і рецидивуючі втрати вагітності – у 34 (53,13 %) осіб ($p < 0,01$), тоді як у групі K таких результатів вагітностей не спостерігали. Кількість попередніх вагітностей у пацієток групи I порівняно з групою K дорівнювала $1,53 \pm 0,15$ проти $2,30 \pm 0,27$ ($p < 0,02$), пологів – $0,13 \pm 0,04$ проти $1,80 \pm 0,11$ ($p < 0,01$), абортів – $0,25 \pm 0,07$ проти $0,46 \pm 0,13$ ($p > 0,05$).

Імуногістохімічний аналіз кількості рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії у пацієток контрольної групи показав переважання їх експресії в стромі порівняно із залозами: $PE\alpha$ – у 3,96 рази ($51,06 \pm 6,09$ % проти $12,91 \pm 1,25$ %, $p < 0,01$) і PP – у 3,18 рази ($77,87 \pm 0,99$ % проти $24,46 \pm 0,88$ %, $p < 0,01$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Відсоток позитивно забарвлених клітин МАТ до рецепторів стероїдних гормонів, $M \pm SE$

Група	Місце забору ендометрія	Залози		Строма	
		$PE\alpha$	PP	$PE\alpha$	PP
I, n=64	Бічна стінка	$45,05 \pm 2,41^{k,p}$	$54,55 \pm 3,12^{k,p}$	$55,43 \pm 1,85$	$97,22 \pm 3,26^k$
	Перегородка	$79,87 \pm 1,45^{k,b}$	$81,36 \pm 2,28^{k,b}$	$63,81 \pm 1,88$	$93,26 \pm 1,66^k$
K, n=10		$12,91 \pm 1,25$	$24,46 \pm 0,88$	$51,06 \pm 6,09$	$77,87 \pm 0,99$

Примітка. $^k, ^b, ^p$ – статистично значуща різниця з показниками групи K, бічної стінки матки, перегородки матки ($p < 0,01$).

Відповідно $IRS PE\alpha$ в стромі ендометрія пацієток групи K був більший у 4,48 рази ($63,43 \pm 2,79$ ум.од. проти $14,16 \pm 0,52$ ум.од., $p < 0,01$) і PP – у 6,37 рази ($155,74 \pm 1,98$ ум.од. проти $24,46 \pm 0,88$ ум.од., $p < 0,01$) (табл. 2).

Рівень імунопозитивно забарвлених рецепторів до стероїдних гормонів у перегородці та бічній стінки матки жінок з септатною і субсептатною маткою варіював від слідів до високої кількості і характеризувався різною інтенсивністю імунозабарвлення (рис. 1), але переважали випадки з помірною та підвищеною експресією рецепторів до статевих стероїдів (рис. 2).

Таблиця 2 – IRS рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії, $M \pm SE$, в ум.од.

Група	Місце забору ендометрія	Залози		Строма	
		PE α	PP	PE α	PP
I, n=64	Бічна стінка	57,25 \pm 4,62 ^{к,п}	76,91 \pm 6,83 ^{к,п}	65,06 \pm 3,23 ^{к,п}	121,74 \pm 4,89 ^{к,п}
	Перегородка	106,30 \pm 6,75 ^{к,б}	116,36 \pm 7,15 ^{к,б}	74,91 \pm 3,23 ^{к,б}	140,97 \pm 6,28 ^{к,б}
K, n=10		14,16 \pm 0,52	24,46 \pm 0,88	63,43 \pm 2,79	155,74 \pm 1,98

Примітка. ^{к, б, п} – статистично значуща різниця з показниками групи K, бічної стінки матки, перегородки матки ($p < 0,01$).

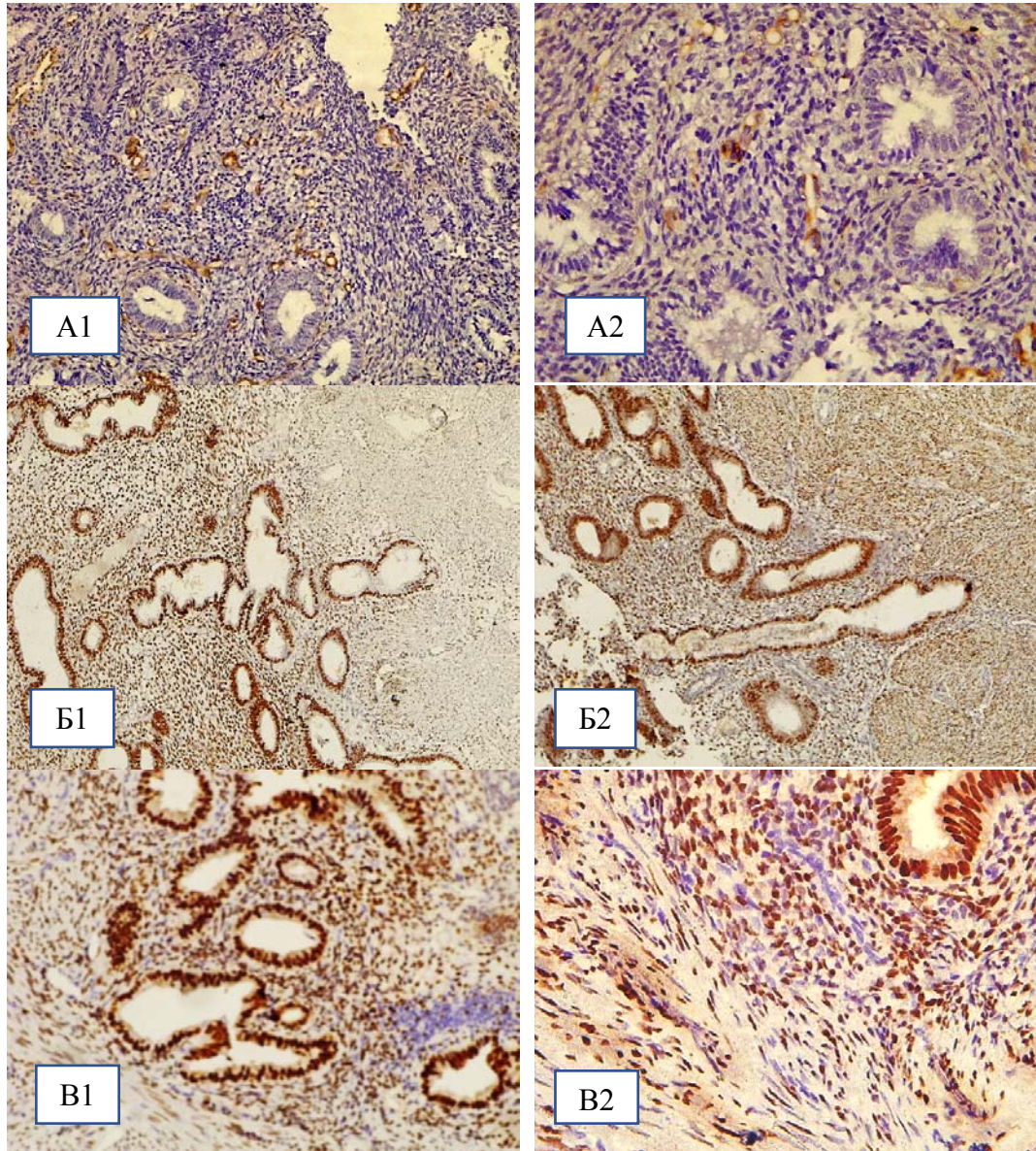


Рис.1. Різний ступень експресії PE α і PP в ендометрії, що вкриває маткову перегородку, в день передбачуваного вікна імплантації: відповідно сліди – A1 і A2, помірний – B1 і B2, високий – B1 і B2.

ІГХ-зabarвлення МАТ до PE- α та PP.
36.: $\times 100$ (A1, B1, B2), $\times 200$ (A2, B1), $\times 400$ (B2).

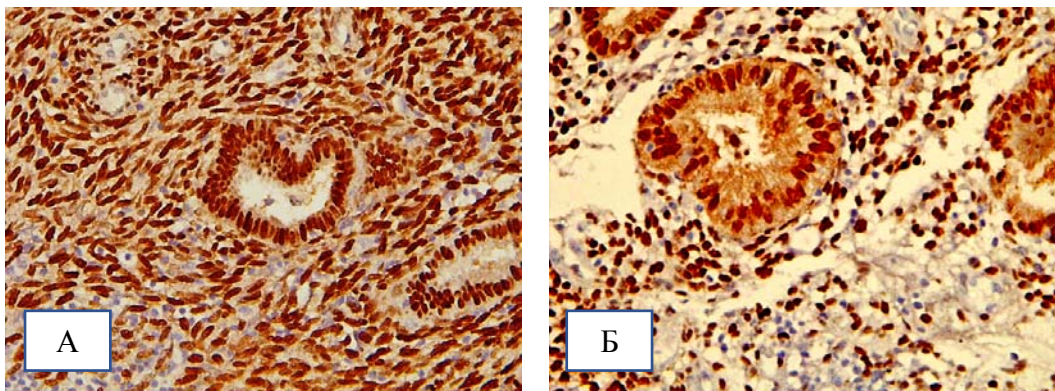


Рис.2 Підвищена експресії PEα (А) і РР (Б) в ендометрії, що вкриває маткову перегородку, в день передбачуваного вікна імплантації.
ІГХ-зabarвлення МАТ до PE-α та РР. Зб.: ×400.

Відсоток позитивно забарвлених клітин МАТ до PEα в залозах ендометрія перегородки матки статистично значимо перевищував аналогічний в бічній стінці матки у 1,77 раза ($79,87 \pm 1,45$ % проти $45,05 \pm 2,41$ %, $p < 0,01$), до РР – у 1,49 раза ($81,36 \pm 2,28$ % проти $54,55 \pm 3,12$ %, $p < 0,01$). Питома вага PEα і РР у стромі ендометрія перегородки та бічної стінки вірогідно не відрізнялась ($63,81 \pm 1,88$ % проти $55,43 \pm 1,85$ % і $97,22 \pm 3,26$ % проти $93,26 \pm 1,66$ %). Слід вказати, що чисельність рецепторів до стероїдних гормонів у ендометрії перегородки та бічної стінки матки перевищувала чисельність рецепторів до стероїдних гормонів у ендометрії пацієнток контрольної групи (див. табл. 1).

Інтенсивність імунозabarвлення стероїдних рецепторів в ендометрії жінок з субсептатною та септатною маткою була більш високою, ніж в контролі, про що свідчать показники IRS (див. табл. 2). При цьому IRS PEα в залозах ендометрія перегородки матки був більший за такий в бічній стінці матки у 1,86 раза ($106,30 \pm 6,75$ ум. од. проти $57,25 \pm 4,62$ ум.од., $p < 0,01$), до РР – у 1,49 раза ($116,36 \pm 7,15$ ум. од. проти $76,91 \pm 6,83$ ум.од., $p < 0,01$), а у стромі – відповідно у 1,15 раза ($74,91 \pm 3,23$ ум. од. проти $65,06 \pm 3,23$ ум. од., $p < 0,01$) і у 1,16 раза ($140,97 \pm 6,28$ ум. од. проти $121,74 \pm 4,89$ ум. од., $p < 0,01$). IRS PEα і РР у залозах ендометрія, IRS PEα у стромі ендометрія пацієнток групи I був більший за аналогічний показник у осіб контрольної групи як у перегородці, так і у бічній стінці матки, тоді як експресія РР у стромі ендометрія бічної стінки та перегородки матки була зниженою (див. табл. 2).

Як звісно, співвідношення РР/PEα в стромі ендометрія під час вікна імплантації в нормі варіює від 2 до 4, що необхідно для успішної імплантації та плацентації. У проведеному дослідженні співвідношення IRS РР/PEα у стромі ендометрія жінок групи K було $2,51 \pm 0,14$, тоді як у групі I в ендометрії бічної стінки матки було $2,16 \pm 0,13$ ($p < 0,01$) і перегородки – $2,08 \pm 0,12$ ($p < 0,01$).

Як можна пояснити отримані дані? Проведене дослідження показує, що при субсептатній та септатній матці окрім анатомічних аномалій її порожнини спостерігаються молекулярно-генетичні зміни рецепторного статусу ендометрія. У незначній кількості випадків відмічався дефіцит секреції PEα і РР. За результатами досліджень на мишах встановлено, що дефіцит РР веде до плейотропних репродуктивних аномалій [16]. Дефіцит різновиду РР А призводить до тяжкої маткової дисфункції та порушення овуляції, імплантації ембріона та децидуалізації [16]. У більшості випадків у проведеному дослідженні спостерігалася підвищена експресія PE в залозах і стромі ендометрія. Ефекти естрогенів на ендометрій суворо регулюються. Продемонстровано, що нижчі рівні естрогену, як правило, підтримують сприйнятливості матки; проте більш високі концентрації закривають тимчасове вікно імплантації, хоча точний механізм не зовсім зрозумілий [13]. Коли експресія PEα збільшується, в ендометрії знижується експресія інтегрину-β3. Тим часом, інтегрин може опосередковувати двонаправлене розпізнавання, адгезію та імплантацію бластоцисти у ендометрій. Отже, підвищення експресії експресія

PE α та зниження експресії інтегрину- $\beta 3$ викликає дисфункцію материнського розпізнавання та адгезії бластоцисти, що є одним із важливих факторів порушення рецептивності ендометрія і репродуктивних порушень [6]. У період імплантації як дефіцит, так і аномально висока експресія РП свідчить за резистентність до ендогенного Р₄ [3] і може призвести до виникнення несприятливих репродуктивних наслідків, таких як безпліддя та невиношування вагітності. Важливим фактором репродуктивних порушень при септатній і субсептатній матці можна вважати порушення співвідношення експресії РП/PE α в стромі ендометрія перегородки та бічних стінок матки в період передбачуваного вікна імплантації.

Висновки

Окрім порушеної анатомії порожнини при наявності перегородки в матці у формуванні порушень фертильності при цій ваді розвитку грає роль змінена експресія рецепторів стероїдних гормонів як в ендометрії, що вкриває саму перегородку, так і в ендометрії бічних стінок матки. Зміни рецепторного статусу індивідуальні і потребують діагностики при проведенні персоналізованого лікування безпліддя, невиношування вагітності та прегравідарній підготовці.

Література / References:

1. Al-Sabbagh M. Mechanisms of endometrial progesterone resistance / Al-Sabbagh M., Lam E.W., Brosens J.J. // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 358(2). – P. 208-215.
2. Cha J. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy / Cha J., Sun X., Dey S.K. // *Nat. Med.* – 2012. – Vol.18(12). – P.1754-67.
3. DeMayo F.J. 90 YEARS OF PROGESTERONE: New insights into progesterone receptor signaling in the endometrium required for embryo implantation / DeMayo F.J., Lydon J.P. // *J. Mol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 65(1). – P.1-14.
4. Diagnosis and Therapy of Female Genital Malformations (Part 2). Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/052, May 2019) / Oppelt P., Binder H., Birraux J., et al. // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* –2021. – Vol. 81(12). – P. 1329-1347.
5. Epithelial-stromal interaction and progesterone receptors in the mouse uterus / Rubel C.A., Jeong J.W., Tsai S.Y., et al. // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28. – P. 27–35.
6. Expression of GPR30, ER α and ER β in endometrium during window of implantation in patients with polycystic ovary syndrome: a pilot study / Wang A., Ji L., Shang W., et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 27(4). – P. 251-255.
7. Hantak A.M. Role of uterine stromal-epithelial crosstalk in embryo implantation / Hantak A.M., Bagchi I.C., Bagchi M.K. // *Int. J. Dev. Biol.* –2014. – Vol. 58(2-4). – P. 139-46.
8. Lessey B.A. What exactly is endometrial receptivity? / Lessey B.A., Young S.L. // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol.111(4). – P. 611-617.
9. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates / Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(6). – P. 1973.
10. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? / Marquardt R.M., Kim T.H., Shin J.H., Jeong J.W. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20(15). – P. 3822.
11. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions / Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2017. – Vol. 96(6). – P. 623-632.
12. Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review / Bai X., Zheng L., Li D., Xu Y. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 19(1). – P. 122.
13. Robertshaw I. Mechanisms of uterine estrogen signaling during early pregnancy in mice: an update / Robertshaw I., Bian F., Das S.K. // *J. Mol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 56(3). – P.127-138.
14. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology / Patel B., Elguero S., Thakore S., et al. // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21(2). – P. 155-173.

15. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies / Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A., et al. // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28(8). – P. 2032-2044.
16. The high concentration of progesterone is harmful for endometrial receptivity and decidualization / Liang Y.X., Liu L., Jin Z.Y., et al. // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8(1). – P.712.
17. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations / Oppelt P., Renner S.P., Brucker S., et al. // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84(5). – P. 1493-1497.
18. Vasquez Y.M. Role of nuclear receptors in blastocyst implantation / Vasquez Y.M., DeMayo F.J. // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 724-735.
19. Wang X. Hormone dependent uterine epithelial-stromal communication for pregnancy support / Wang X., Wu S.P., DeMayo F.J. // *Placenta.* – 2017. – Vol. 60 (Suppl 1). – P. 20-26.

Робота надійшла в редакцію 25.04.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.833-006.38.03-053.3

DOI <https://zenodo.org/record/6984223>

*O. O. Tolstikova¹, S. F. Aharkov², A. A. Vlasov², A. G. Kyrychenko², T. K. Mavropulo¹,
S. V. Abramov², V. M. Khomiakov², V. V. Ogorenko¹, N. V. Tomach³*

NEUROFIBROMATOSIS (RECLINGHAUSEN DISEASE) IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND CASE OF NEUROFIBROMATOSIS IN A CHILD WITH DIABETES MELLITUS

¹Dnipro State Medical University, Ukraine;

²Dnipro Medical Institute of Traditional and Nontraditional Medicine, Ukraine;

³Municipal non-profit enterprise "City Hospital No. 2", Zaporozhye, Ukraine

Alla Kyrychenko <https://orcid.org/0000-0001-5095-8805>

Viktoriia Ogorenko <https://orcid.org/0000-0003-0549-4292>

Summary. Tolstikova O. O., Aharkov S. F., Vlasov A. A., Kyrychenko A. G., Mavropulo T. K., Abramov S. V., Khomiakov V. M., Ogorenko V. V., Tomach N. V. **NEUROFIBROMATOSIS (RECLINGHAUSEN DISEASE) IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND CASE OF NEUROFIBROMATOSIS IN A CHILD WITH DIABETES MELLITUS.** **The aim.** The article describes the main clinical symptoms and diagnosis of neurofibromatosis in children. **Methods.** Modern diagnostic criteria of the main types of neurofibromatosis in children depending on age are presented. Differential diagnosis of neurofibromatosis in children is described. **Result.** Modern approaches to the management of children with neurofibromatosis are provided. A clinical case of neurofibromatosis type 1 in a ten-year-old boy in combination with type 1 diabetes mellitus is presented. The described clinical case demonstrates a rare combination of neurofibromatosis and diabetes mellitus in a child and is of interest in terms of the possible non-immune mechanism of diabetes mellitus in a patient with neurofibromatosis.

© Tolstikova O.O., Aharkov S.F., Vlasov A.A., Kyrychenko A. G., Mavropulo T. K., Abramov S. V., Khomiakov V. M., Ogorenko V. V., Tomach N. V.

Conclusions. The combination of neurofibromatosis with diabetes is a rare pathology that requires careful attention to the management of such patients.

Key words: neurofibromatosis, Recklinghausen disease, diabetes mellitus type 1, children.

Реферат. Толстікова О. О., Агарков С. Ф., Власов О. О., Кириченко А. Г., Мавропуло Т. К., Абрамов С. В., Хом'яков В. М., Огоренко В. В., Томах Н. В.. **НЕЙРОФІБРОМАТОЗ (ХВОРОБА РЕКЛІНГАУЗЕНА) У ДІТЕЙ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВИПАДОК НЕЙРОФІБРОМАТОЗУ ДИТИНИ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ.** **Мета.** Описати основні клінічні симптоми та діагностику нейрофіброматозу у дітей. **Матеріали та методи.** Наведено сучасні діагностичні критерії основних видів нейрофіброматозу у дітей залежно від віку. Описано диференційну діагностику нейрофіброматозу у дітей. Запропоновано сучасні підходи до ведення дітей з нейрофіброматозом. **Результати.** Представлено клінічний випадок нейрофіброматозу 1 типу у десятирічного хлопчика в поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. Описаний клінічний випадок демонструє рідкісне поєднання нейрофіброматозу та цукрового діабету у дитини та має інтерес з точки зору можливого неімунного механізму розвитку цукрового діабету у хворого на нейрофіброматоз. **Висновок.** Поєднання нейрофіброматозу з цукровим діабетом є рідкісною патологією, що вимагає пильної уваги до ведення таких пацієнтів.

Ключові слова: нейрофіброматоз, хвороба Реклінгаузена, цукровий діабет 1 типу, діти.

Реферат. Толстикова Е. А., Агарков С. Ф., Власов А. А., Кириченко А. Г., Мавропуло Т. К., Абрамов С. В., Хомяков В. Н., Огоренко В. В., Томах Н. В. **НЕЙРОФИБРОМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ РЕКЛИНГАУЗЕНА) У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАЙ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА У РЕБЕНКА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.** – *Государственный медицинский университет, Днепр; Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины, э - почта: grial2401@gmail.com.* **Цель.** Описать основные клинические симптомы и диагностику нейрофиброматоза у детей. **Материалы и методы.** Представлены современные критерии диагностики основных типов нейрофиброматоза у детей в зависимости от возраста. Описана дифференциальная диагностика нейрофиброматоза у детей. **Результаты.** Приведены современные подходы к ведению детей с нейрофиброматозом. Представлен клинический случай нейрофиброматоза 1 типа у мальчика 10 лет в сочетании с сахарным диабетом 1 типа. Описанный клинический случай демонстрирует редкое сочетание нейрофиброматоза и сахарного диабета у ребенка и представляет интерес с точки зрения возможного неиммунного механизма сахарного диабета у пациента с нейрофиброматозом. **Выводы.** Сочетание нейрофиброматоза с сахарным диабетом - редкая патология, требующая особого внимания к ведению таких пациентов.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, болезнь Реклингхаузена, сахарный диабет 1 типа, дети.

Background. Neurofibromatosis is an autosomal dominant, multi-system, neurocutaneous disorder, manifested with Café-au-lait spots and neurofibromas. In our study, we present a clinical case of ten-year-old boy with several café-au-lait spots mostly in his trunk and in lower limbs. neurofibromatosis type 1.

Neurofibromatosis is not a rare disease that debuts in childhood and can lead to the formation of benign, rarely malignant tumors. Timely diagnosis of this disease in some cases presents some difficulties due to the lack of awareness of physicians about the clinical manifestations of the disease, especially in children. Timely diagnosis and adequate management of patients helps to improve the condition and quality of life of the patients. This is due to the urgency of covering this problem.

Introduction. Neurofibromatosis (NF) or Recklinghausen's disease is an inherited disease that affects the skin. The presence of pigment and tumor-like spots is a characteristic feature of this pathology. In addition to skin manifestations, the pathological process is often localized in the

nervous system, possible damage to internal organs, as well as changes in the skeletal system and eyes. Recklinghausen first described NF1 type (NF1) in 1882, but due to the different views, formal diagnostic criteria were established only in 1987 and updated in 1997 in the Consensus of the National Institutes of Health (USA) [1, 3, 10]. NF belongs to the group of phacomatosis. Frequency of the disease – one case per 2500 – 3000 newborns [2, 4, 12].

Etiology and pathogenesis. NF is a hereditary pathology or is the result of a mutation. Inheritance of a pathological gene occurs by autosomal dominant type. The gene is mapped in chromosome 17q11.2. Males are more often ill, girls about 2 times less often [7, 8, 14, 38]. A genetic mutation leads to changes in Schwann cells, fibroblasts and melanocytes. The defect of the latter contributes to the violation of pigment metabolism. If only one copy of defective DNA is inherited, the disease will still develop. The severity of the course of disease depends on the level of gene expression. The "trigger" mechanism of the disease is neurogenic. At the same time, the presence of endocrine disorders is important [9, 11, 16, 35]. Dysontogenetic mechanisms play a significant role. At NF at one of parents the risk at the child makes approximately 50 %. If both parents are ill, the pathology is found in 70 children out of 100 [3, 8, 10, 23, 44]. The pathogenesis is the appearance of benign formations in the tissues of many organs, increasing the number of pigment cells and the growth of fibroblasts, which are concentrated around the perimeter of nerve trunks and called neurinomas or neurofibromas. Similar formations in the form of pigment spots appear on the retina. These changes in the eyes are called retinal phacomatosis. In addition to eye lesions, tumor-like formations are localized on the oral mucosa, consist of connective tissue, look like dense nodules with a smooth surface [6, 37]. Neoplasms are located above the level of the mucous membrane, and may be inside the tissues, which makes it difficult to detect them [1, 5, 10, 28, 49].

The clinical picture is represented by neurocutaneous changes, which are mandatory features. Symptoms of organ damage, changes in bone tissue and eyes are not uncommon. Spots of the color "coffee with milk" and pigment spots are early signs, can appear from the first years of life. These formations have a yellowish-brown color, smooth surface and a size of 0.5 – 2 cm. If the diameter of the skin formations from 1, 5 to 2 cm, and their number is more than 6 NF should be diagnosed. The presence of small freckles resembling freckles in the axillary area confirms the diagnosis. Characteristic blue-red spots about 3 cm in size are located on the trunk and disappear during diascopy. Signs are pseudoatrophic spots 5 – 10 cm in diameter, located on the thighs, lower back, abdomen. Adenocarcinomas of the colon, pancreas, endocrine malignancies and bladder lesions are possible. In the extremities and trunk there are changes: from weak development of bones to their significant thickening to the formation of ugly shapes of arms and legs (elephantiasis) [3, 5, 9, 11, 23, 36]. Curvature of the spine with the development of spinal cord injury is recognized as an integral feature of NF [4, 38, 48]. Intellectual disorders and cognitive disorders are also characteristic of NF.

There are 6 types of neurofibromatosis. The most common in childhood are type 1 and 2. Type 1 frequency is 1 case per 4,000 newborns. It is characterized by a high risk of neuroblastoma, leukemia, sarcoma. The peculiarity is the presence of a sequence of symptoms. In the first years of life there are large pigment spots, skeletal lesions. Other symptoms appear up to about 10 years. Gradually, a large number of neurofibromas [37, 42, 46]. The diagnosis is established on the basis of the presence of two or more of the following symptoms: hyperpigmentation of the axilla; stained hematomas of the iris, skeletal dysplasia, more than two neurofibromatoma, more than 6 brown spots on the body [3, 6, 10, 12, 13, 26, 33].

Type 2 (NF2) is less common, approximately 1 case per 50,000 children, is more severe than NF1. Bilateral acoustic neurofibroma is often found. It is characterized by the presence of skin manifestations, spinal tumors, epilepsy. The diagnosis is established if one of the closest relatives is a carrier of the deformed gene. Characteristic appearance of neurofibromas, meningiomas, schwannomas, gliomas, especially in the case of a combination of different types [10, 30, 34]. Often patients have cataracts, which are diagnosed in adolescence [17, 18, 32]. Children older than 6 years have an increased risk of developing central nervous system malignancies, and scoliosis occurs between the ages of 7 and 16. At the same age, the appearance of hypertension is possible [31, 49].

In families where there are several patients with NF, various forms of the disease can occur

with damage to many organs and systems and the development of various complications [19, 33, 36].

A typical symptom of NF in children is the presence of pigment spots on the back, abdomen, on the inner surfaces of the arms and legs, in the groin area. Most often, the spots have a light coffee color, sometimes with depigmented areas of skin around them [2, 16, 27]. Spinal deformity with the development of scoliosis is not uncommon. On X-rays you can see the patterns of the lower edges of the posterior ribs, the expansion of the intervertebral areas, erosion of the intervertebral discs, the emergence of marginal defects of the vertebral bodies, their articular and transverse processes. Tumors come in the form of skin growths with pigmentation or nodules of various sizes in the soft tissues and under the skin, which are called nodular tumors [4, 9, 11, 21]. Changes in bone tissue are manifested in the form of destruction, periosteal layers, spinal deformities [11, 18, 28, 34]. Characteristic dysplasia or thickening of individual bones, deformation of the skull bones, facial bones, lengthening of the legs or arms of the child. Detection of the disease at an early stage is very important for treatment [12, 22, 31, 39]. With NF1, more than half of children have mild symptoms that do not require treatment or require symptomatic therapy. With NF1 type, children rarely have serious complications [5, 19, 40, 41]. The age of detection of symptoms of NF1 is presented in table 1.

Table 1. Age of detection of symptoms of neurofibromatosis type 1

Symptom	"Coffee with milk" spots	Axillary and / or inguinal hyperpigmentation	Diffuse plexiform neurofibromas	Cutaneous neurofibromas
Age less than 2 years old	typically	typically	typically	-
2–5 years old	typically		typically	-
6–16 years old				typically
More than 16 years old				typically

The diagnosis of NF is established in the presence of a child with at least 2 of the following symptoms: 1) burdened by neurofibromatosis heredity; 2) The presence of 2 or more neurofibromas in the form of subcutaneous nodules; 3) freckles under the armpits and in the groin; 4) the presence of pigment spots; 5) bone pathology; 6) leiomyomas of the iris; 7) optical glioma [6, 15, 29, 44].

Family history is important. If there is at least one relative in the family with coffee-colored spots with milk on the skin, a detailed genetic study is shown. In some cases, abnormalities can be detected in the newborn by chorionic villus sampling or amniocentesis. Possible hearing impairments that are characteristic of NF2. In this regard, audiometry and examination of the auricular nerve are indicated. To exclude tumors and bone signs of NF, radiography and MRI are performed. Consultations of an ophthalmologist, neurologist, surgeon, neurosurgeon, dermatologist, oncologist are shown [2, 8, 13, 22].

Differential diagnosis. Spots of coffee color with milk are found not only in NF, but in other hereditary diseases and syndromes. It is necessary to distinguish neurofibromatosis of 1 and 2 types. At NF2 tumors are benign, but more aggressive, than at NF1. The absolute diagnostic criterion of NF1 is the presence of bilateral neurinoma VIII pair of cranial nerves. NF1 is differentiated from Klippel-Trenau-Weber syndrome, diffuse lipomatosis [10, 24, 38, 41]. Since NF2 is characterized by gliomas, meningiomas, schwannomas, differential diagnosis should be made with schwannomatosis, non-polyposis colon cancer, McCune syndromes - Albright, LEOPARD, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Noonan, Proteus and others. NF has common features with the spotted nevus, which is a manifestation of genetic mosaicism. Some researchers consider the spotted nevus as a segmental neurofibromatosis. These children may develop NF1. The nevus usually appears at birth or under the age of 3 years, is a light brown spot with dark spots of small size, usually large and bilateral localization. Spotted nevi persist in a child throughout life, very

rarely malignant [1, 16, 25, 32, 44].

Treatment of NF is aimed at restoring disturbed metabolic processes in the body, surgery to remove neurofibromas, removal of nodules on the iris. Surgery depends on the location of the formations. Due to the special structure of neurofibromas, they can be completely eliminated from the first time [3, 18, 43, 45]. The most commonly used laser therapy. Treatment of complications includes removal of skin tumors, correction of speech disorders, treatment of scoliosis, surgical treatment of optic nerve tumors. In malignant neurofibromas, in addition to surgery, chemotherapy or radiation is used. NF2 therapy in children is to remove the tumor of the auditory nerve, which sometimes leads to deafness. Bone abnormalities are corrected only by surgery. The prognosis for NF in children is favorable in most cases. Neurofibromas regenerate into malignant forms very rarely. At the widespread defeat activity and working capacity of the child is sharply reduced [6, 7, 19, 20, 27].

There are several reports in the literature available about the combination of NF1 with autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus, juvenile arthritis, undifferentiated connective tissue disease, multiple sclerosis, glomerulonephritis, autoimmune hemolytic anemia, vitiligo, autoimmune. But there are no data on NF in patients with diabetes.

Case Presentation

Written informed consent was obtained from the patient's parents.

A 10-year-old boy was hospitalized to a specialist center with complaints of thirst, frequent urination, weight loss. These complaints appeared in the last two weeks after the intestinal infection. He was born to non-consanguineous healthy parents from the first normal pregnancy at 38 weeks. Body weight at birth – 3,9 kg, height 50 cm. He was vaccinated according to the calendar. He often suffered from acute respiratory infections. At the age of 7 years there was a strong fright (dog bite). The paternal grandfather has type 2 diabetes, the maternal grandmother has a nodular goiter. Upon admission to the endocrinology department, the condition is severe. Height – 123 cm (SDS: - 2.0), weight 21 kg, body mass index – 14.10 kg / m² (SDS: 1.4), heart rate - 90 beats per minute, blood pressure – 95/60 mm Hg st. The skin is dry. More than ten "coffee with milk" spots of different sizes, from 0.5 to 6.5 cm in diameter, were found on the abdomen, back, arms and legs. On the neck - two plexiform neurofibromas. From the lungs and cardiovascular system - without features. The liver is 1 cm below the costal margin. Laboratory tests: general blood test – leukocytosis (12.5 G / l), increased ESR 18 mm / hour. The fasting blood glucose level is 14.1 mmol / l. Glycemic profile: 10.2 – 15.3 – 11.9 – 13.7 – 10.2 mmol / l. Urine examination: relative density 1040, glucosuria, ketonuria. The level of ketones in the blood is 2 mmol / l (normal <0.8). Bilirubin total 19 mmol / l due to indirect, transaminase within normal limits. Creatinine and urea - without abnormalities. Insulin level – 1.2 μED / ml (normal – 2.6 – 24.9), C-peptide – 0.473 ng / ml (normal – 1.1 – 5), HbA1 – 10.1 % (normal – 4,6 – 6.0 %). The level of thyroid hormones, antibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase is normal. Ultrasound examination of the thyroid gland, adrenal glands, liver, gallbladder, pancreas, spleen, kidneys – without pathological abnormalities. Antibodies to islet cells – 0.147 U / ml (normal range 0 – 1.1); insulin-associated antigen-antibody, 2 (IAA) <0.032 (normal <0.4), 25 OH vitamin D – 21nm/L (normal >50). Conducted research to exclude celiac disease: antibodies to tissue transglutaminase, antibodies to endomysium - negative. Insulin-like growth factor IGF-1 is insignificantly reduced.

On the basis of clinical-anamnestic and laboratory-instrumental data, the patient was diagnosed with type 1 diabetes mellitus. Neurofibromatosis type 1.

Insulin therapy was prescribed, which was subsequently continued in the basal-bolus mode at a dose of 0.8 units of insulin / kg / day. Taking into account the identified signs of neurofibromatosis, the child was examined to find other characteristic signs of neurofibromatosis. The boy was consulted by an ophthalmologist: examination of the eyes did not reveal nodules of the iris. A magnetic resonance examination of the abdominal cavity - without pathological abnormalities. Moderate signs of scoliotic posture were revealed. On examination of the skeleton, no bone lesions were detected. Magnetic resonance imaging of the brain: multiple abnormalities in the form of a hyperintensive signal in T2-weighted sequences. Subsequently, against the background of diet and insulin therapy, the level of HbA1c decreased to 6.9 %.

Table 2. Clinical and laboratory summary of the case

On admission	
Age, years	10 years and 2 months
Sex	Male
Phenotype	More than ten "coffee with milk" spots of different sizes, from 0.5 to 6.5 cm in diameter, two plexiform neurofibromas
History	
Gestation age	Term
Birth weight	3,9 rg
Family history	Type2 diabetes in paternal grandfather, nodular goiter in maternal grandmother
Laboratory	
HbA1c (4.6 – 6.0), %	10.1
Fasting glucose, (fasted for 8 h), mmol/L	14.1
Insulin, (2.6 – 24.9), μ ED/ml	1.2
Antibodies to islet cells, (0 - 1.1), U/ml	0.147
Insulin-associated antigen-antibody, (<0.4)	<0.032
GAD antibodies	Negative
25 OH vitamin D, nm/L (>50)	21

Discussion

Clinical symptoms of neurofibromatosis type 1 in a child in this case were "coffee with milk" spots in the amount of more than 10 pieces, 2 skin neurofibromas. Short stature and scoliotic posture were also noted.

Tumors of the central nervous system, optic gliomas, as well as an increased risk of developing malignant neoplasms of nervous tissue are indicated in the literature as inherent in neurofibromatosis clinical signs in adults [3, 18, 47, 48]. The high spontaneous frequency of mutations in the genes of tumor suppressors leads to the development of tumors. Tumors of the central nervous system most often lead to death in adulthood. In addition to autoimmune diseases, a combination of NF1 type with somatostatinoma in the pancreas and duodenum has also been described. Being a rare endocrine tumor, somatostatinoma is born from somatostatin-producing delta cells of the pancreas or endocrine cells of the gastrointestinal tract and can be sporadic (93.1 %) or familial (6.9 %) in combination with NF1, multiple endocrine (MEN 1), and Hippel-Lindau syndrome. Classical somatostatinoma (in pancreatic tumors) is manifested by diabetes mellitus, diarrhea / steatorrhea, and gallstone disease, while duodenal tumors are most commonly characterized by symptoms of gastrointestinal obstruction. These rare tumors are described only in adult and elderly patients. Because clinical symptoms are variable and nonspecific, somatostatinoma is usually an incidental finding during cholecystectomy or gastrointestinal studies. CT, MRI, selective arteriography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography are diagnostic tests for tumor imaging. The diagnosis can be confirmed by measuring the concentration of the hormone somatostatin in fasting plasma by radioimmunoassay. If basal plasma somatostatin levels are at least three times more the normal concentration, diagnostic stimulation tests (with tolbutamide, calcium / pentagastrin or secretin) or inhibition tests (with diazoxide) may be performed [3, 5, 8, 11, 19, 23, 25].

The described patient was diagnosed with type 1 diabetes mellitus (taking into account typical clinical and laboratory signs) and type 1 neurofibromatosis according to formal diagnostic criteria. He had several coffee-milk stains and two plexiform neurofibromas, two or more clinical signs of NF1, and an ultrasound and MRI of the abdomen to rule out NF1-related abnormalities and exclude somatostatinoma. The patient was tested for antibodies to confirm the autoimmune genesis of diabetes, but they were negative. It should be noted that the mechanism of diabetes in our patient is not completely clear, as he had (has) no confirmation of the autoimmune nature of the pancreas.

According to current data, the NF1 gene is located on chromosome 17q11.2. Neurofibromin, a product of a non-mutated gene, stimulates GTP-activating protein with a

subsequent decrease in the regulatory effect of the cellular protooncogene p21-Ras. Loss of neurofibromin function can lead to uncontrolled cell growth or tumor clone formation with tumor formation in patients with NF1. Inadequate neurofibromin production inhibits FAS ligand expression. This process helps prevent CD4 + T cell apoptosis, which is important in the development of autoimmune diseases. Decreased T cell apoptosis due to abnormal neurofibromin production may be a major factor in the development of autoimmune diseases.

Conclusion

Thus, neurofibromatosis is a genetic disease in children. Early diagnosis allows for constant monitoring of the child in order to timely treat possible complications. Here, we present a clinical case, that demonstrates a rare combination of neurofibromatosis and diabetes mellitus in a child and is of interest in terms of the possible non-immune mechanism of diabetes mellitus in a patient with neurofibromatosis.

Acknowledgement

The authors wish to express their gratitude to the family who participated in this study.

Statement of Ethics

The patient's parents provided written consent for publication of the article, and the results of analyses, after a full explanation of the purpose and nature of all the procedures used.

Conflicts of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

1. Allaway R.J., Gosline S.J.C., La Rosa S., et al. Cutaneous neurofibromas in the genomics era: current understanding and open questions. *Br J Cancer*. 2018 Jun;118(12):1539–1548.
2. Banerjee S., Lei D., Liang S., et al. Novel phenotypes of NF1 patients from unrelated Chinese families with tibialpseudarthrosis and anemia. *Oncotarget*. 2017 Jun 13;8(24):39695-39702.
3. Barrea C., Vaessen S., Bulk S., et al. Phenotype-Genotype Correlation in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuropediatrics*. 2018 Jun;49(3):180–184.
4. Ben-Shachar S., Dubov T., Toledano-Alhadeef H., et al. Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jun;76(6):1077–1083.e3.
5. Bernier A., Larbrisseau A., Perreault S. *Pediatr Neurol*. 2016 Jul; 60:24-29.e1.
6. Biotteau M., Déjean S., Lelong S., Iannuzzi S., Faure-Marie N., Castelnaud P., et al. Sporadic and familial variants in NF1: an explanation of the wide variability in neurocognitive phenotype? *Front Neurol*. 2020;11:368. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00368>
7. Buchholzer S., Verdeja R., Lombardi T.. Type I Neurofibromatosis: Case Report and Review of the Literature Focused on Oral and Cutaneous Lesions. *Dermatopathology (Basel)*. 2021 Jan 7;8(1):17–24.
8. Cali F., Chiavetta V., Ruggeri G., et al. Mutation spectrum of NF1 gene in Italian patients with neurofibromatosis type 1 using Ion Torrent PGM™ platform. *Eur J Med Genet*. 2017 Feb;60(2):93–99.
9. Castellanos E., Rosas I., Negro A., et al. Mutational spectrum by phenotype: panel-based NGS testing of patients with clinical suspicion of RASopathy and children with multiple café-au-lait macules. *Clin Genet*. 2020 Feb;97(2):264–275.
10. Chen L., Xue F., Xu J., et al. Five novel NF1 gene pathogenic variants in 10 different Chinese families with neurofibromatosis type 1. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Sep;7(9):e.904.
11. Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:799–811.
12. Cohen R., Shuper A. [Developmental manifestation in children with neurofibromatosis type 1]. *Harefuah*. 2010 Jan;149(1):49–52, 61.
13. Corsello G., Antona V., Serra G., et al. Clinical and molecular characterization of 112 single-center patients with Neurofibromatosis type 1. *Ital J Pediatr*. 2018 Apr 4;44(1):45.

14. Denayer E., Legius E. Legius Syndrome and its Relationship with Neurofibromatosis Type 1. *ActaDermVenereol.* 2020 Mar 25;100(7):adv00093.
15. Duat Rodríguez A., Martos Moreno GÁ., Martín Santo-Domingo Y, et al. Características fenotípicas y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica [Phenotypic and genetic features in neurofibromatosis type 1 in children]. *An Pediatr (Barc).* 2015 Sep;83(3):173–82. Spanish.
16. Evans DG., Bowers N., Burkitt-Wright E, et al. Northern UK NF1 Research Network, Huson SM. Comprehensive RNA Analysis of the NF1 Gene in Classically Affected NF1 Affected Individuals Meeting NIH Criteria has High Sensitivity and Mutation Negative Testing is Reassuring in Isolated Cases With Pigmentary Features Only. *EBioMedicine.* 2016 May;7:212–20.
17. Ferner R.E. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol* 2007; 6:351.
18. Freret ME., Gutmann DH. Insights into optic pathway glioma vision loss from mouse models of neurofibromatosis type 1. *J Neurosci Res.* 2019 Jan;97(1):45–56.
19. Ghalayani P., Saberi Z., Sardari F. Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review. *Dent Res J* 2012; 9:488.
20. Giugliano T., Santoro C., Torella A, et al. Clinical and Genetic Findings in Children with Neurofibromatosis Type 1, Legius Syndrome, and Other Related Neurocutaneous Disorders. *Genes (Basel).* 2019 Jul 31;10(8):580.
21. Gutmann DH., Ferner RE., Listernick RH., et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Feb 23;3:17004.
22. Iacovino C., Miraglia E., Moramarco A., et al. Ectropion Uvae in neurofibromatosis type 1: a new manifestation. *Clin Ter.* 2021 May 5;172(3):206–208.
23. Jett K., Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med.* 2010 Jan;12(1):1–11.
24. Kang E., Yoon HM., Lee BH. Neurofibromatosis type I: points to be considered by general pediatricians. *ClinExpPediatr.* 2021 Apr;64(4):149-156.
25. Karaconji T., Whist E., Jamieson RV., Flaherty MP., Grigg JRB. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019 Jan-Feb;8(1):62–72.
26. Kocova M., Kochova E., Sukarova-Angelovska E. Optic glioma and precocious puberty in a girl with neurofibromatosis type 1 carrying an R681X mutation of NF1: case report and review of the literature. *BMC EndocrDisord.* 2015 Dec 15;15:82.
27. Kou CJ., Rendo M., Broadwater DR., et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor in an Army Reservist With Neurofibromatosis Type 1. *Mil Med.* 2021 May 3;186(5-6):e626-e631.
28. Lalor L., Davies OMT, Basel D, et al. Café au lait spots: When and how to pursue their genetic origins. *ClinDermatol.* 2020 Jul-Aug;38(4):421–431.
29. Lara-Corrales I., Moazzami M., García-Romero MT., et al. Mosaic Neurofibromatosis Type 1 in Children: A Single-Institution Experience. *J Cutan Med Surg.* 2017 Sep/Oct;21(5):379–382.
30. Li MZ., Yuan L., Zhuo ZQ. Gene diagnosis of infantile neurofibromatosis type I: A case report. *World J Clin Cases.* 2020 Nov 26;8(22):5678–5683.
31. Long X., Xiong J., Mo Z., et al. [A case of growth hormone deficiency combined with neurofibromatosis Type 1 and its gene analysis]. *Zhong Nan DaXueXueBao Yi Xue Ban.* 2018 Jul 28;43(7):811–815.
32. McClatchey A.I. Neurofibromatosis. *Ann Rev Pathol* 2007; 2:216.
33. Miller DT., Freedenberg D., Schorry E., et al. Council on genetics; American college of medical genetics and genomics. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics.* 2019 May;143(5):e20190660.
34. Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C, et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter.* 2020 Sep-Oct;171(5):e371–e377.
35. Petrák B., Bendová Š., Lisý J., et al. Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1) –klinický obraz a molekulárně-genetická diagnostika [Neurofibromatosis von

Recklinghausen type 1 (NF1) – clinical picture and molecular-genetics diagnostic]. *CeskPatol.* 2015;51(1):34–40.

36. Pinna V., Lanari V., Daniele P., et al. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet.* 2015 Aug;23(8):1068–71.

37. Ritter A., Cuddapah S., Degenhardt K., et al. Fetal cardiomyopathy in neurofibromatosis type I: Novel phenotype and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2019 Jun;179(6):1042–1046.

38. Schindeler A., Little D.G. Recent insights into bone development, homeostasis, and repair in type 1 neurofibromatosis (NF1). *Bone* 2008; 42:622.

39. Su SY., Zhou X., Pang XM., et al. NF1 frameshift mutation (c.6520_6523delGAGA) association with nervous system tumors and bone abnormalities in a Chinese patient with neurofibromatosis type 1. *Genet Mol Res.* 2016 Apr 7;15(2).

40. Tabata MM., Li S., Knight P., et al. Phenotypic heterogeneity of neurofibromatosis type 1 in a large international registry. *JCI Insight.* 2020 Aug 20;5(16):e136262.

41. Tong HX., Li M., Zhang Y., et al. A novel NF1 mutation in a Chinese patient with giant café-au-lait macule in neurofibromatosis type 1 associated with a malignant peripheral nerve sheath tumor and bone abnormality. *Genet Mol Res.* 2012;11(3):2972–8.

42. Vannelli S., Buganza R., Runfola F., et al. Jaffe-Campanacci syndrome or neurofibromatosis type 1: a case report of phenotypic overlap with detection of NF1 gene mutation in non-ossifying fibroma. *Ital J Pediatr.* 2020 May 11;46(1):58.

43. Voelker R. A new treatment for children with neurofibromatosis type 1. *JAMA.* 2020;323(19):1887. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7157>

44. Witkowski L., Dillon MW., Murphy E., et al. Expanding the Noonan spectrum/RASopathy NGS panel: Benefits of adding NF1 and SPRED1. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Apr;8(4):e1180.

45. Xiao H., Yuan L., Xu H., et al. Novel and Recurring Disease-Causing NF1 Variants in Two Chinese Families with Neurofibromatosis Type 1. *J Mol Neurosci.* 2018 Aug;65(4):557–563.

46. Xu G., Li M., Niu Y., et al. Identification of a Novel NF1 Frameshift Variant in a Chinese Family with Neurofibromatosis Type 1. *Biomed Res Int.* 2019 Dec 9;2019:2721357.

47. Yao R., Yu T., Xu Y., et al. Clinical Presentation and Novel Pathogenic Variants among 68 Chinese Neurofibromatosis 1 Children. *Genes (Basel).* 2019 26;10(11):847.

48. Zhang X., Shen G., Zhang J. [Genetic analysis of a child with global developmental delay and neurofibromatosis type 1]. *Zhonghua Yi Xue Yi ChuanXueZaZhi.* 2020 Aug 10;37(8):851–854. Chinese.

Робота надійшла в редакцію 17.06.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.831-001.31-06:616.839:577.11:001.8-08
DOI <https://zenodo.org/record/6984225>

В. О. Коршняк, О. М. Стоянов*, Р. С. Вастьянов*, А. Я. Беседа*, Т. О. Андреева**,
Я. В. Беседа*, А. О. Стоянов*

ВЕГЕТАТИВНІ ДИСФУНКЦІЇ ВНАСЛІДОК НЕЙРОТРАВМИ ТА СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ

ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків;
*Одеський національний медичний університет, м. Одеса;
**Чорноморський національний університет ім. П. Могили, м. Миколаїв

Summary. Korshnyak V. A., Stoyanov O. M.*, Vastyanov R. S.*, Biesieda A. Ya.*, Andreeva T. O.***, Biesieda Ya. V.*, Stoyanov A. O.*. **AUTONOMIC DYSFUNCTIONS DUE TO NEUROTRAUMI AND INCIDENTAL POSSIBILITY AND CORRECTION.** – *State Institution "Institute on Neurology, Psychiatry and Narcology on the Academy on Medical Sciences on Ukraine", Kharkov; * Odessa National Medical University; ** P. Mogila Black Sea National University, Nikolaev; e-mail: rvastyanov@gmail.com.* 72 patients with long-term consequences on closed cranio- cerebral trauma on mild degree aged 27-40 years old were examined. The control group consisted of 20 practically healthy persons. A new method of treatment– programmed sensory deprivation of disorders on the autonomic nervous system (ANS) has been applied. The state on the ANS, the level of norepinephrine, adrenaline, indailyurine, andserotonin in the blood were studied. The patients were re-examined in a month after the end of the float-therapy course. The data obtained indicate that a decrease of the flow of sensory information from receptors to external influences, the vestibular system, proprio-, and interoreceptor impulses can reduce the ascending information on to the cortex and the descending influences on nonspecific brain structures. The assessment of the localization of external stimuli decreases and, thereby, the functional systems are readjusted to regulate the homeostasis of the internal state of the body, which on turn normalizes the production of hormones and mediators that provide the functions of stress-implementing mechanisms and activate the ANS. The latter balances and synchronizes the activity of the suprasedgmental centers of the ANS and restores the optimal activity of the body's functioning. This is an important new direction of medical and rehabilitation therapy.

Key words: consequences on mildtraumatic brain injury, programmed sensory deprivation, autonomic disorders, catecholamines

Резюме. Коршняк В.О., Стоянов О. М., Вастьянов Р. С., Беседа А. Я., Андреева Т. О., Беседа Я. В., Стоянов А. О. **ВЕГЕТАТИВНІ ДИСФУНКЦІЇ ВНАСЛІДОК НЕЙРОТРАВМИ ТА СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ.** Обстежено 72 хворих з віддаленими наслідками закритої черепно-мозкової травми легкого ступеню, віком від 27 до 40 років. Контрольну групу склали 20 практично здорових чоловік. Застосовано новий методу лікування - програмованою сенсорною депривацією розладів вегетативної нервової системи (ВНС). Досліджувався стан ВНС, рівень у добової сечі, норадреналіну, адреналіну

© Коршняк В. О., Стоянов О. М., Вастьянов Р. С., Беседа А. Я., Андреева Т. О., Беседа Я. В., Стоянов А. О.

тасеротоніну у аналізі крові. Після обстеження, пацієнтам проводили флоат-терапію та по закінченню курсу лікування через 1 місяць проводили повторне обстеження. Отримані дані

після лікування вказують, що зниження потоків сенсорної інформації від рецепторів зовнішнього впливу, вестибулярної системи, пропріо-, та інтерорецепторної імпульсації, відбувається зниження висхідної інформації в кору та низхідних впливів до неспецифічних структур мозку. З течією часу спостерігається зменшення показників зовнішніх подразників, що запускає каскад відновних реакцій на функціональну систему організму та впливає на внутрішній стан організму, після чого нормалізується гормональний фон та медіатори які відповідають в свою чергу за активацію ВНС та виконують функції стрес-реалізуючих механізмів. Важливим напрямком лікувально-реабілітаційної терапії та представляє інтерес як нове це активізація ВНС яка здійснює синхронізацію діяльності надсегментарних центрів вегетативної нервової системи та їх збалансованість, також після спостережень було видно відновлення оптимальної активності функціонування організму

Ключові слова: наслідки легкої черепно - мозкової травми, програмована сенсорна депривація, вегетативні порушення, катехоламіни.

Реферат. Коршняк В. А., Стоянов А. М., Вастьянов Р. С., Беседа А. Я.*, Андреева Т. О.***, Беседа Я. В.*, Стоянов А. А. **Вегетативные дисфункции в результате нейротравмы и современные возможности их коррекции.** - ГУ "Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины", г. Харьков; Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса; Черноморский национальный университет им. П. Могилы, г. Николаев. Обследовано 72 пациента с отдаленными последствиями закрытой черепно-мозговой травмы легкой степени в возрасте от 27 до 40 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Применен новый метод лечения – программируемая сенсорная депривация расстройств вегетативной нервной системы (ВНС). Исследовали состояние ВНС, количество суточной мочи, уровень норадреналина, адреналина и серотонина в крови. После обследования пациентам проводили флоат-терапию и по окончании курса лечения через месяц проводили повторное обследование. Снижение потоков сенсорной информации от рецепторов внешнего воздействия, вестибулярной системы, пропріо- и интерорецепторной импульсации ведет к уменьшению ее интенсивности и уменьшению объема афферентной информации, поступающей в кору и связанных с этим эфферентных воздействий на неспецифические структуры мозга. С течением времени наблюдается уменьшение показателей внешних раздражителей, что запускает каскад восстановительных реакций функциональной системы организма и влияет на его внутреннее состояние, после чего нормализуется гормональный фон и медиаторы, которые, в свою очередь, отвечают за активацию ВНС и выполняют функции стресс - реализующих механизмов. Важным направлением лечебно-реабилитационной терапии является активизация ВНС, которая осуществляет синхронизацию деятельности надсегментарных центров вегетативной нервной системы и их сбалансированность. После лечения оптимальная активность функционирования организма восстанавливалась.

Ключевые слова: последствия легкой черепно-мозговой травмы, программируемая сенсорная депривация, вегетативные нарушения, катехоламіни.

За даними ВООЗ проблематика черепно-мозкових травм (ЧМТ) залишається актуальною на сьогодні для неврологів, нейрохірургів, психіатрів та лікарів суміжних спеціальностей. Кількість ЧМТ що року має тенденцію до росту приблизно на 2%, та займає до 40% усіх зареєстрованих травм [1, 2]. ЧМТ мають важкі наслідки у вигляді тривалого часу захворюваності, інвалідизації та досить тривалої працездатності, при цьому за статистикою до 60% постраждалих це особи від 20 до 40 років.

Серед осіб молодого та середнього віку ЧМТ найчастіша причина летальних виходів. ЧМТ майже в 20 разів має вищу летальність, ніж онкологічні захворювання та в 10 разів вищу, ніж судинні [3].

Нейротравматизм набуває усе більшу актуальність у нашій країні на тлі збройного протистояння на сході. Зараз спостерігається збільшення кількості молодих людей, які вже втратили працездатність після бойової травми головного мозку [4, 5].

Є вказівки на зв'язок клінічних симптомів наслідків ЧМТ з особливостями

функціональної діяльності ВНС в різні періоди після травми [6 - 9]. Після перенесеної ЧМТ викликає інтерес супутній процес дисфункції ВНС із практичної точки зору, в процесі формування великої кількості відомих та пов'язаних з травмою синдромів, а також в залежності та особливостей перебігу на протязі розвитку хвороби. Однак, наявні в сучасній літературі дані з вивчення розладів ВНС в різні періоди ЧМТ суперечливі та не дають відповіді на питання про особливості їх розвитку і перебігу.

Істотно дезадаптуючу роль у осіб після перенесеної ЧМТ викликають коморбидні порушення психо-емоційної сфери з великою автономною складовою [10, 11], джерела їх вивчення також мають протиріччя. Особливо складна діагностика емоційних розладів виникаючих при наявності посттравматичних пароксизмальних станів [12].

Необхідна корекція медіаторного обміну, підсилення нейропластичності та проведення нейропротекції, впливати на центральні механізми регулювання соматичної сфери, депресивно-тривожні нашрування, попереджати вегетативні кризи та інші прояви дисфункції ВНС. Ці обставини диктують необхідність ретельного підбору комплексної терапії [13 – 16].

Таким чином, незважаючи на наявність робіт, присвячених проблемам вегетативного супроводу ЧМТ, ціла низка питань патогенезу, діагностики, клінічного перебігу та лікування вимагають подальших досліджень.

В останній час для терапії різноманітних наслідків закритої ЧМТ (ЗЧМТ) застосовуються ліки різних фармакологічних груп та напрямків дії, що нерідко призводить до поліпрагмазії, побічної дії, алергізації організму. При цьому все більш пацієнтів шукають альтернативні та нетрадиційні методи лікування [17].

Також тенденцією до популяризації набуває розробка реабілітаційних методів лікування та методи в які не входять фармакологічна тактика лікування у хворих з віддалено присутніми наслідками закритої ЧМТ (ЗЧМТ). Цими перспективними методами в яких відсутня медикаментозна терапія у хворих з ЗЧМТ є сенсорна депривація різноманітних (температурні, світлові, звукові й гравітаційні) подразників, які присутні у повсякденному сенситивному фоні людини. Забезпечують пристосування організму до змін навколишнього середовища саме зміни сенситивного фону, які за постійною необхідністю активують адаптаційні механізми. З чого виходить, що сприяти відновленню до оптимального рівня активності та збалансованості систем пристосування буде саме зменшення сенситивного навантаження.

У наших попередніх дослідженнях [16 – 19] встановлено, що застосування методу сенсорної депривації по відношенню до хворих з астеноневротичними розладами танаслідками ЗЧМТ суттєво покращує збалансованість роботи всіх рівнів автономної системи.

Матеріали та методи. Обстежено 72 хворих з наслідками ЗЧМТ легкого ступеню, віком від 27 до 40 років. Строки давності перенесеної ЗЧМТ становили від 24 до 60 місяців. Основні скарги: головний біль різної інтенсивності, локалізації. Переважно головний біль у хворих, які увійшли до обстежуваної групи, мали дифузій та стискаючий характер та супроводжувався різною симптоматикою, наприклад, запамороченнями, бували випадки судинного головного болю пульсуючого характеру, - це впливало на якість життя обстежених осіб.

Майже у половини хворих (42,2%) головний біль виявлявся метеозалежним та посилювався при зміні положення тіла у просторі та при фізичних навантаженнях, у 51,5% випадків біль мав змішаний характер, міг залежати від емоційних стресів; у 6,3% спостерігалася абузуснацефалгія, пов'язана із неперервним застосуванням знеболюючих препаратів. Крім цього хворих турбували періодичні запаморочення, слабкість, млявість, денна сонливість та порушення циклу сон-неспанння в цілому, швидка втомлюваність, яка не ліквідується після відпочинку, виснаженість с крайньою нестійкістю настрою, дратівливість, неадекватна реакція на емоційний стрес, виражені зниження пам'яті та уваги, непереносимість гучних звуків, яскравого світла, різких запахів. Періодичне погіршення свого стану хворі пов'язували з тривалими психоемоційними перевантаженнями, соціальною невпевненістю та економічними негараздами.

На протязі всього терміну відновлення після перенесеної ЗЧМТ більша частина

хворих систематично приймали анксиолітики, препарати які мають седативний ефект, анальгізуючі препарати та снодійні. Такі ліки мають обмеження при застосуванні при остаточних явищах травми мозку, при наявності коморбідних станів та підсиленні когнітивного дефіциту, утруднюють адекватну реабілітацію та ін.

Враховуючи те, що вище перелічені препарати впливають на якість життя пацієнтів та їх працездатність, використання їх людьми, які проходять лікування та реабілітацію після перенесеної ЧМТ та потребують збереження життєвої активності та швидкості реакцій, не рекомендовано.

Хворим основної групи було запропоновано пройти повний курс флоат-терапії чи сенсорної депривації. Курс терапії складає до 12 сеансів тривалістю 45 - 60 хвилин, потрібне відвідування флоат-терапії - до 4 сеансів на тиждень.

Дослідження проводили до та після призначеної реабілітаційної терапії, а саме обстеження вегетативного тону, реактивності та нормалізації діяльності нервової системи, що відносяться до досліджень вегетативної нервової системи, також обслідували стан симпатoadреналової системи, а саме кількість адреналіну за добу по аналізу сечі та крові, кількість норадреналіну та кількість серотоніну. Флюорметричним методом розглядалися нейрогормональні порушення, використовували апарат «Флуораш 02-АБЛС-Т». До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб. Віковий діапазон осіб контрольної групи склав 27 - 39 років, в анамнезі у всіх був відсутній діагноз ЧМТ та інфекційні захворювання ЦНС. Через місяць після пройденого курсу реабілітаційного лікування флоат-терапією обстеження повторили.

Сенсорну депривацію проводили у приміщенні з широким спектром ізоляції від навколишнього середовища, а саме світло-, тепло-, шумоізоляції, також з виключенням гравітаційних та звукових подразників. У приміщенні знаходилась ванна висотою 27 см, до якої були прикріплені нагрівачі для дотримання постійної температури. Нагрівачі також перешкоджали утворенню конденсату у приміщенні. Задана температура кімнати підтримується на рівні 35,0 °С. Ванну заповнювали рідиною, насиченою магнієвою сіллю за методом Епсома. Рідина тримала тіло пацієнта на поверхні. Це знижує передачу активних імпульсів до центральної нервової системи та запобігає дії зовнішніх дратівливих факторів, сприяє притупленню базових органів чуттів та м'язової релаксації, хворий позбавляється настирливих спогадів у житті, патологічної інтерпретації навколишнього середовища. Це допомагає приведенню психічного здоров'я до ліпшого стану, а зі сторони органічних ушкоджень являє собою профілактику патологічних змін при ЧМТ. Після процедури проводять очищення кімнати механічним способом. Процес очищення води розділяють на три ступеня механічної фільтрації та адсорбції і 8 ступенів очистки складу води за допомогою ультрафіолетових фільтрів.

Результати досліджень та їх обговорення. Ефективність запропонованої терапії за допомогою сенсорної депривації оцінювали на різних рівнях організації ВНС та діяльності організму. Фіксували скарги та суб'єктивні переживання, які хворі описували, перебуваючи у флоат-камері. Досліджуванні стверджували, що у перші хвилини процедури сприйняття часу було незмінним, але потім, приблизно через 10 хвилин фактичного перебування у камері, усвідомлення перебігу часу змінюється, пацієнти засинали, сон мав властивість бути глибоким. Перебіг переживань та картин у свідомості під час сеансу тривали нескінченно довго, також спостерігались галюцинаторні ефекти, в яких хворий приймав участь, наприклад, у комп'ютерній грі, або у лісі пацієнт був учасником охоти на тварин. Для більш безпечного перебігання процедури та запобігання небажаним ефектам під час терапії було запропоновано програмування хворих, що включало у себе відключення каналів сприйняття, таких як аудіальний, дигітальний та візуально-образний. Це дозволяло хворому перенести фокус уваги тільки на потреби свого тіла [19]. Єдиним відкритим каналом для сприйняття залишається кінестетичний, через який проводиться програмування сенсорної депривації.

Для проведення флоат-терапії з необхідним результатом для хворого були виведені основні складові, які він вважає на даний час важливими. Система направлення думок визначається питаннями: здоров'я, тіло, наскільки є важливою його хвороба на сьогоднішній день?

Які цінності на даний момент мають значення – гроші, робота, сім'я, що може

привести до нормалізації внутрішньої психологічної рівноваги?

Переконавання, що хвороба це тупик чи стан який можливо змінити?

Підготовчий етап спрямований на фокусування уваги пацієнта на зовнішньому та внутрішньому сприйнятті свого тіла для звуження різноманітних процесів метаболічного характеру та уповільнення передачі імпульсів та зменшення чутливого навантаження на хворого.

Також на ефективність процедури впливають фактори розуміння необхідності терапії та програмування та несвідомого сприйняття свого тіла. Відбувається перерозподіл енергетичних витрат на відновлення пошкоджених систем в організмі, але людина залишається у усвідомленні себе.

Сприйняття людським усвідомленням процесу під час програмованої сенсорної депривації проходить як подія, що вже відбулася. Як наслідок йде послаблення «нейром'язового замка», що запроваджує напруження в різних відділах м'язової системи та процеси ланцюгових реакцій, які розривають «порочне коло» [19].

Під час та до проведення флоат-терапії у хворих ЛЧМТ та контрольної групи аналізували вегетативний тонус. До початку флоатингу у 46 (67 ± 6)% пацієнтів відмічалась симпатикотонія, після проведеної програмованої сенсорної депривації кількість порушень знизилась до 23 (31 ± 7)% (p<0,01).

Також у хворих на ЛЧМТ мала місце ейтонія, яка виявлялась у 16 (20±6)% осіб до початку терапії; після закінчення процедур ейтонія фіксувалась у 47 (64 ± 9)% (p<0,01) осіб.

Вегетативна реактивність хворих (табл.1) в рамках референтних показників до лікування фіксувалась у 11 (14 ± 6)% осіб, а після програмованої сенсорної депривації їх кількість зросла до 42 (56 ± 9)% (p<0,01). Флоат-терапії впливала на вегетативне забезпечення пацієнтів - кількість осіб із нормальними показниками після лікування зросла з 8 (12 ± 4)% до 46 (63 ± 7)% (p<0,01). Наслідком проведеної сенсорної депривації стало те, що кількість хворих з недостатністю вегетативної діяльності зменшилась з 45 (65 ± 7)% до 14 (19 ± 5)% (p<0,01).

Результативність цих показників свідчить, що програмована сенсорна депривація дійсно покращує баланс неспецифічних систем мозку, тобто проведена терапія має вплив на структури лімбаїко - ретикулярного комплексу

Таблиця 1

Показники вегетативної реакції та вегетативного забезпечення діяльності до та після програмованої сенсорної деривації у хворих на ЛЧМТ

Вегетативні показники	до лікування	після лікування	P
вегетативне забезпечення діяльності			
Нормальне	8 (12 ± 4)	46 (63 ± 7)	P<0,01
Надлишкове	19 (26 ± 6)	15 (20 ± 5)	
Недостатнє	46 (67± 6)	14 (19 ± 5)	p<0,01
вегетативна реактивність			
Нормальна	11 (14 ± 6)	42 (56 ± 9)	p<0,01
Недостатня	19 (27 ± 4)	9 (12 ± 4)	p<0,05
Підвищена	21 (28 ± 6)	13 (18 ± 4)	
Спотворена	25 (34 ± 7)	14 (18 ± 4)	p<0,05

Також було досліджено вплив сенсорної депривації з програмуванням на гуморальну регуляцію хворих, а саме рівень серотоніну та катехоламінів, що екскретуються із сечею. Катехоламіни вивчали по показниках адреналіну та норадреналіну до та після проведення сенсорної депривації у порівнянні із контрольною групою досліджуваних. Показники гуморальної регуляції, а саме рівень екскреції катехоламінів та серотоніну у крові, мали тенденцію к нормалізації після проведеної терапії, та близьилися до показників контрольної групи.

У хворих з наслідками ЛЧМТ має місце підвищення екскреції адреналіну та підвищення концентрації серотоніну у крові (Табл. 2).

Таблиця 2

Хворі з наслідками легкої черепно мозкової травми до (1) та після(2) проведеної

програмованої сенсорної депривації та показники обміну катехоламінів

Групи обстежених	Серотонін мкмоль/л	Адреналін н/моль/добу	Норадреналін н/моль/добу
Хворі з ЧМТ 1.	3,41±0,04	78,6±5,4	163,8±11,3
2.	1,87±0,06	55,7±2,8*	181,4±11,5
Контрольна група	1,65±0,08	53,4±2,2	176,5±11,2

*Примітка: *p<0,05; **p<0,01.*

Показники катехоламінів до лікування хворих пояснюються дезінтеграцією функціонування регуляторних механізмів в ЦНС, саме це обумовлює системний характер неврологічних порушень у людини. Проблематика порушень, які мають системний характер, найчастіше відповідають за формування генералізованої адаптивної реакції та поточної адаптогенної метаболічної перебудови, а іноді роблять їх неможливими.

Програмована сенсорна депривація також вплинула на гуморальну регуляцію хворих із наслідками ЛЧМТ, а саме показники катехоламінів після лікування змінились: спостерігалось зменшення екскреції адреналіну з 78,6±5,4 н/моль/добу до 55,7±2,8 н/моль/добу (p<0,05), що практично наблизилось до норми контрольної групи. Так само бачимо й збільшення екскреції норадреналіну після лікування з 163±11,3 до 181±11,5 н/моль/добу, що є показником ефективності лікування. Останнім в рамках нашої роботи досліджували рівень серотоніну, який у результаті впливу сенсорної депривації мав тенденцію до зменшення практично у 2 рази.

Висновки. Після застосування методики програмованої сенсорної депривації у хворих з наслідками легкої черепно мозкової травми та вегетативними порушеннями спостерігається поліпшення та нормалізація симпатoadреналової та вегетативної систем, нейрогуморальної регуляції гормонів та покращення суб'єктивних показників.

Методика ефективна у коригуванні відхилень діяльності організму, наприклад, корекції екскреції катехоламінів та серотоніну. Тенденція до поліпшення проявляється також у вигляді зниження потоків сенсорної інформації від навколишнього середовища, розслаблення вестибулярної системи, пропріо- та інтеррецепторної імпульсації, що веде до зниження об'єму аферентної інформації, що поступає до кори головного мозку та пов'язаних з цим еферентних впливів на неспецифічні структури мозку. Переналадження функцій та витрат енергії організму веде до нормалізації його стану, в т. ч., внутрішнього, нормалізує вироблення гормонів та медіаторів, тобто стрес-реалізуючих механізмів та активують вегетативну нервову систему.

Після проведеної терапії ВНС здійснює синхронізацію діяльності надсегментарних центрів та забезпечує збалансований розподіл та відновлення активності функцій організму.

Отже, застосування програмованої сенсорної депривація у хворих с наслідками легкої черепно мозкової травми є новим напрямком лікувально-реабілітаційної терапії.

Література:

1. Победенный А. Л. Распространенность и структура черепно-мозговой травмы в крупном промышленном регионе // Український нейрохірургічний журнал, №3 2011. – С.32-35
2. Мироненко Т.В., Борисенко В.В. Патопфизиология головной боли у пациентов в восстановительном и отдаленном периодах легкой черепно-мозговой травмы // Междунар. неврол. журн. - 2011. - №5. - С. 20-24
3. Овсянников Д.М., Чехонацкий А.А., Колесов В.Н., Бубашвили А.И. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. - Vol. 8, №. 3.- P. 777-785.
4. Коршняк ЕВ. Участие нейрогормонов в развитии вегетативных дисфункций у больных с отдаленными последствиями закрытой черепно-мозговой травмы / Е.В.Коршняк, Б.А.Насибулин, Е.А.Гоженко, В.А. Коршняк // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2014. - №4. - С. 62-68.

5. Борисенко О.А. Клініко-патогенетичні особливості вегетативних розладів та їх корекція в учасників ато у віддаленому періоді черепно – мозкової травми: Автореф. ...канд. мед. наук. Ужгород, 2020. - 21 с.
6. Стоянов О.М. Участь вегетативної системи щодо пароксизмальності та формування посттравматичної епілепсії / О. М. Стоянов, О. О. Колесник, С. С. Машенко, С. О. Антоненко, А. О. Капталан // Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(11):889-904
7. Петренко В.Н. Характеристика порушеної вегетативної нервної системи у дітей после перенесеної закритої черепно – мозкової травми різничної степені тяжести // В.Н. Петренко // Міжнародний медичний журнал, 2019, № 2. – С. 57 - 61
8. Борисенко О.А. Ефективність використання препарату мексиприм методом назального електрофорезу в лікуванні психовегетативного синдрому в учасників АТО у віддаленому періоді черепно–мозкової травми / О.А. Борисенко, Л.В. Кучеренко, Я.С. Литвиненко // Міжнародний неврологічний журнал.- 2018.- №5(99). - С. 59– 65
9. Борисенко О. А. Вариабельность вегетативных расстройств у участников антитеррористической операции в промежуточном, отдаленном и резидуальном периодах перенесенной черепно-мозговой травмы/ О. А. Борисенко, А. Н. Стоянов // Український вісник психоневрології. - 2018. - Т. 26, вип. 1. - С. 24-27.
10. Захаров В. В., Дроздова Е. А. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, № 4, 2013 - С. 88-93
11. Казаков В.Е. Факторы риска возникновения психических нарушений в отдаленном периоде ЧМТ / В.Е.Казаков // Международный неврологический журнал. - N 7(61), 2013 – С. 169-172
12. Максудова Э.Л. Непсихотические – психические расстройства при эпилепсии / Максудова Э.Л., Железнова Е.В. //ПМЖ.- 2001.- №25. - С. 1207
13. Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Demidov V. M., Bylsky D. V., Antonenko S.A., Nescoromnaya N. V., Sivolar M. Yu., Pulyk A.R. Traumatic and hypoxic damages: common pathogenetic mechanisms. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(9):285-304.
14. Стоянов А. Н. Клинико - экспериментальные возможности использования пептидергических средств в нейровегетологии / А. Н. Стоянов, Р. С. Вастьянов, Г. А. Волохова, С. А. Антоненко, О. К. Бурля, И. К. Бакуменко, С. М. Олейник, А. А. Стоянов // Интегративна Антропологія.- 2016, 1 (27). – С. 55-62
15. Коростій В. І. Психофармакотерапія в комплексному лікуванні та реабілітації посттравматичного стресового розладу / В. І. Коростій, В. Т. Поліщук, В.І. Заворотний // Міжнар. невролог. Журнал - 2015.- №6 - С. 59 -71.
16. Матяш М. М. Сучасні підходи до лікування травматичної хвороби головного мозку (травматичної енцефалопатії)/ М. М. Матяш, О. М. Марченко //Міжнародний неврологічний журнал. - 2015. - № 6. - С. 137-143
17. Насібуллін Б.А., Коршняк В.О. Обґрунтування застосування методу сенсорної депривації для корегування астеноневротичних розладів. // Вісник наукових досліджень. - 2014. - №4. - С.13 – 15
18. Коршняк В.О., Донник Т.А. Вплив програмованої сенсорної депривації на динаміку мелатоніну у хворих з синдромом вегетативної дистонії травматичного генезу // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2015. - Т.15. - вип.4(52). - С.80 – 83
19. Криничко В.В., Коршняк В.О. Нейрофізіологічні механізми програмованої сенсорної депривації // Експериментальна і клінічна медицина. 2015. - №4(69). - С.94 - 99.

References:

1. Pobedenny A.L. Prevalence and structure of traumatic brain injury in a large industrial region // Ukrainian Journal of Neurosurgery, №3 2011. - P.32-35
2. Mironenko T.V., Borisenko V.V. Pathophysiology of headache in patients in the recovery and late periods of mild traumatic brain injury. nevrolog. magazine - 2011. - No. 5. - S. 20-24
3. Ovsyannikov D. M., Chekhonatsky A.A., Kolesov V.N., Bubashvili A.I. Social and epidemiological aspects of traumatic brain injury // Saratov Journal of Medical Scientific Research. - 2012. - Vol. 8, no. 3.- R. 777-785.
4. Korshnyak EV. Participation of neurohormones in the development of autonomic

dysfunctions in patients with long-term consequences of a closed craniocerebral injury / E.V. Korshnyak, B.A. Nasibulin, E.A. Gozhenko, V.A. Korshnyak // Actual problems of transport medicine. - 2014. - No. 4. - S. 62-68.

5. Borysenko O.A. Clinical-pathogenetic features of autonomic disorders and their correction in participants of ATO in the remote period of craniocerebral trauma: Author's abstract. ... candidate honey. of science Uzhhorod, 2020. - 21 p.

6. Stoyanov O.M. The participation of the autonomic system in paroxysmality and the formation of post-traumatic epilepsy / O. M. Stoyanov, O. O. Kolesnyk, S. S. Mashchenko, S. O. Antonenko, A. O. Kaptalan // Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(11):889-904

7. Borisenko OA Variability of vegetative disorders in participants of the anti-terrorist operation in the intermediate, remote and residual periods of traumatic brain injury / OA Borisenko, AN Stoyanov // Ukrainian Bulletin of Psychoneurology. - 2018. - V. 26, VIP. 1. - S. 24-27.

10. Zakharov V. V., Drozdova E. A. Cognitive impairment in patients with traumatic brain injury // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics, No. 4, 2013 - P. 88-93

11. Kazakov V.E. Risk factors for the occurrence of mental disorders in the long-term period of TBI / V.E. Kazakov // International neurological journal. - N 7(61), 2013 - S. 169-172

12. Maksudova E.L. Non-psychotic - mental disorders in epilepsy / Maksutova E.L., Zheleznova E.V. //RMJ.- 2001.- No. 25. - S. 1207

13. Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Demidov V. M., Bylsky D. V., Antonenko S.A., Nescoromnaya N. V., Sivolap M. Yu., Pulyk A.R. Traumatic and hypoxic damages: common pathogenetic mechanisms. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(9):285-304.

14. Stoyanov A. N. Clinical and experimental possibilities of using peptidergic agents in neurovegetology / A. N. Stoyanov, R. S. Vastyanov, G. A. Volokhova, S. A. Antonenko, O. K. Burlya, I. K. Bakumenko, S. M. Oleinik, A. A. Stoyanov // Integrativna Antropologiya.- 2016, 1 (27). – pp. 55-62

15. V. I. Korostii Psychopharmacotherapy in complex treatment and rehabilitation of post-traumatic stress disorder / V. I. Korostii, V. T. Polishchuk, V. I. Zavorotny // International neurologist. Magazine - 2015.- No. 6 - pp. 59-71.

16. Matyash M. M. Modern approaches to the treatment of traumatic brain disease (traumatic encephalopathy)/ M. M. Matyash, O. M. Marchenko // International Neurological Journal. - 2015. - No. 6. - P. 137-143

17. Nasibullin B.A., Korshniak V.O. Justification of the use of the method of sensory deprivation for the correction of asthenoneurotic disorders. // Herald of Scientific Research. - 2014. - No. 4. - P. 13 – 15

18. Korshniak V.O., Donnyk T.A. The influence of programmed sensory deprivation on the dynamics of melatonin in patients with autonomic dystonia syndrome of traumatic genesis // Current problems of modern medicine. - 2015. - T.15. - issue 4(52). - P.80-83

19. Krynychko V.V., Korshniak V.O. Neurophysiological mechanisms of programmed sensory deprivation // Experimental and clinical medicine. 2015. - No. 4(69). - P.94 - 99.

Робота надійшла в редакцію 12.05.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

**UKRAINIAN ADAPTOGENIC PHYTOCOMPOSITION “BALM TRUSKAVETS”
MODULATES EEG, HRV AND BIOPHOTONICS (GDV) PARAMETERS**

¹Ivan Franko State Pedagogical University, Drohobych, Ukraine

²Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, Odessa

³O.O. Bohomolets' Institute of Physiology of National Academy of Sciences, Kyiv
e-mail: oksanafigura08@gmail.com; doctor-0701@ukr.net; i.popovych@biph.kiev.ua

Popovich I. – ORCID 0000-0002-5664-5591

Figura O. - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5711-0484>

Summary. Fihura Oksana A.^{1,2}, Ruzhylo Sofiya V.¹, Popovych Igor L.^{2,3}. **UKRAINIAN ADAPTOGENIC PHYTOCOMPOSITION “BALM TRUSKAVETS” MODULATES EEG, HRV AND BIOPHOTONICS (GDV) PARAMETERS. Background.** Earlier we showed that the Ukrainian adaptogenic phytocomposition “Balm Truskavets” exerts immediate modulating effects on parameters of EEG and heart rate variability (HRV) as well as biophotonics (kirlianogram, gas discharge visualization GDV). This gives grounds for finding out the long-term effects of the phytocomposition on these parameters, which determined the **purpose** of this study. **Material and methods.** The object of observation were 6 women (25 – 63 y.o.) and 4 men (31 -60 y. o.), without clinical diagnose. In basal condition we registered kirlianogram by the method of GDV. To assess the parameters of HRV recorded during 7 min ECG in II lead. Than EEG was recorded during 25 sec. At the next stage volunteers used 5 ml of Balm, pre-diluted in 45 ml of boiled tap water thrice a day before meals. In 11 days the tests were repeated. **Results.** The use of the phytocomposition significantly increases the activity of β -rhythm generating nerve structures projecting to the T3, F3 and P4 loci. The activation of α - rhythm generating neural structures that projects to the T3, T5 and O2 loci is less noticeable. The activity of θ -rhythm generating structures projecting onto the O2 locus, decreases. These EEG changes are accompanied by a sympatho(adreno)mimetic effect. The modulating effects of the balm on the parameters of the central and autonomous nervous systems are combined with the expansion of the area of the gas discharge image in the frontal and left projections, the increase in the energy of the second Chakra (virtual), as well as the leveling of the pronounced right - sided asymmetry of the first Chakra and the transformation of moderate right - sided asymmetry into moderate left - sided fourth and seventh Chakras. **Conclusion.** The adaptogenic phytocomposition modulates the activity of the CNS and ANS structures, which is accompanied by an increase in the emission of biophotons by the skin of the fingers, mainly of the left hand.

Key words: adaptogenic phytocomposition "Balm Truskavets", EEG, HRV, biophotonics (gas-discharge visualization).

Реферат. Фігура О. А., Ружи́ло С. В., Попові́ч І. Л. **УКРАЇ́НСЬКА ФІТОКОМПОЗИ́ЦІЯ «БА́ЛЬЗАМ ТРУСКАВЕ́ЦЬ» МОДУ́ЮЄ ПАРАМЕ́ТРИ ЕЕГ, ВСР І БІОФОТОНІ́КИ. Передумови.** Адаптогенна фітокомпозиція “Бальзам Трускавець” чинить негайний модулюючий вплив на параметри ЕЕГ і варіабельності ритму серця (ВСР), а також біофотоніки (кірліанограми газорозрядної візуалізації ГРВ). **Мета:** з’ясувати довготривалі ефекти фітокомпозиції на вищезазначені параметри. **Матеріал і методи.** Групу обстеження склали 6 жінок (25-63 років) та 4 чоловіка (31-60 років) без клінічного діагнозу.

У базальному стані реєстрували кірліанограму методом ГРВ. Для оцінки параметрів ВСР записували протягом 7 хв ЕКГ у II відведенні. Потім реєстрували ЕЕГ протягом 25 с. Добровольці вживали тричі на день перед їжею по 5 мл бальзаму, попередньо розведеного в 45 мл кип'яченої води. Через 11 днів було проведено повторне тестування. **Результати.** Вживання фітокомпозиції підвищує активність β - ритм генеруючих нервових структур, які проєктуються на локуси Т3, F3 і Р4. Менш відчутною є активація α - ритм генеруючих нервових структур, які проєктуються на локуси Т3, Т5 і О2. Натомість знижується активність θ - ритм генеруючих структур, які проєктуються на локус О2. Такі зміни ЕЕГ супроводжуються симпато(адрено) міметичним ефектом. Модуючі ефекти бальзаму на параметри ЦНС і АНС поєднуються з розширенням площі газорозрядного зображення у фронтальній і лівій проєкціях, збільшенням енергії другої чакри (віртуальної), а також нівелюванням різко вираженої правосторонньої асиметрії першої чакри і трансформацією помірної правосторонньої асиметрії у помірну лівосторонню четвертої і сьомої чакр.

Висновок. Адаптогенна фітокомпозиція модулює активність структур ЦНС і АНС, що супроводжується збільшенням емісії біофотонів шкірою пальців переважно лівої руки.

Ключові слова: адаптогенна фітокомпозиція “Бальзам Трускавець”, ЕЕГ, ВСР, біофотоніка (газорозрядна візуалізація).

Реферат. Фигура О. А., Ружило С. В., Попович И. Л. **УКРАИНСКАЯ ФИТОКОМПОЗИЦИЯ «БАЛЬЗАМ ТРУСКАВЕЦ» МОДУЛИРУЕТ ПАРАМЕТРЫ ЭЭГ, ВСР И БИОФОТОНИКИ. Предпосылки.** Адаптогенная фитоконпозиция “Бальзам Трускавець” оказывает быстрое модулирующее влияние на параметры ЭЭГ и variability ритма сердца (ВСР) и биофотоники (кирлианограммы газоразрядной визуализации ГРВ). **Цель:** выяснить долгосрочные эффекты фитоконпозиции на вышеуказанные параметры. **Материал и методы.** В группу обследованной входили 6 женщин (25-63 лет) и 4 мужчины (31-60 лет) без клинического диагноза. В базальном состоянии регистрировали кирлианограмму методом ГРВ. Для оценки параметров ВСР записывали в течение 7 мин. ЭКГ во II отведении. Затем регистрировали ЭЭГ в течение 25 с. Добровольцы употребляли трижды в день перед едой по 5 мл бальзама, предварительно разведенного в 45 мл кипяченой воды. Через 11 дней было проведено повторное тестирование. **Результаты.** Употребление фитоконпозиции повышает активность β - ритм генерирующих нервных структур, которые проэктируются на локусы Т3, F3 и Р4. Менее ощутима активация α - ритм генерирующих нервных структур, которые проэктируются на локусы Т3, Т5 и О2. Снижается активность θ - ритм генерирующих структур, которые проэктируются на локус О2. Такие изменения ЭЭГ сопровождаются симпато(адрено)миметическим эффектом. Модулирующие эффекты бальзама на параметры ЦНС и АНС объединяются с расширением площади газоразрядного изображения в фронтальной и левой проэкциях, увеличением энергии второй чакры (виртуальной), а также нивелированием резко выраженной правосторонней асимметрии первой чакры и трансформацией умеренной правосторонней асимметрии в умеренную левостороннюю четвертой и седьмой чакр. **Вывод.** Адаптогенная фитоконпозиция модулирует активность структур ЦНС и АНС, что сопровождается увеличением эмиссии биофотонов кожей пальцев преимущественно левой руки.

Ключевые слова: адаптогенная фитоконпозиция “Бальзам Трускавець”, ЭЭГ, ВСР, биофотоника (газорозрядная визуализация).

Introduction

Since the landmark discovery of Selye [55] it is known that the nonspecific pathogenetic basis of many chronic diseases is stress (general adaptation syndrome). The physiological antipode of stressors are adaptogens that have a stress-limiting effect by inducing anti-stress general adaptation reactions. The level of resistance of the organism is determined by the quality of its general adaptation reaction [18]. By Garkavy et al. [19], adaptogens should be considered all stimuli and influences that, when exposed to the body, can cause a particular general adaptive reaction. However, most authors to adaptogens include only substances that can cause a state of

"nonspecific increased resistance" of the body to the effects of adverse environmental factors of physical, chemical and biological nature [13]. Another hypostasis of the adaptogenic action of the means is their regulatory effect, that is, the normalization of the deviated parameters of the body, regardless of their orientation [11, 54]. Panossian et al. gave the following definition in a recent excellent review. Adaptogens comprise a category of herbal medicinal and nutritional products promoting adaptability, resilience, and survival of living organisms in stress [43]. The authors summarized the growing knowledge about common adaptogenic plants used in various traditional medical systems and conventional medicine and to provided a modern rationale for their use in the treatment of stress-induced and aging-related disorders. Adaptogens have pharmacologically pleiotropic effects on the neuroendocrine-immune system, which explain their traditional use for the treatment of a wide range of conditions. They exhibit a biphasic dose-effect response: at low doses they function as mild stress-mimetics, which activate the adaptive stress-response signaling pathways to cope with severe stress. That is in line with their traditional use for preventing premature aging and to maintain good health and vitality. However, the potential of adaptogens remains poorly explored. Treatment of stress and aging-related diseases require novel approaches.

Earlier we showed that the Ukrainian adaptogenic phytocomposition "Balm Truskavets'" (TYU15.8 – 24055046 - 005:2009), produced by private research-production enterprise "Ukrainian Balms" (Mykolayiv, Ukraine) is analogous to the previously produced "Balm Kryms'kyi" [2, 42, 44] exerts immediate (in 1.5 h) modulating effects on parameters of EEG and HRV as well as biophotonics (kirlianogram, gas discharge visualization, GDV) [15, 52]. This gives grounds for finding out the long-term (course) effects of the phytocomposition on these parameters, and this determined the purpose of the study.

Material and methods

The object of observation were 6 women (25 – 63 y.o.) and 4 men (31 – 60 y. o.), without clinical diagnose, employees of the clinical sanatorium "Moldova" (Truskavets', Ukraine).

In the morning in basal condition we registered kirlianogram by the method of GDV by the device of "GDV Chamber" ("Biotechprogress", SPb, RF). The first base parameter of GDV is Area of gas discharge image (GDI) in Right, Frontal and Left projections. The second base parameter is a Shape coefficient (ratio of square of length of external contour of GDI toward his Area), which characterizes the measure of serration/fractality of external contour. The third base parameter of GDI is Entropy, id est measure of chaos [29-31].

Korotkov [30] put forward the concept that each Chakra is associated with a part of the finger. This approach is embodied in the "GDV Chakras" program, which allows us to quantify the state (Energy and Asymmetry) of virtual Chakras.

To assess the parameters of heart rate variability (HRV) recorded during 7 min electrocardiogram in II lead (software and hardware complex "CardioLab+HRV", KhAI-MEDICA, Kharkiv). For further analysis the following parameters HRV were selected. Temporal parameters (Time Domain Methods): the standard deviation of all NN intervals (SDNN), the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (RMSSD), the percent of interval differences of successive NN intervals greater than 50 msec (pNN₅₀); Triangular Index (TNN). Spectral parameters (Frequency Domain Methods): power spectral density (PSD) bands of HRV - high-frequency (HF, range 0,40÷0,15 Hz), low-frequency (LF, range 0,15÷0,04 Hz), very low-frequency (VLF, range 0,040÷0,015 Hz) and ultralow-frequency (ULF, range 0,015÷0,003 Hz). Calculated classical indexes: LF/HF; (VLF+LF)/HF; LFnu=100%•LF/(LF+HF) [10,12,22,26,56].

In 8-13 min the EEG was recorded at a hardware-software complex "NeuroCom Standard" (KhAI MEDICA, Kharkiv) monopolar in 16 loci (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2) by 10-20 international system, with the reference electrodes A and Ref on the lobes of the ears. The duration of the epoch was 25 sec. Among the options considered the average EEG amplitude (μV), average frequency (Hz), frequency deviation (Hz), index (%) as well as absolute (μV²/Hz) and relative (%) PSD of basic rhythms: β (35÷13 Hz), α (13÷8 Hz), θ (8÷4 Hz) and δ (4÷0,5 Hz) in all loci, according to the device's instructions. In addition coefficient of Asymmetry (As) and Laterality Index (LI) for PSD each Rhythm were calculated. The following formulas were used [41]:

$$As, \% = 100 \cdot (\text{Max} - \text{Min}) / \text{Min};$$

$$LI, \% = \Sigma [200 \cdot (\text{Right} - \text{Left}) / (\text{Right} + \text{Left})] / 8.$$

We calculated also for each locus EEG and HRV Shannon's [57] Entropy (h) of normalized PSD using Popovych's [21] formulas:

$$h_{EEG} = - [\text{PSD}\alpha \cdot \log_2 \text{PSD}\alpha + \text{PSD}\beta \cdot \log_2 \text{PSD}\beta + \text{PSD}\theta \cdot \log_2 \text{PSD}\theta + \text{PSD}\delta \cdot \log_2 \text{PSD}\delta] / \log_2 4$$

4

$$h_{HRV} = -$$

$$[\text{PSHF} \cdot \log_2 \text{PSHF} + \text{PSLF} \cdot \log_2 \text{PSLF} + \text{PSVLF} \cdot \log_2 \text{PSVLF} + \text{PSULF} \cdot \log_2 \text{PSULF}] / \log_2 4$$

Then volunteers used thrice a day before meals 5 ml of phytocomposition "Balm Truskavets", pre-diluted in 45 ml of water. In 11 days the tests were repeated.

HRV reference values were taken from the instructions for the "CardioLab+HRV" device, GDV and EEG references were taken from the data base of Truskavetsian Scientific School of Balneology.

Results and discussion

According to the algorithm of Truskavetsian Scientific School, at the preparatory stage of data analysis the registered parameters were normalized, which allowed their to make their correct comparison [34, 46, 50]. Further, profiles of normalized parameters were created. Their levels differ significantly before and after Balm treatment, as well as several parameters which according to the following discriminant analysis were still **recognizable**, despite the **insignificant** value of Student's t criterion (Fig. 1).

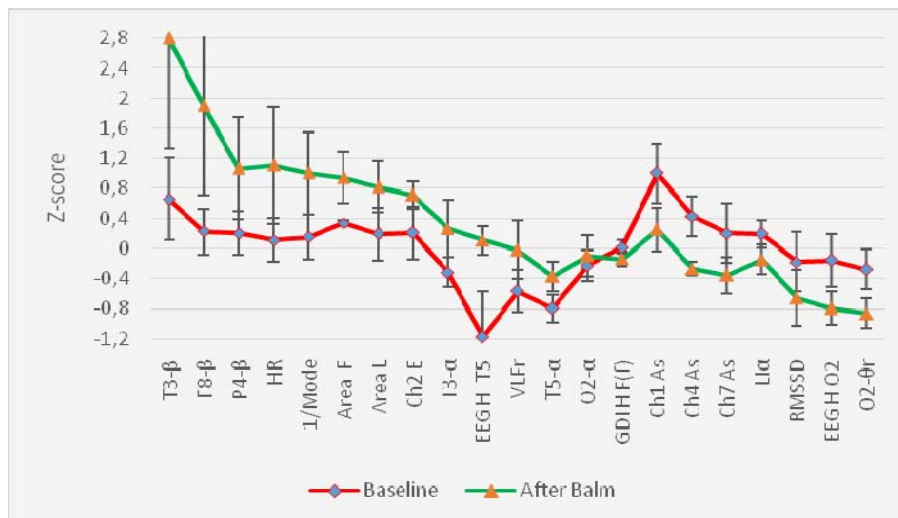


Fig.1. Profiles of normalized GDV, EEG, HRV parameters ($Z \pm SE$) before and after course of balm using

Another approach to quantifying effects is to calculate the direct differences between the final and initial parameters levels of each patient (Fig. 2).

It turned out that the use of the phytocomposition significantly increases the initially normal PSD levels of the β -rhythm generating nerve structures, which are projected onto the T3, F3 and P4 loci. Less noticeable is the increase in the initially slightly reduced PSD levels of the α -rhythm generating nerve structures, which are projected onto the T3, T5 and O2 loci. Instead, the initially normal PSD level of θ -rhythm generating structures, which are projected onto the O2 locus, decreases. A significantly reduced level of EEG Entropy in locus T5 increases to normal, instead, the normal level of Entropy in locus O2 decreases. The physiological essence of Entropy is explained in detail by us in a recent monograph [21]. Another neurotropic effect of the balm consists in leveling the slight right-sided asymmetry of the α -rhythm (decrease in the Laterality index).

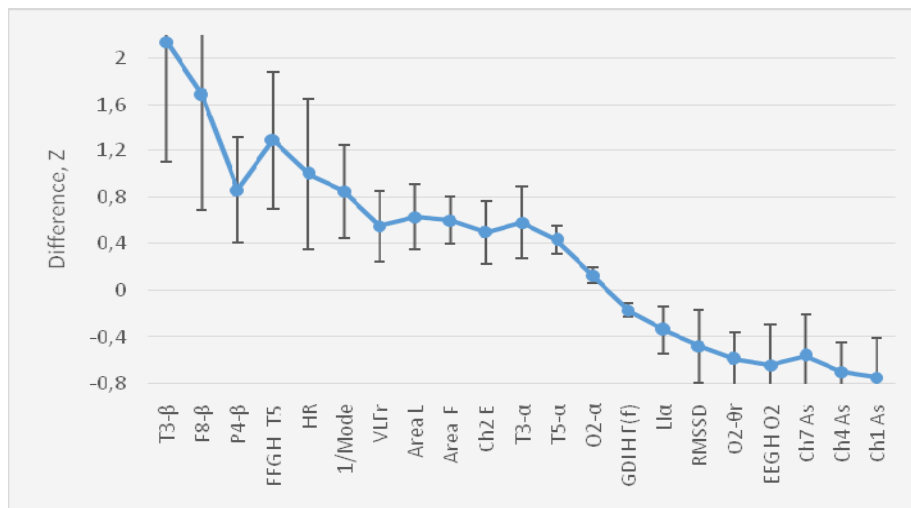


Fig.2. Effects (direct differences, $Z \pm SE$) of balm using on the GDV, EEG, HRV parameters

The described changes in EEG are accompanied by an increase in the frequency of the heart rhythm and the indicator inverted to ModeHRV, as well as relative PSD of VLFb and HRV, which probably reflect the level of circulating catecholamines and/or glucocorticoids [10, 32], while the HRV-markers of sympathetic tone (LFnu and LF/HF) do not change at all, and the HRV- marker of vagal tone RMSSD decreases insignificantly. There is an assumption that the VLF band of HRV reflects the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system [25, 28], as well as the renin-angiotensin system [1].

The identified sympatho(adreno)mimetic effect of balm is consistent with previous data on its proinotropic effect on the isolated heart of a frog, which is comparable to that of adrenaline [2], an increase in the K/Na ratio of daily urine and urinary excretion 17-KS as a markers of mineralocorticoids and glucocorticoids in rats [16, 23, 40], as well as an increase in urinary excretion 17-OKS and 17-KS and increase in sympathetic tone with unchanged vagal tone in children (however, the 1/Mode parameter decreased) [23, 33].

It is interesting that bioactive Naftussya water has similar effects in vitro and in vivo [2, 16, 17, 23, 33, 40], which is probably due to the presence of polyphenols in the composition of both means [2, 24], which are able to inhibit the activity of catechol-o-methyltransferase [39].

The identified modulating effects of the balm on the CNS and ANS parameters are accompanied by an expansion of the GDI Area in the frontal and left projections, which reflects an increase in the emission of biophotons by the skin of the fingers, mainly of the left hand. In addition, a slight but statistically significant decrease in the normal Entropy of the GDI in the frontal projection was found, reflecting "internal production of negative Entropy and stabilization of homeokinesis" [30].

According to Ayurvedic medicine, Chakras are power centers, related to the endocrine glands and neural plexus as well as to some organs. Therefore, the analysis of Chakras in the context of this study is quite appropriate.

We discovered an increase in the Energy of the second Chakra. Puchko [51] states that the second Chakras related to the ovaries, adrenals and kidneys. Chase [14] provides a table according to which the second Chakras associated with testes/ovaries, inferior mesenteric ganglion, ileum, organs of reproduction. This is consistent with the received data on the activation of the adrenal glands, or rather their medullary zone, and suggests the possible activation of the adrenal cortex and gonads (this will be the subject of further research as well as physical capacity [49, 53]).

Other effects of the balm are the leveling of the pronounced right-sided Asymmetry of the first Chakra and the transformation of a moderate right-sided Asymmetry into a moderate left-sided one of the fourth and seventh Chakras.

It is believed that the first Chakra is associated with adrenals, pelvic nerve plexus [14] or testicles [51]; fourth Chakra - with celiac and cardiac plexus, vagus nerve, heart as well as thymus;

seventh Chakra – with right and upper brain as well as pineal gland [14, 51]. Such changes in the lateralization of the Chakras are satisfactorily consistent with the decrease in the tone of the right vagal nerve, which is responsible for sinus arrhythmia, as well as with the left lateralization of alpha rhythm. At the same time, this suggests the possible immunotropic effects of the balm. The immunotropic effects of the balm were found in children and adults, but without their connection with the neurotropic effects [16, 17, 23, 33], as is known for the bioactive Naftussya water [33 - 38, 47, 48].

In order to identify among the registered parameters those whose constellation is characteristic for phytochemical composition, discriminant analysis was used [27]. The forward stepwise program included 14 variables in the discriminant model (Tables 1 and 2). Among them, 1 relate to **theta-rhythm**, 2to**alpha-rhythm**, 2to**beta-rhythm**, 2to**entropy** of EEG, 1 to **HRV**. However, we are most interested in the 6 parameters of **biophotonics**, which confirms their relationship with the parameters of EEG and HRV [3-9].

Table 1

Discriminant Function Analysis Summary for GDV, EEGs and HRVs Variables as well as their Referencelevels and Coefficients of Variability

Step 14, N of vars in model: 14; Grouping: 2grps;
Wilks' Λ : 0,0185; approx. $F_{(14)}=18,9$; $p=0,0022$

Variables currently in the model (n=148)	Groups (n)			Parameters of Wilks' Statistics					
	Base-line (10)	After Balm (10)	Difference (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove (1,5)	p-level	Tolerance	Reference Cv/SD
Area GDI Left, kpixels	25,2 1,2	27,3 1,1	+2,1 0,9	0,047	0,395	7,65	0,040	0,012	24,6 0,136
Area GDI Frontal, kpixels	25,7 1,2	27,9 1,2	+2,2 0,7	0,049	0,375	8,34	0,034	0,013	24,5 0,150
Entropy GDI Frontal (f)	3,65 0,05	3,57 0,05	-0,09 0,03	0,023	0,821	1,09	0,345	0,181	3,64 0,140
Chakra 1 Asymmetry	+0,16 0,10	-0,03 0,07	-0,19 0,08	0,073	0,253	14,8	0,012	0,023	-0,09 0,25
Chakra 2 Energy	+0,04 0,11	+0,19 0,06	+0,15 0,08	0,019	0,992	0,04	0,851	0,067	-0,03 0,31
Chakra 4 Asymmetry	+0,14 0,09	-0,09 0,03	-0,22 0,08	0,117	0,158	26,6	0,004	0,025	0,00 0,32
Entropy EEG PSD in O2	0,754 0,048	0,666 0,030	-0,088 0,049	0,053	0,347	9,43	0,028	0,054	0,776 0,179
Entropy EEG PSD in T5	0,674 0,079	0,840 0,025	+0,166 0,075	0,040	0,464	5,77	0,062	0,074	0,825 0,156
O2- θ PSD, %	6,0 1,0	3,7 0,8	-2,3 0,9	0,059	0,313	10,9	0,021	0,054	7,0 0,554
Laterality α , %	+5,3 6,0	-6,3 6,7	-11,6 6,7	0,091	0,203	19,6	0,007	0,047	-1 34
T3- α PSD, $\mu V^2/Hz$	62 17	112 33	+50 27	0,079	0,234	16,4	0,010	0,009	90 0,972
P4- β PSD, $\mu V^2/Hz$	100 16	147 37	+47 24	0,139	0,133	32,5	0,002	0,003	89 0,611
F8- β PSD, $\mu V^2/Hz$	52 10	110 41	+58 34	0,083	0,223	17,4	0,009	0,027	44 0,771
Mode HRV, msec	865 30	780 55	-85 40	0,030	0,616	3,12	0,138	0,133	880 0,114

Other variables, despite their recognizable properties, were outside the discriminant model, apparently due to duplication and/or redundancy of information (Table 3).

Table 2
Summary of Stepwise Analysis for GDV, EEGs and HRVs Variables. The variables are ranked by criterion Lambda

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Chakra 4 Asymmetry	6,02	0,025	0,749	6,02	0,025
Chakra 2 Energy	9,84	0,006	0,475	9,41	0,002
Area GDI Left, kpixels	8,32	0,011	0,312	11,7	<10 ⁻³
Area GDI Frontal, kpixels	3,65	0,075	0,251	11,2	<10 ⁻³
Chakra 1 Asymmetry	2,77	0,118	0,210	10,6	<10 ⁻³
Laterality α, %	4,30	0,059	0,158	11,6	<10 ⁻³
P4-βPSD, μV²/Hz	1,47	0,249	0,140	10,5	<10 ⁻³
F8-βPSD, μV²/Hz	1,74	0,214	0,121	9,97	<10 ⁻³
T3-αPSD, μV²/Hz	4,42	0,062	0,084	12,1	<10 ⁻³
Mode HRV, msec	2,56	0,144	0,065	12,9	<10 ⁻³
O2-θ PSD, %	1,14	0,317	0,057	12,0	<10 ⁻³
Entropy EEG PSD in O2	2,75	0,141	0,041	13,6	0,001
Entropy EEG PSD in T5	4,94	0,068	0,023	20,0	<10 ⁻³
Entropy GDI Frontal (f)	1,09	0,345	0,019	18,9	0,002

Notes. In each column, the first line is the average, the second – SE. In norm column - the average and Cv or *SD*. The “Difference” and “Norm” columns are not the result of discriminant analysis.

Table 3
Discriminant Function Analysis Summary for GDV, EEG and HRV Variables currently not in the model

Variables	Groups (n)			Parameters of Wilks' Statistics					Reference Cv/ <i>SD</i>
	Base-line (10)	After Balm (10)	Difference (10)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	
Chakra 7 Asymmetry	+0,09 0,10	-0,05 0,06	-0,14 0,08	0,018	0,980	0,969	0,381	0,311	+0,04 0,24
T3-β PSD, μV²/Hz	114 31	235 82	+120 58	0,018	0,996	0,016	0,905	0,089	77 0,726
T5-αPSD, %	20,6 3,2	28,5 3,6	+7,9 2,1	0,018	0,980	0,084	0,787	0,136	35,1 0,516
O2-αPSD, μV²/Hz	196 97	257 123	+61 34	0,015	0,805	0,969	0,381	0,080	301 1,522
Heart Rate, beats/min	68,9 2,3	76,9 6,2	+8,0 5,2	0,015	0,980	0,016	0,585	0,089	68,0 0,118
VLF/TP HRV, %	40,1 5,3	50,3 7,3	+10,2 5,6	0,017	0,919	0,351	0,585	0,311	50,7 0,365
RMSSD HRV, msec	33,9 6,8	25,8 6,2	-8,1 5,3	0,018	0,805	0,084	0,381	0,136	37,0 0,459

Calculating the value of the discriminant root for each patient as the sum of the products of non-standardized (raw) coefficients on the individual values of discriminant variables together with the constant (Table 4) allows visualization of each patient in the information space of the root (Fig. 3).

Lower root levels after treatment reflect its enhancing effect on variables, information about which is reflected in the root in reverse, instead reducing effect on variables that are directly related to the root (Table 5).

Standardized and raw coefficients and constant for discriminant variables

Variables	Coefficients	
	Standardized	Raw
Chakra 4 Asymmetry	5,874	28,89
Chakra 2 Energy	-0,345	-1,255
Area GDI Left, kpixels	7,230	0,0020
Area GDI Frontal, kpixels	-7,107	-0,0018
Chakra 1 Asymmetry	5,798	20,88
Laterality α , %	4,153	0,206
P4- β PSD, $\mu V^2/Hz$	-16,04	-0,179
F8- β PSD, $\mu V^2/Hz$	5,445	0,058
T3- α PSD, $\mu V^2/Hz$	9,088	0,110
Mode HRV, msec	-1,715	-0,012
O2- θ PSD, %	-3,607	-1,242
Entropy EEG PSD in O2	3,504	27,64
Entropy EEG PSD in T5	-2,708	-14,67
Entropy GDI Frontal (f)	1,003	6,454
Constant		-12,79
Eigenvalue		52,9
Squared Mahalanobis Distance=191; F(14)=18,9; p=0,002		
Canonical R=0,991; Wilks' Λ =0,0185; $\chi^2(14)=44$; p<10 ⁻⁴		

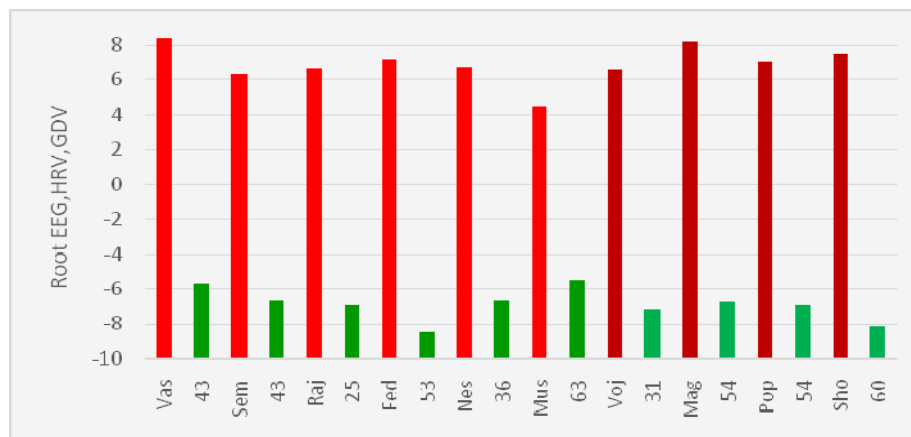


Fig. 3. Individual values of the discriminant root before and after course using of Phytocomposition at women and men. The code and age of the patients are indicated

Table 5

Correlations between Variables and Root as well as Z-scores of variables

Variables	R	Baseline (10)	After Balm (10)	Difference (10)
1	2	3	4	5
Area GDI Left	-0,042	+0,19±0,35	+0,82±0,34	+0,63±0,28
Area GDI Frontal	-0,041	+0,34±0,03	+0,94±0,34	+0,60±0,20
Chakra 2 Energy	-0,041	+0,21±0,35	+0,71±0,18	+0,50±0,27
Entropy EEG PSD in T5	-0,065	-1,18±0,61	+0,11±0,19	+1,29±0,59
T3- β PSD		+0,66±0,55	+2,80±1,46	+2,14±1,04
F8- β PSD	-0,044	+0,22±0,31	+1,90±1,19	+1,68±0,99
P4- β PSD	-0,038	+0,20±0,29	+1,06±0,68	+0,86±0,45
T3- α PSD	-0,044	-0,32±0,20	+0,26±0,38	+0,58±0,31

	1	2	3	4	5
T5-αPSD			-0,80 \pm 0,18	-0,37 \pm 0,20	+0,43 \pm 0,12
O2-αPSD			-0,23 \pm 0,21	-0,10 \pm 0,27	+0,13 \pm 0,07
1/Mode HRV		-0,044	+0,15 \pm 0,30	+1,00 \pm 0,55	+0,85 \pm 0,40
Heart Rate			+0,11 \pm 0,29	+1,11 \pm 0,78	+1,00 \pm 0,65
VLF/TP HRV			-0,57 \pm 0,28	-0,02 \pm 0,39	+0,55 \pm 0,30
Chakra 1 Asymmetry	0,049		+1,00 \pm 0,40	+0,25 \pm 0,29	-0,75 \pm 0,34
Chakra 4Asymmetry	0,079		+0,43 \pm 0,27	-0,27 \pm 0,09	-0,70 \pm 0,25
Chakra 7 Asymmetry			+0,20 \pm 0,40	-0,36 \pm 0,24	-0,56 \pm 0,35
Laterality α	0,042		+0,19 \pm 0,18	-0,15 \pm 0,20	-0,34 \pm 0,20
Entropy GDI Frontal (f)	0,040		+0,02 \pm 0,09	-0,14 \pm 0,10	-0,17 \pm 0,06
Entropy EEGPSD in O2	0,050		-0,16 \pm 0,35	-0,80 \pm 0,22	-0,64 \pm 0,35
O2-θ PSD	0,058		-0,28 \pm 0,27	-0,87 \pm 0,20	-0,59 \pm 0,23
RMSSD HRV			-0,18 \pm 0,40	-0,66 \pm 0,37	-0,48 \pm 0,31

Note. The “*Difference*” column is not the result of discriminant analysis

An additional criterion for a clear distinction between the integrated states of patients before and after treatment is the 100% accuracy of classification based on coefficients and constants for classification functions (Table 6).

Table 6

Coefficients and constants of classification functions

Clusters	Before	After
Variables	p=,500	p=,500
Chakra 4Asymmetry	469,4	70,48
Chakra 2 Energy	37,37	54,70
Area GDI Left, kpixels	0,0421	0,0147
Area GDI Frontal, kpixels	-0,0287	-0,0035
Chakra 1 Asymmetry	621,2	332,9
Laterality α, %	1,759	-1,081
P4-βPSD, μV²/Hz	-2,662	-0,197
F8-βPSD, μV²/Hz	0,541	-0,256
T3-αPSD, μV²/Hz	3,036	1,520
Mode HRV, msec	0,316	0,485
O2-θ PSD, %	-41,91	-24,77
Entropy EEGPSD in O2	614,4	232,8
Entropy EEG PSD in T5	-394,4	-191,9
Entropy GDI Frontal (f)	838,4	749,3
Cnstants	-1864,9	-1688,4

Therefore, the use of an adaptogenicphytocomposition by practically healthy people causes a significant modulating neurotropic effect, which is accompanied by an increase in the emission of biophotons, which is considered an integral marker of energy processes in the body[30]. The previously revealed close connections between the parameters of biophotonics and the neuro-endocrine-immune complex [3-9] provide grounds for predicting the effect of this phytoadaptogen on the endocrine and immune systems, which, together with the nervous system, form the foundation of sanogenesis and pathogenesis[20, 45].

Acknowledgment

We express sincere gratitude to GI Dubkova and TA Korolyshynas well as administration of clinical sanatorium “Moldova” for help in recording GDV, EEG and HRV. Special thanks to the volunteers.

Accordance to ethics standards

Tests in patients are conducted in accordance with positions of Helsinki Declaration 1975, revised and complemented in 2002, and directive of National Committee on ethics of scientific researches. During realization of tests from all participants the informed consent is got and used all

measures for providing of anonymity of participants.

References:

1. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science (NY)*. 1981; 213(4504): 220-222.
2. Alyeksyeyev OI, Popovych IL, Panasyuk YeM, Barylyak LG, Sarancha SN, Shumakov MF. *Adaptogens and Radiation [in Ukrainian]*. Kyiv. Naukovadumka; 1996: 126.
3. Babelyuk VE, Gozhenko AI, Dubkova GI, Babelyuk NV, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and principal neuroendocrine factors of adaptation. *Journal of Physical Education and Sport*. 2017; 17(2): 624-637.
4. Babelyuk VYe, Gozhenko AI, Dubkova GI, Zukow W, Hubyts'kyi VY, Ruzhylo SV, Fedayeva SI, KovalchukH Y, Popovych IL. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and immunity. *Pedagogy and Psychology of Sport*. 2021; 7(1): 115-134.
5. Babelyuk VY, Gozhenko AI, Dubkova GI, Babelyuk NV, Zukow W, Kindzer BM, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and phagocytosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(6): 268-276.
6. Babelyuk VYe, Popadynets OO, Dubkova GI, Zukow W, Muszkieta R, Gozhenko OA, Popovych IL. Entropy of gas-discharge image correlates with the entropies of EEG, immunocytogram and leukocytogram but not HRV. *Pedagogy and Psychology of Sport*. 2020; 6(2): 30-39.
7. Babelyuk VY, Tserkovniuk RG, BabelyukN V, Żukow X, Ruzhylo SV, Dubkova GI, Korolyshyn TA, Hubyts'kyi VY, Kikhtan VV, Gozhenko AI, Popovych IL. The parameters of gas discharge visualization (biophotonics) correlated with parameters of acupuncture points, EEG, HRV and hormones. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(12): 359-373.
8. Babelyuk VY, Tserkovnyuk RG, Ruzhylo SV, Dubkova GI, Babelyuk NV, Zukow W, Popovych IL. Causal relationships between the parameters of gas discharge visualization and leukocytogram. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(7): 258-269.
9. Babelyuk VY, Tserkovniuk RG, Dubkova GI, Kruhlyi YS, Korolyshyn TA, Babelyuk NV, Zukow W, Ruzhylo SV, Fihura OA, GozhenkoAI, Popovych IL. Relationships between the neuro-endocrine parameters and virtual chakras energy and asymmetry. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(1): 235-249.
10. Baevskiy RM, Ivanov GG. Heart Rate Variability: theoretical aspects and possibilities of clinical application [in Russian]. *Ul'trazvukovayai funktsionalnaya diagnostika*. 2001; 3: 106-127.
11. Balanovs'kyi VP, Popovych IL, Karpynets' SV. About ambivalence-equilibratory character of influence of curative water Naftussya on organism of human [in Ukrainian]. *Dopovidi ANU. Mat prytekhnnauky*. 1993; 3: 154-158.
12. Berntson GG, Bigger JT jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufman PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, Van der Molen MW. Heart Rate Variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997; 34: 623-648.
13. Brekhman II. *Introduction to Valeology - the Science of Health [in Russian]*. Lenigrad. Nauka; 1987: 125.
14. Chase CR. The Geometry of Emotions: Using Chakra Acupuncture and 5-Phase Theory to Describe Personality Archetypes for Clinical Use. *MedAcupunct*. 2018;30(4):167-178.
15. Fihura OA, Ruzhylo SV, Żukow X, Popovych IL. Immediate effects of Ukrainian phytocomposition on biophotonics (GDV), EEG and HRV parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(7): 349-365.

Повний список література складається з 57 найменувань. Зберегається у редакції.

Робота надійшла в редакцію 01.06.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

В. В. Кірчев, Р. С. Вастьянов

ВПЛИВ СЕМАКСУ ТА ГОПАНТЕНОВОЇ КИСЛОТИ НА ЛОКОМОТОРНУ АКТИВНІСТЬ ТА НЕВРОЛОГІЧНИЙ ДЕФІЦИТ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ

Одеський національний медичний університет

Summary. Kirchev V. V., Vastyanov R. S. **INFLUENCE OF SEMAX AND HOPANTHENIC ACID ON RATS LOCOMOTOR ACTIVITY AND NEUROLOGICAL DEFICIT IN CONDITION OF BRAIN CHRONIC ISCHEMIA.** - *Odessa National Medical University; e-mail: kirchevavv@gmail.com*. The prevalence and incidence of cerebrovascular pathology, especially chronic progressive forms, is constantly increasing today. The treatment of chronic forms of cerebral blood supply insufficiency is gaining special relevance. The insufficient efficacy of postischemic disorders correction and/or behavioral manifestations is justified by insufficient research of this complex cerebrovascular catastrophe pathogenetic mechanisms which results in insufficiently efficient efforts to implement sanogenetic effects. The purpose of the study is to determine the efficacy of semax and hopanthenic acid complex treatment of motor disorders and formed neurological disorders in rats under the conditions of experimental brain chronic ischemia. The authors came to a conclusion regarding the neuroprotective efficacy of the used complex of pharmacological drugs - semax and hopanthenic acid - which has an expressed effect in the aspect of locomotor behavior normalizing and neurological deficits eliminating starting from the 3rd day of the trial. Emphasis is placed on the intranasal route of semax administration which improves the pharmacokinetics of the compound and generally indicates the benefit of a pathogenetically based method of developing pharmacocorrection of brain chronic ischemia.

Key words: brain chronic ischemia, semax, hopanthenic acid, intranasal administration.

Реферат. Кірчев В. В., Вастьянов Р. С. **ВПЛИВ СЕМАКСУ ТА ГОПАНТЕНОВОЇ КИСЛОТИ НА ЛОКОМОТОРНУ АКТИВНІСТЬ ТА НЕВРОЛОГІЧНИЙ ДЕФІЦИТ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ.** В сучасних умовах постійно збільшується поширеність та захворюваність на цереброваскулярну патологію, особливо хронічних прогресуючих форм. Особливої актуальності набуває лікування хронічних форм недостатності мозкового кровопостачання. Недостатня ефективність корекції постішемічних розладів та/або поведінкових проявів має обґрунтування в недостатній дослідженості патогенетичних механізмів цієї складної цереброваскулярної катастрофи, наслідком чого є недостатньо ефективні спроби реалізації саногенетичних ефектів. Метою дослідження є визначення ефективності застосування семаксу та гопантенової кислоти в комплексному лікуванні моторних розладів та сформованих неврологічних порушень у щурів за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку. Автори дійшли висновку стосовно нейропротективної ефективності застосованого комплексу фармакологічних препаратів – семаксу та гопантенової кислоти, який чинить ефективну дію в аспекті нормалізації локомоторної поведінки та усунення неврологічного дефіциту, починаючи з 3-ї доби досліду. Акцент робиться на інтраназальному шляху введення семаксу, що покращує фармакокінетику сполуки та загалом свідчить на користь

патогенетично обґрунтованого способу розробки фармакокорекції хронічної ішемії мозку.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, семакс, гопантенова кислота, інтраназальне введення, патогенетичне лікування

Реферат. Кирчев В. В., Вастьянов Р. С. **ВЛИЯНИЕ СЕМАКСА И ГОПАНТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА.** - *Одесский национальный медицинский университет; e-mail: kirchevavv@gmail.com.* В современных условиях постоянно увеличивается распространенность и заболеваемость цереброваскулярной патологией, особенно прогрессирующих хронических форм. Особую актуальность приобретает лечение хронических форм недостаточности мозгового кровоснабжения. Недостаточная эффективность коррекции постишемических расстройств и/или поведенческих проявлений является следствием недостаточной изученности патогенетических механизмов этой цереброваскулярной катастрофы и малой эффективности способов реализации саногенетических эффектов. Цель: определить эффективность применения семакса и гопантеновой кислоты в комплексном лечении моторных расстройств и сформированных неврологических нарушений при экспериментальном воспроизведении хронической ишемии мозга. Предлагаемый комплекс фармакологических препаратов – семакса и гопантеновой кислоты – оказывает эффективное действие в аспекте нормализации локомоторного поведения и устранения неврологического дефицита, начиная с 3-х суток опыта. Акцент делается на интраназальном пути введения семакса, что улучшает фармакокинетику соединения и свидетельствует в пользу патогенетически обоснованного способа разработки фармакокоррекции хронической ишемии мозга.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, семакс, гопантеновая кислота, интраназальное введение, патогенетическое лечение

Вступ

В сучасних умовах постійно збільшується поширеність та захворюваність цереброваскулярною патологією (ЦВП), особливо хронічних прогресуючих форм. При цьому необхідно відзначити, що багато проявів ЦВП досить рано формують клінічні синдроми, які додатково призводять до соціально-побутової дезадаптації, інвалідизації та ін. [9, 11, 13]. Цереброваскулярна патологія в даний час переросла з медичної проблеми в соціальну, оскільки, згідно даних медичної статистики, в усіх країнах вона є однією з основних причин летальності, інвалідизації і в цілому зниження якості життя пацієнтів [14, 15]. При цьому хронічна ішемія мозку як феномен і патологічний процес, і, відповідно, пацієнти з хронічною ішемією мозку представляють переважну масу випадків і епізодів цереброваскулярної патології [9, 16]. В цьому аспекті особливої актуальності набуває лікування хронічних форм недостатності мозкового кровопостачання.

При формуванні церебральної ішемії, а особливо, в її динаміці, що є характерною властивістю хронічної ішемії мозку, в експериментальних і клінічних умовах, додатково до загибелі біологічного організму, відзначається виражена редукція та/або дезорганізація моторних та сенсорних функцій [17] з формуванням суттєвого неврологічного дефіциту, який має характер вираженої клінічної маніфестації [18]. Показано також розвиток в динаміці хронічної ішемії мозку порушень просторової орієнтації, вертикалізації, координації, роботи рухового аналізатора, який приймає участь в цих процесах [2]. З фундаментальної точки зору важливо представляти, що при хронічній ішемії мозку істотно порушуються регуляторні процеси в мозку, перебіг яких забезпечується вестибулярною, зоровою, шкірною, пропріоцептивною і іншими сенсорними кортикальними проєкціями і центральним контролем [9, 11, 14, 15, 18].

З токи зору лікування хронічної ішемії мозку є наступні складнощі: по-перше, сам по собі перебіг *хронічної*, тобто розтягнутої в терміновому аспекті, ішемії мозку. По-друге, поліпрагмазія при лікуванні і в той же час недостатня ефективність комплексної корекції індукованих ішемією мозку симптомів. По-третє, недостатня ефективність корекції

постішемичних розладів та/або поведінкових проявів має обґрунтування в недостатній дослідженості патогенетичних механізмів цієї складної цереброваскулярної катастрофи, наслідком чого є недостатньо ефективні спроби реалізації саногенетичних ефектів.

Звичайно, що при організації експериментальних досліджень ми виходили з існуючих Протоколів та рекомендацій стосовно лікування хронічної ішемії мозку. Але при цьому ми також враховували 2 головних моменти: по-перше, нашу увагу привернули показані нейропротективні ефекти семаксу та гопантенової кислоти [5, 10] при ішемічних станах. А, по-друге, ми вирішили дослідити ефективність інтраназального введення одного з оборонних фармакологічних препаратів, зважаючи на більшу швидкість надходження цієї сполуки безпосередньо до мозку в такому випадку з точки зору її фармакокінетики. Зрозуміло, що з фундаментальної точки зору порівняльна здатність проникнення будь-якого фармакологічного препарату до ЦНС за умов його системного та інтраназального шляхів введення є превалюючою при інтраназальному введенні, оскільки в цьому разі обрана сполука уникає можливості перетинати гемато-енцефалічний бар'єр, що є позитивним з фармакокінетичної точки зору і перспективним з точки зору скорішого отримання більшої концентрації потрібної сполуки з нейропротективними властивостями для реалізації потрібного ефекту протягом постішемичного стану.

Мета: визначити ефективність застосування семаксу та гопантенової кислоти в комплексному лікуванні моторних розладів та сформованих неврологічних порушень у щурів за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку.

Матеріали і методи дослідження.

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету, дотримано «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях», 1986 (додаток №2); «Міжнародних рекомендацій (етичний кодекс) щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин», прийняті у 1985 році Радою міжнародних наукових організацій (додаток №3) та інш.

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 55 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, котрих годували за стандартною дієтою. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх містили у стандартних умовах з природною 12-год. зміною світла та темряви, вологістю 60% та температурою $22 \pm 1^\circ\text{C}$. Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням загальноприйнятих вимог по проведенню лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.

Модель хронічної ішемії мозку відтворювали шляхом розсічення шкіри, виділення і білатерально перев'язування лігатурами сонних артерій [12]. Розрізняли 5 груп тварин: 1 група - контроль (інтактні щури, в яких лише розсікали шкіру, а перев'язку сонних артерій не проводили, $n=7$). 2 група - дослід (щури з перев'язкою сонних артерій та з відтворенням хронічної ішемії мозку, $n=12$). Щурам 3-ї групи з хронічною ішемією мозку вводили семакс (0.1%, інтраназально, кількістю 10 $\mu\text{л}$, $n=12$). Щурам 4-ї групи з хронічною ішемією мозку вводили гопантенову кислоту (ООО «РИК-фарм», 100 мг/кг, внутрішньоочеревинно, $n=12$). Щурам 5-ї групи ($n=12$) з хронічною ішемією мозку сумісно вводили семакс та гопантенову кислоту.

За щурами після перев'язування сонних артерій спостерігали протягом 7 діб. В цей інтервал часу у щурів з хронічною ішемією мозку визначали моторну активність в тесті «відкрите поле» протягом 2 хв [7]. Неврологічний статус оцінювали при підрахунку вираженості неврологічного дефіциту за шкалою оцінки моторних зрушень в модифікації І.В. Ганнушкіної [1].

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

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження горизонтальної та вертикальної рухової активності в тесті «відкрите поле» наведені на Рис. 1 і Рис. 2. Чітко простежується динаміка суттєвої редукції показників горизонтальної та вертикальної рухової активності в тесті «відкрите поле» в

динаміці хронічного ішемічного синдрому протягом 7 діб спостереження ($P < 0.01$).

На 3-й добі постішемічного стану в групі щурів із хронічної ішемією мозку, яким здійснювали сумісні інтраназальне введення семаксу та в/очер введення гопантенової кислоти, кількість перетнутих квадратів дорівнювала в середньому 14.6 ± 2.1 , що в 4.7 разів перевищувало такий показник в групі щурів із хронічної ішемією мозку без фармакологічної корекції ($P < 0.001$). Подібна динаміка досліджуваного показника рееструвалася до кінця досліду, на 7-й добі досліду становила в середньому 16.8 ± 1.9 квадратів, що суттєво перевищувало відповідний показник в групі щурів із хронічної ішемією мозку без фармакологічної корекції ($P < 0.01$), було співставно з відповідним показником в контрольних спостереженнях ($P > 0.05$) та суттєво перевищувало відповідний показник в групі щурів із хронічної ішемією мозку, яким вводили гопантенову кислоту ($P < 0.05$).

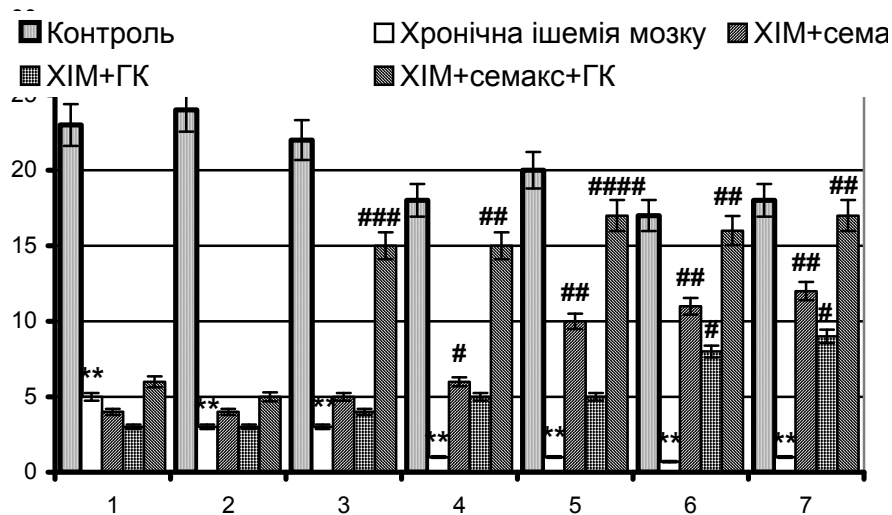


Рис. 1. Вплив роздільного та сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти (ГК) на показники горизонтальної активності щурів з хронічною ішемією мозку в тесті «відкрите поле»

Примітки: ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних ущурів (група 1);

– $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції (група 2; в усіх обчисленнях АНОВА + Ньюман-Куллз критерій)

За вказаних умов кількість перетнутих квадратів в групі щурів із хронічної ішемією мозку, яким вводили семакс, набувала суттєвого перевищення відповідно такого показника в групі щурів із хронічної ішемією мозку без фармакологічної корекції на 4-й добі досліду ($P < 0.05$) з подальшим зростанням вираженості відзначеного ефекту. Так, на 7-й добі з моменту відтворення хронічної ішемії мозку досліджуваній показник в цій групі щурів дорівнював в середньому 12.1 ± 1.5 квадратів, що суттєво перевищувало відповідний показник в групі щурів із хронічної ішемією мозку без фармакологічної корекції ($P < 0.01$) та було співставно з відповідним показником в контрольних спостереженнях ($P > 0.05$).

Щури з хронічною ішемією мозку, яким вводили гопантенову кислоту, тільки на 6-й добі досліду перетинали в середньому 8.7 ± 0.9 квадратів, що суттєво перевищувало відповідний показник в групі щурів із хронічної ішемією мозку без фармакологічної корекції ($P < 0.05$). Зареєстрований ефект гопантенової кислоти за вказаних умов був присутній і на 7-й добі досліду (Рис. 1).

Приблизно аналогічну вираженість ефектів семаксу та гопантенової кислоти у щурів після відтворення хронічної ішемії мозку ми відзначили в разі тестування їх вертикальної

активності в тесті «відкрите поле». Максимальна активність, яка була виражена у нормалізації кількості вертикальних стійок, відзначена в групі щурів із хронічною ішемією мозку, яким здійснювали сумісні введення семаксу та гопантенової кислоти. На 3-й добі досліду щури цієї групи робили в середньому по 3 вертикальні стійки, що втричі перевищувало відповідний показник у щурів із хронічною ішемією мозку без лікування ($P<0.001$). Відзначений ефект тривав до кінця експериментальних спостережень.

А мінімально виражена активність стосовно нормалізації показників вертикальної локомоторики в тесті «відкрите поле» була присутня в групі щурів, яким протягом постішемичного періоду вводили гопантенову кислоту – статистично виражений ефект був досягнутий на 6-й добі досліду і тривав до кінця експерименту ($P<0.05$, Рис. 2).

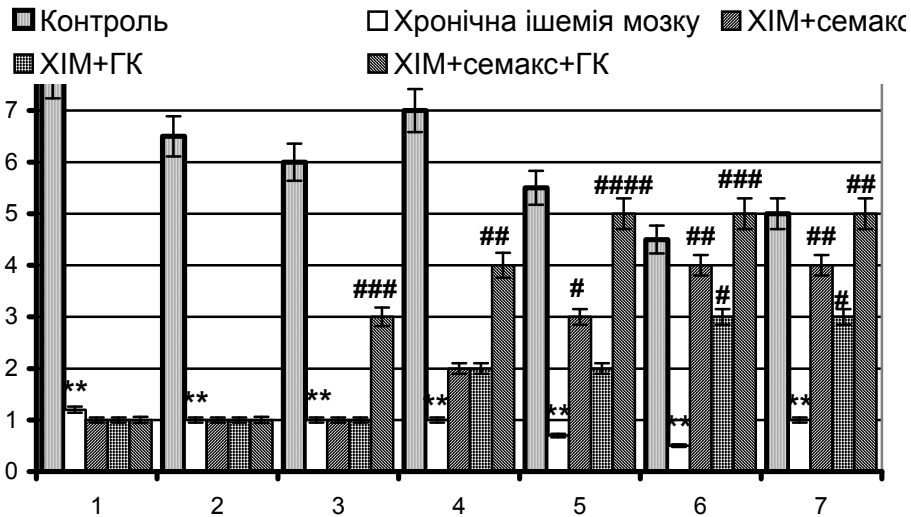


Рис. 2. Вплив роздільного та сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти (ГК) на показники вертикальної активності щурів з хронічною ішемією мозку в тесті «відкрите поле»

Примітки: ** – $p<0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних ущурів (група 1);

– $p<0,05$, ## - $p<0,01$, ### - $p<0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції (група 2; в усіх обчисленнях АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

Поведінково щури з ішемією демонстрували також постійні ліво- та правобічні ротації з частотою в середньому від 5 до 7 за хв. Максимальну кількість ротацій ми виявили на 4-й добі досвіду - 6.7 ± 0.8 , причому число ротацій протягом всього терміну спостереження не змінювалося суттєво. З меншою вираженістю переважно лівобічні ротації ми виявляли у кіндлінгових щурів, причому максимальна їх кількість була в межах від 3 до 4, починаючи з 18-ї доби досліду (таблиця).

При дослідженні вираженості неврологічного дефіциту жоден з щурів в контрольних спостереженнях не демонстрували млявість, повільність і слабкість рухів (тільки в 1 щура на 1-й, 3-й і 7-й добі), «манежні рухи», парез і параліч кінцівок (таблиця). Через 1 добу після відтворення ішемії 10 щурів із 12 демонстрували млявість і повільність рухів, все щури виявляли слабкість рухів, 7 щурів демонстрували «манежні рухи», що було значно більше при порівнянні з відповідними показниками в контрольній групі ($P<0.01$). Подібні результати без динаміки збільшення або зменшення були зареєстровані протягом всього терміну спостереження (таблиця).

За таких умов на 3-й добі досліду найбільш вираженого ефекту нормалізації виявлених неврологічних порушень досягали щури із хронічною ішемією мозку, яким здійснювали сумісні введення семаксу та гопантенової кислоти.

Таблиця

Вплив роздільного та сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти (ГК) на показники вираженості неврологічного дефіциту (%) у щурів з хронічною ішемією мозку

Групи тварин	Млявість, сповільненість рухів	Слабкість рухів	“Манежні” рухи	Парез 1-4 кінцівок	Параліч 1-4 кінцівок
<i>1-а доба</i>					
Контроль, n=7	0	0	0	0	0
XIM, n=12	83**	100**	58**	83**	17**
XIM+семакс, n=12	83**	100**	58**	83**	17**
XIM+ГК, n=12	83**	100**	58**	83**	17**
XIM+семакс+ГК, n=12	67**	83**	67**	83**	9**
<i>3-я доба</i>					
Контроль, n=7	0	14	0	0	0
XIM, n=9	78**	100**	67**	78**	78**
XIM+семакс, n=10	60**	80**	60**	60**	20#
XIM+ГК, n=9	56*	78**	56*	56*	44*
XIM+семакс+ГК, n=10	30* # @	40* # @	20 # @	10 ## @	0 ## @@
<i>5-а доба</i>					
Контроль, n=7	0	0	0	0	0
XIM, n=8	75**	75**	63**	63**	37**
XIM+семакс, n=9	11##	11##	11##	0##	0##
XIM+ГК, n=9	44*	56**	22*	22*	22*
XIM+семакс+ГК, n=10	20 ## @	20 ## @	10 ## @	0 ## @	0 ## @@
<i>7-а доба</i>					
Контроль, n=7	0	14	0	0	0
XIM, n=8	63**	63**	50**	25**	25**
XIM+семакс, n=9	11##	11##	0##	0#	0#
XIM+ГК, n=9	22 ##	22 ##	22 #	0#	0#
XIM+семакс+ГК, n=10	10 ## @	0 ## @	0 ## @	0 ##	0 ##

Позначення: зменшення числа щурів в групах виникло через їх гибель

Примітки: * - $P < 0.05$ і ** - $P < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях;

- $P < 0.05$ і ## - $P < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції;

@ - $P < 0.05$ і @@ - $P < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у щурів з хронічною ішемією мозку, яким вводили семаксу та/або гопантенову кислоту (в усіх обчисленнях Крушкар-Валліс критерій).

Так, млявість і сповільненість рухів реєструвалася лише у 3 щурів із 10, що суттєво відрізнялося від такого показника у щурів із хронічною ішемією мозку без лікування, а також від аналогічних показників у щурів із хронічною ішемією мозку, яким роздільно вводили семакс та гопантенову кислоту (в усіх випадках $P < 0.05$). Решта показників також суттєво відрізнялися від відповідних даних у щурів визначених груп (таблиця). Відзначений ефект лікувального комплексу, який містив в собі семакс і гопантенову кислоту, тривав до кінця досліджу.

На 5-й добі досліджу позитивні ефекти в якості нормалізації всіх неврологічних порушень (в усіх випадках $P < 0.01$) в щурів із відтвореною хронічною ішемією мозку демонстрували щури, яким інтраназально вводили семаксу. Цей ефект реєструвався також й на 7-й добі досліджу.

Нормалізація досліджуваних критеріїв неврологічного дефіциту досягалася пізніше всього, на 7-й добі досліджу, у щурів із хронічною ішемією мозку, яким з лікувальною метою вводили гопантенову кислоту (таблиця).

Таким чином, відзначимо, що у щурів із відтвореною моделлю хронічної ішемії вже протягом 1-ї доби досліду реєструються виражені зміни локомоторної поведінки та розвиваються виражені неврологічні порушення. В цьому контексті цікаво, що аналогічні розлади моторної поведінки та руховий дефіцит діагностуються в клініці у пацієнтів з ішемічним інсультом, клінічними проявам якого релевантна застосована нами модель ішемічного ушкодження мозку [8].

Цікаво також, що локомоторні розлади були практично однаково максимально виражені протягом усього терміну спостереження. В такому разі достатньо впевненим результатом проведених серій експериментальних досліджень ми вважаємо виявлений та продемонстрований факт нормалізації локомоторної дисфункції та неврологічного дефіциту під впливом введення семаксу та гопантенової кислоти. Раніше ми вже висловлювали припущення стосовно того, що грамотно розроблена адекватна фармакологічна корекція хронічного ішемічного синдрому, спричиняючи загальний нейропротекторний ефект, має також усувати зареєстровані поведінкові розлади за модельних умов [19]. І результати цього блоку дослідів впевнено довели, що додатково до загального нейропротективного ефекту, який був виражений у меншій летальності тварин із хронічною ішемією мозку порівняно з таким показником у тварин із хронічною ішемією мозку без лікування, роздільне та сумісне застосування семаксу та гопантенової кислоти сприяло нормалізації горизонтальної та вертикальної локомоторної поведінки тварин в тесті «відкрите поле», а також практично повному усуненню неврологічного дефіциту.

При обговоренні отриманих результатів, як ми вважаємо, доцільно відокремити три основні позиції. На першій ми акцентували увагу вище. Друга позиція – максимально виражений нейропротекторний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку нами було зареєстровано за умов сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти. І третя наша позиція – це реалізація захисної дії за умов досліду при інтраназальному введенні семаксу: проведений в цьому аспекті аналіз отриманих результатів виявив приблизну тотожність (на жаль, яка не отримала статистичної вірогідності) ефективності за умов інтраназального введення щурам із хронічною ішемією мозку семаксу та за умов сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти.

Звичайно, що ми маємо звітувати стосовно ймовірних механізмів реалізації захисних ефектів розробленого оригінального фармакологічного комплексу при його введенні щурам при хронічному ішемічному синдромі.

Семакс – перший препарат групи нейропептидів, який спричиняє нейропротективну, нейрометаболічну, ноотропну та антиастеничну дію, сприяє синтезу найважливіших нейротрофічних факторів мозку [фактор росту нервів (NGF), нейротрофічний фактор мозку (BDNF) та ін.], пригнічує процеси первинної і відстроченої нейрональної загибелі [4]. Ефективність препарату доведена в терапії цереброваскулярних хвороб, її профілактики, а також когнітивних порушень [13].

Відомо, що в структурі гопантенової кислоти є гама-аміномасляна кислота (ГАМК), введена в молекулу D-пантотенової кислоти (вітамін B₅) замість фрагмента бета-аланіну з метою поліпшення її проходження крізь біологічні мембрани в мозок. Саме така фармакохімічна заміна спричинила, з одного боку, втрату молекулою вітамінних властивостей, а з іншого боку, появу психотропної активності, яку пов'язують саме з наявністю ГАМК-фрагменту [6]. Для цієї фармакологічної сполуки притаманні антиастеничний, активізуючий, ноотропний та вегетотропний ефекти [3]. В іншій роботі виражена ефективність гопантенової кислоти була продемонстрована [10] у ветеранів бойових дій з хронічним больовим синдромом та посттравматичним стресовим розладом і була виражена в позитивному впливі на стан пам'яті, зменшенні рівня тривожності та зниження емоційного навантаження. Аналізуючи ці дані, зрозумілими є механізми реалізації антиішемічної дії під впливом обраних препаратів у нашій роботі.

Отже, отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування ефектів фармакологічних сполук, які здатні нормалізувати поведінкові локомоторні порушення, а також відновити неврологічні розлади у пацієнтів з хронічною ішемією мозку. Впевнені, що в такому разі комплексна патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція поведінкових проявів також спрямована на формування

антиішемічного ефекту.

Висновки:

У щурів із відтвореною моделлю хронічної ішемії вже протягом 1-ї доби досліджу реєструються виражені зміни локомоторної поведінки та розвиваються виражені неврологічні порушення.

Локомоторні розлади були практично однаково максимально виражені протягом усього терміну спостереження.

Роздільне та сумісне застосування семаксу та гопантевої кислоти сприяло нормалізації горизонтальної та вертикальної локомоторної поведінки тварин в тесті «відкрите поле», а також практично повному усуненню неврологічного дефіциту.

Максимально виражений нейропротекторний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку було зареєстровано за умов сумісного введення семаксу та гопантевої кислоти.

Антиішемічна ефективність семаксу була досягнута при інтраназальному введенні препарату, що значно підвищує швидкість його дії на нейрони в разі ймовірного їх ішемічного ушкодження.

Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування ефектів семаксу та гопантевої кислоти, які здатні нормалізувати поведінкові локомоторні порушення, а також відновити неврологічні розлади у пацієнтів з хронічної ішемією мозку. При цьому комплексна патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція поведінкових проявів також спрямована на формування антиішемічного ефекту.

Література:

1. Ганнушкина И.В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга. – М., 1977. – 119 с.
2. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврология для врачей общей практики. - М., 2017. – 432 с.
3. Канаева Л.С., Вазагаева Т.И., Ястребова В.В., Шагиахметов Ф.Ш. Эффективность и переносимость пантогама и пантогама актив у больных с астеническими расстройствами. Клиническое применение и фундаментальные исследования. – М.: Триада-фарм, 2009. – С. 104-120.
4. Канунникова Н.П. Нейропротекторные свойства нейропептидов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. - №5. – С. 492-498.
5. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2021. - №1 (63). – С. 76-84.
6. Ковалёв Г.И., Фирстова Ю.Ю., Абаимов Д.А., Старикова Н.А. Качественные и количественные особенности взаимодействия пантогама и пантогама актив с рецепторами нейромедиаторов in vitro // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. - №3. – С. 39-43
7. Лазаренко Н.С., Петров Е.С., Забродин И.О., Вартанян Г.А. Вероятностные характеристики поведения крыс условиях «открытого поля» // Журн. высш. нерв. деят. - 1982. - Т. 32, №6. - С. 1096-1103.
8. Лиленко С.В., Янов Ю.К., Ситников В.П. Расстройства равновесия. Часть I: Этиопатогенез и диагностика. - СПб.: Агентство Медицинской Информации «РИА-МИА», 2005. -128 с.
9. Муратова Т.М., Храмцов Д.М., Стоянов О.М., Бабієнко В.В., Ворохта Ю.М. Вплив чинників довкілля на ризик розвитку цереброваскулярної патології // Досягнення біології та медицини. - 2019. - №2.- С. 36-38
10. Пальцев А.И., Торгашов М.Н., Воронова Ю.С., Баяндина Е.В., Луняки на С.Б. Роль боевого стресса в формировании хронического болевого синдрома у участников боевых действий и его лечение препаратом пантогам актив // Журн неврол и психиат. – 2010. - №9. – С. 43-46.
11. Свиридова Н.К., Чередниченко Т.В. Діагностика та лікування когнітивних розладів у коморбідних пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку // Ліки України. – 2020. - №8 (244). – С. 50–53.

12. Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С., Машенко С.С., Антоненко С.А., Скоробреха В.З. Возможности моделирования ишемии головного мозга у мелких животных // Міжнародний неврологічний журнал. – 2019. - №6 (108). – С. 30-36
13. Суханов А.В. Опыт применения препарата «Семакс» в терапии когнитивных нарушений у лиц молодого возраста, перенесших повторные закрытые черепно-мозговые травмы // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, №1, - С. 70-78.
14. Kalashnikov V.I., Stoyanov A.N., Pulyk O.R., Bakumenko I.K., Skorobrekha V.Z. Features of cerebrovascular reactivity in patients of young age with migraine // Wiad Lek. – 2020. – Vol. 73, N 11. – P. 2443-2446
15. Karger G. 30 years of Cerebrovascular Diseases // Cerebrovasc Dis. – 2021. – Vol.50, N1. – P. 1. doi: 10.1159/000514372.
16. Kazumata K., Tha K.K., Narita H., Kusumi I., Shichinohe H., Ito M., Nakayama N., Houkin K. Chronic ischemia alters brain microstructural integrity and cognitive performance in adult moyamoya disease // Stroke. – 2015. – Vol. 46, N2. – P. 354-360.
17. Raghavan P. Upper Limb Motor Impairment After Stroke // Phys Med Rehabil Clin N Am. – 2015. – Vol. 26, N 4. – P. 599-610.
18. Sanchez-Bezanilla S., Hood R.J., Collins-Praino L.E., Turner R.J., Walker F.R., Nilsson M., Ong L.K. More than motor impairment: A spatiotemporal analysis of cognitive impairment and associated neuropathological changes following cortical photothrombotic stroke // J Cereb Blood Flow Metab. – 2021. – Vol. 41, N 9. – P. 2439-2455.
19. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes // World of medicine and biology. - 2021. - N2 (76). – P. 183-188.

References:

1. Gannushkina I. V. Funkcional'naja angioarhitektonika golovnogo mozga. – M., 1977. – 119 s [In Russian].
2. Golubev V.L., Vejn A.M. Nevrologija dlja vrachej obshhej praktiki. - M., 2017. – 432 s [In Russian].
3. Kanaeva L.S., Vazagaeva T.I., Jastrebova V.V., Shagiahmetov F.Sh. Jeftektivnost' i perenosimost' pantogama i pantogama aktiv u bol'nyh s astenicheskimi rasstrojstvami. Klinicheskoe primenenie i fundamental'nye issledovanija. – M.: Triada-farm, 2009. – S. 104-120 [In Russian].
4. Kanunnikova N.P. Nejroprotektornye svojstva nejropeptidov // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2017. - №5. – S. 492-498 [In Russian].
5. Kaptalan A.O., Stojanov O.M., Ostapenko I.O., Kirchev V.V. Vplyv sumisnogo zastosuvannja meksyprymu ta semaksu na povedinkovi koreljaty posttravmatychnoi' epilepsii' u shhuriv // Aktual'ni problemy transportnoi' medycyny. – 2021. - №1 (63). – S. 76-84 [In Ukrainian].
6. Kovaljov G.I., Firstova Ju.Ju., Abaimov D.A., Starikova N.A. Kachestvennye i kolichestvennye osobennosti vzaimodejstvija pantogama i pantogama aktiv s receptoramij nejromediatorov in vitro // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. – 2012. - №3. – S. 39-43 [In Russian].
7. Lazarenko N.S., Petrov E.S., Zabrodin I.O., Vartanjan G.A. Verojatnostnye harakteristiki povedenija krys uslovijah «otkrytogo polja» // Zhurn. vyssh. nerv. dejat. - 1982. - T. 32, №6. - S. 1096-1103 [In Russian]
8. Lylenko S.V., Janov Ju.K., Sytnykov V.P. Rasstrojstva ravnovesyja. Chast' I: Etyopatogenez y dyagnostyka. - SPb.: Agentstvo Medycynskoj Ynformacyy «RYA-MYA», 2005. - 128 s [In Russian].
9. Muratova T.M., Hramcov D.M., Stojanov O.M., Babijenko V.V., Vorohta Ju.M. Vplyv chynnykiv dovkillja na ryzyk rozvytku cerebrovaskuljarnoi' patologii' // Dosjagnennja biologii' ta medycyny. - 2019. - №2.- S. 36-38 [In Ukrainian].
10. Pal'cev A.I., Torgashov M.N., Voronova Ju.S., Bajandina E.V., Lunjaki na S.B. Rol' boevogo stressa v formirovanii hronicheskogo bolevogo sindroma u uchastnikov boevyh dejstvij i ego lechenie preparatom pantogam aktiv // Zhurn nevrologii i psihiat. – 2010. - №9. – S. 43-46 [In Russian].

11. Svrydova N.K., Cherednychenko T.V. Diagnostyka ta likuvannya kognityvnyh rozladiv u komorbidnyh pacientiv iz hronichnoju ishemijeju golovnoho mozku // *Liky Ukrai'ny*. – 2020. - №8 (244). – S. 50–53 [In Ukrainian].
12. Stojanov A.N., Vast'janov R.S., Mashhenko S.S., Antonenko S.A., Skorobreha V.Z. Vozmozhnosti modelirovanija ishemii golovnoho mozga u melkih zhivotnyh // *Mizhnarodnyj nevrologichnyj zhurnal*. – 2019. - №6 (108). – S. 30-36 [In Russian].
13. Suhanov A.V. Opyt primenenija preparata «Semaks» v terapii kognitivnyh narushenij u lic molodogo vozrasta, perenessih povturnye zakrytye cherepno-mozgovye travmy // *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. – 2019. – T. 14, №1, - S. 70-78 [In Russian].
14. Kalashnikov V.I., Stoyanov A.N., Pulyk O.R., Bakumenko I.K., Skorobrekha V.Z. Features of cerebrovascular reactivity in patients of young age with migraine // *Wiad Lek.* – 2020. – Vol. 73, N 11. – P. 2443-2446
15. Karger G. 30 years of Cerebrovascular Diseases // *Cerebrovasc Dis.* – 2021. – Vol.50, N1. – P. 1. doi: 10.1159/000514372.
16. Kazumata K., Tha K.K., Narita H., Kusumi I., Shichinohe H., Ito M., Nakayama N., Houkin K. Chronic ischemia alters brain microstructural integrity and cognitive performance in adult moyamoya disease // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, N2. – P. 354-360.
17. Raghavan P. Upper Limb Motor Impairment After Stroke // *Phys Med Rehabil Clin N Am.* – 2015. – Vol. 26, N 4. – P. 599-610.
18. Sanchez-Bezanilla S., Hood R.J., Collins-Praino L.E., Turner R.J., Walker F.R., Nilsson M., Ong L.K. More than motor impairment: A spatiotemporal analysis of cognitive impairment and associated neuropathological changes following cortical photothrombotic stroke // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2021. – Vol. 41, N 9. – P. 2439-2455.
19. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes // *World of medicine and biology*. - 2021. - N2 (76). – P. 183-188.

Робота надійшла в редакцію 26.05.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Б. А. Насібуллін¹, С. Г. Гуца¹, Х. О. Коєва¹, В. С. Волянська², Н. Н. Муратов³

БІОЛОГІЧНА ДІЯ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД

¹ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології
Міністерства охорони здоров'я України», м. Одеса;

²Одеський національний медичний університет, Україна; ³Національний університет
«Одеська політехніка», Україна

Gushcha Sergey <https://orcid.org/0000-0003-3097-5258>
Nasibullin Boris <https://orcid.org/0000-0003-3963-2374>
Koieva Khrystyna <https://orcid.org/0000-0001-7157-4317>
Volyanska Veronika <https://orcid.org/0000-0002-3019-7620>
Muratov Nail <https://orcid.org/0000-0001-8417-657X>

Summary. Nasibullin B. A.¹, Gushcha S. G.¹, Koeva K. A.¹, Volyanska V. S.², Muratov N. N.³. **BIOLOGICAL EFFECTS OF MINERAL WATERS.** - ¹SI «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of Ministry of Health of Ukraine», Odesa ; ²Odesa National Medical University; ³National University "Odesa Polytechnic", Ukraine; e-mail: gushchasergey11@gmail.com. A comprehensive assessment of the biological effect of medium-mineralized sodium chloride mineral water (MW) and low-mineralized bicarbonate-chloride sodium MW, slightly differing in the concentration of orthoboric (H₃BO₃) and metasilicic acids, and significantly in the concentration of hydrogen sulfide (H₂S), was carried out. MW with a lower concentration of H₂S and H₃BO₃ differed by a higher concentration of sodium and chlorine, less - hydrocarbonates and was characterized by the presence of iodine and bromine. **Object:** White Wistar rats (n =46). **Methods:** Physiological, biochemical, morphological. **Results:** After a course of external application of sodium chloride MW the structural and functional organization of the rats' liver tissue did not change under the use of both waters. MW with a higher concentration of H₂S and H₃BO₃ increased reparative possibilities of hepatocytes while maintaining a moderate activity of redox enzymes. Application of the other MW did not change the hepatic structure. Metabolic reaction of rats' liver tissue under the action of both MWs were different. Under the action of MW with high H₂S composition, high activity of reamination with the occurrence of disbalance of these reactions was preserved, while reduction of lipid peroxidation activity against the background of increased activity of antioxidant protection took place, i.e., preservation of cell membranes increased. No significant changes were observed in the structural and functional organization of renal parenchyma under the use of any MW. The functional state of the kidneys changed unidirectionally, and these changes differences were quantitative and rather soft. **Conclusion:** the identified features of metabolic reactions of internal organs of experimental animals are associated not only with the presence of a higher concentration of H₂S and H₃BO₃ in one of the MW, but also with the presence of microelements, as well as a high content of macro components - sodium and chlorine.

Key words: sodium chloride mineral water, hydrogen sulfide, microelement, metabolism of liver and kidneys.

Реферат. Насібуллін Б. А., Гуца С. Г., Коєва Х. О., Волянська В.С., Муратов Н. Н. **БІОЛОГІЧНА ДІЯ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД.** Проведена комплексна оцінка біологічної дії середньомінералізованої хлоридно-натрієвої мінеральної води (МВ) та маломінералізованої

гідрокарбонатно-хлоридної натрієвої МВ, які незначно відрізняються за вмістом ортоборної (H_3BO_3) та метакремнієвої кислоти, і значно – за вмістом сірководню (H_2S). МВ з меншим вмістом H_2S , H_3BO_3 і гідрокарбонатів та більшим вмістом натрію та хлору), характеризувалася наявністю йоду та бромю. **Об'єкт досліджу:** 46 білих щурів лінії Вістар. **Методи:** фізіологічні, біохімічні, морфологічні. **Результати:** Встановлено, що структурно-функціональна організація тканини печінки експериментальних тварин зберігається при використанні обох вод, проте МВ з більш високою концентрацією H_2S та H_3BO_3 підвищувала репаративні можливості гепатоцитів при збереженні помірної активності окисно-відновних ферментів. Застосування другої МВ не викликало змін у структурі органу. У той же час, реакція метаболізму з боку печінкової тканини щурів під дією обох МВ мала відмінності. Під впливом МВ з високим вмістом H_2S , зберігалася висока активність переамінування при виникненні дисбалансу цих реакцій, а також зниження активності перекисного окиснення ліпідів на тлі підвищення активності антиоксидантного захисту, тобто підвищувалася збереженість клітинних мембран. З боку структурно-функціональної організації паренхіми нирок при застосуванні обох МВ значних змін не спостерігалось. Функціональний стан нирок змінювався односпрямовано, відмінності цих змін були кількісними та досить м'якими. **Висновки:** Виявлені особливості реакцій метаболізму внутрішніх органів тварин, пов'язані не тільки з наявністю в одній з МВ у більш високій концентрації H_2S і H_3BO_3 , але й з наявністю мікроелементів, а також з більшим вмістом макрокомпонентів – натрію і хлору.

Ключові слова: хлоридна натрієва мінеральна вода, сірководень, мікроелементи, метаболізм печінки та нирок.

Реферат. Насибуллин Б. А., Гуца С. Г., Коева К. А., Волянская В. С., Муратов Н. Н. **БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД.** Проведена комплексная оценка биологического действия среднеминерализованной хлоридно - натриевой минеральной воды (МВ) и маломинерализованной гидрокарбонатно-хлоридной натриевой МВ, незначительно отличающихся содержанием ортоборной (H_3BO_3) и метакремниевой кислот и значительно – содержанием сероводорода (H_2S). МВ с меньшим содержанием H_2S , H_3BO_3 и гидрокарбонатов, отличалась более высоким содержанием натрия и хлора и характеризовалась наличием йода и брома. **Объект исследования:** 46 белых крыс линии Вистар. **Методы исследования:** физиологические, биохимические и морфологические. **Результаты:** После курсового наружного применения хлоридных натриевых МВ установлено, что структурно - функциональная организация ткани печени экспериментальных животных сохраняется при использовании обеих вод, однако, МВ с более высокой концентрацией H_2S и H_3BO_3 повышала репаративные возможности гепатоцитов при сохранении умеренной активности окислительно-восстановительных ферментов. Применение другой МВ не вызывало изменений структуры печени. Метаболизм печеночной ткани крыс под действием обеих МВ имел отличия. Под действием МВ с высоким содержанием H_2S , сохранялась высокая активность переаминирования при возникновении дисбаланса реакций, а так же имело место снижение активности ПОЛ на фоне повышения активности антиоксидантной защиты, т.е. повышалась сохранность клеточных мембран. Со стороны структурно-функциональной организации паренхимы почек при применении обеих МВ, значительных изменений не наблюдалось. Функциональное состояние почек изменялось однонаправленно и различия в этих изменениях были количественными и достаточно мягкими. **Выводы:** Вывявленные особенности реакций метаболизма внутренних органов экспериментальных животных связаны не только с наличием в одной из МВ H_2S и H_3BO_3 в более высокой концентрации, но и с наличием микроэлементов, а так же с большим содержанием макрокомпонентов – натрия и хлора.

Ключевые слова: хлоридная натриевая минеральная вода, сероводород, микроэлементы, метаболизм печени и почек.

Вступ. Мінеральні води (МВ) протягом тривалого часу широко використовуються у відновлювальній медицині, курортній та позакурортній практиці [1 - 5]. Одними з найбільш розповсюджених серед МВ, що застосовуються у бальнеології, вважаються хлоридні натрієві та гідрокарбонатно-хлоридні натрієві МВ, які мають доволі значний діапазон мінералізації [6 - 10]. Слід зазначити, що до макроскладу хлоридних натрієвих та гідрокарбонатно-хлоридних натрієвих природних МВ, крім іонів натрію, калію та хлорид-, гідрокарбонат- іонів входять, у меншій кількості, іони магнію, кальцію, карбонат-, сульфат-іони. У більшості даних МВ, у різних концентраціях, присутні специфічні біологічно активні компоненти та сполуки - бром, йод, ортоборна кислота, метакремнієва кислота, сірководень тощо [11, 12, 13].

Вважається, що біологічну та фізіологічну дію МВ на організм при їх зовнішньому застосуванні, в основному, обумовлює їх макрокомпонентний склад. При цьому, участі специфічних біологічно активних компонентів та сполук, в реалізації біологічної активності МВ приділяють менше значення, за винятком коли їх концентрація дорівнює чи вища за бальнеологічно значущу [14] та визначає бальнеогічну групу, до якої відноситься МВ [15 – 20].

Виявити біологічну дію таких МВ, можливо тільки дослідивши їх вплив безпосередньо на живий організм. Одним з етичних аспектів є неможливість здійснювати такий вплив на організм людини, тому в сучасній теоретичній медицині на перше місце виходять дослідження на лабораторних тваринах [21 - 24].

Мета: виявити особливості біологічної дії хлоридних натрієвих та гідрокарбонатно-хлоридних натрієвих природних мінеральних вод з різним вмістом специфічних біологічно активних компонентів та сполук на структурно-функціональний стан печінки та нирок щурів.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом роботи є дані, отримані при дослідженні 64 білих щурів самиць лінії Вістар аутбредного розмноження масою тіла 180 - 200 гр. Під час експерименту тварини знаходились в експериментально-біологічній клініці (віварії) ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України» (м. Одеса) при постійному харчовому, питному та світловому режимі. Дослідження над тваринами проводились згідно існуючих методичних рекомендацій та правових документів, встановлених Директивою Європейського парламенту та Ради Європи (1986/609/ЄЕС) і наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». У відповідності з задачами роботи, тварини було розподілено на чотири групи:

перша група – 10 тварин, які не піддавалися будь-яким впливам (інтактні тварини), дані яких слугували контролем;

друга група – 18 щурів, які отримували МВ свердловини (свр) № 31-Д села Бруснича Кіцманського району Чернівецької області (Україна);

третья група – 18 щурів, які отримували МВ свр. № 3Р/Е с. Сергії Путильського району Чернівецької області (Україна).

Щури усіх груп мали вільний доступ до поїлок з водопровідною відстоюною водою. Щури 2 та 3 групи, відповідно, МВ отримували у режимі зовнішнього застосування, для чого хвости тварин (тварини при цьому знаходяться в окремих пеналах, де м'яко обмежується їх рух) занурювалися у пробірки з МВ (пробірки знаходяться у пристрої з «водяною банею») на 2/3 довжини, що становить 5 % від поверхні тіла. Температуру МВ підтримували у межах 38,0 °С – 39,5 °С, що відповідає температурі тіла щурів. Щоденна експозиція складала 2 години; курс — 6 процедур з інтервалом в 1 добу.

Функціональний стан нирок оцінювали за впливом на функцію сечоутворення (швидкість клубочкової фільтрації, канальцева реабсорбція, добовий діурез), вивідну функцію (за екскрецією креатиніну, сечовини та хлоридів). Також визначали кислотно-лужну реакцію добової сечі. За добу до виведення з досліду, тварин розміщували у спеціальні індивідуальні бокси (обмінні клітки) для отримання добової сечі.

По завершенню експерименту тварини виводились з досліду декапітацією під ефірним наркозом. Отримували 3 мл крові для проведення біохімічних досліджень та вилучали по 2 шматочки тканини нирок та печінки для проведення морфологічних

досліджень. Перший шматочок проводили крізь спирти зростаючої концентрації і заливали в целоїдин. Виготовляли гістологічні зрізи, які фарбували гематоксилін-еозіном. На отриманих зрізах проводили мікроскопічні дослідження структурних змін печінки та нирок. Другий шматочок заморожували сухою вуглекислою ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$), на виготовлених криостатних зрізах проводили гістохімічні реакції по визначенню активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ). Активність ферментів оцінювали в умовних одиницях оптичної щільності (ум. од. опт. щільн.).

Біохімічними методами в сироватці крові визначали активність АЛАТ та АсАТ, загальний білірубін та його фракції, вміст сечовини і креатініну, вміст малонового діальдегіду (МДА) та активність каталази.

Методичні прийоми та методики, що було задіяно у дослідженнях, затверджено наказом МОЗ України № 692 від 28.09.2009. Статистичну обробку отриманих у серіях дослідів даних проводили за допомогою статистичного пакета Statistica 10.0. При всіх засобах обробки статистичного матеріалу достовірними зрушеннями вважались ті, що знаходились в межах вірогідності за таблицями Ст'юдента $p < 0,05$. Отримані дані порівнювали з відповідними показниками інтактних щурів (1 контрольна група).

В застосованих у дослідженні МВ визначено біологічно активні компоненти та сполуки, що нормуються в бальнеології і додають водам специфічні властивості. Це сірководень та ортоборна кислота, їх виявлено в концентраціях вище бальнеологічної норми [14].

Щури 2 групи отримували воду свр. № 31-Д с. Брусниця Кіцманського району Чернівецької області (Україна), яка за фізико-хімічним складом класифікується як сульфідна (сильносульфідна гідросульфідна) борна маломінералізована гідрокарбонатно-хлоридна натрієва, лужна, холодна. Загальна мінералізація складає 4,08 - 4,45 г/л.

Формула хімічного складу води має наступний вигляд:

свр. № 31-Д	$\text{H}_2\text{S}+\text{HS}^-$	$M_{4,08-4,45}$	$\text{Cl } 66-67$	HCO_3	31-34	pH	8,50-8,65
с. Брусниця	0,192		(Na+K)	95-98	Mg 1-3	T	14,0-16,0 °C
	H_3BO_3						
	0,083-0,093						

У підвищених концентраціях ця МВ містить такі специфічні біологічно активні сполуки, як ортоборна кислота – 83,0 – 93,0 mg/l (при бальнеологічній нормі для борних вод від 35,0 mg/l), сірководень – 192,0 mg/l (при бальнеологічній нормі для сульфідних вод від 10 mg/l). Метакремнієва кислота — 15,00 mg/l (при бальнеологічній нормі понад 50,0 mg/l) [14].

Щури 3 групи отримували борну середньомінералізовану хлоридну натрієву, нейтрально-слабколужну, холодну МВ свр. № 3 Р/Е с. Сергії Путильського району Чернівецької області (Україна).

Формула хімічного складу води має наступний вигляд:

свр. № 3Р/Е	H_3BO_3	0,059	$M_{7,67-8,20}$	$\text{Cl } 89$	HCO_3	10-11	pH	7,15-7,35
с. Сергії				(Na+K)	92-93	Ca 5	T	10,0 °C

Загальна мінералізація складала 7,67-8,20 г/л. Вміст бору у вигляді H_3BO_3 складав 59 mg/l. Вміст наступних елементів складав: сірководень – 0,56 mg/l, йод — 0,33 mg/l (при бальнеологічній нормі понад 5,0 mg/l), бром — 4,60 mg/l (при бальнеологічній нормі понад 25,0 mg/l) та метакремнієва кислота — 12,33 mg/l (при бальнеологічній нормі понад 50,0 mg/l) [14].

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України» (м. Одеса); дотримано основних морально-етичних принципів «Європейській конвенції щодо захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях», 1986 (додаток №2); «Міжнародних рекомендацій (етичний кодекс) щодо проведення медико-біологічних

досліджень з використанням тварин», прийняті у 1985 році Радою міжнародних наукових організацій (додаток №3); дійочих Наказів та стандартів України.

Результати досліджень та їх обговорення. Проведені морфологічні дослідження нирок та печінки тварин. У тварин 2 групи, які отримували курс процедур з МВ свр. № 31-Д с. Брусниця, морфологічні дослідження показали наступне: макроскопічних змін печінки не виявлено. При мікроскопічному дослідженні порушень дольчатої організації печінкової паренхіми не виявлено. Міждолькові прошарки тонкі однорідні. Судини триад повнокровні. У дольках гепатоцити середніх розмірів зібрані у балки на значній площі дольки. Ядра гепатоцитів середні та крупні, гранулярно-волокнистої структури. Цитоплазма їх темно-еозинофільна, дрібно-грудчаста, візуально щільніша біля ядра. Зустрічаються двоядерні клітини. Міжбалкові простори розширені, клітини Купфера з округлими ядрами. Центральна вена повнокровна. Активність СДГ у гепатоцитах дещо ослаблена та складає — $5,0 \pm 0,09$ ум. од. опт. щільн., активність ЛДГ також дещо знижена, і складає — $5,07 \pm 0,17$ ум. од. опт. щільн. Слід підкреслити, що активність СДГ у тканинах досліджених органів 1 групи контролю складає — $7,0 \pm 0,06$ ум. од. опт. щільн., активність ЛДГ складає — $6,0 \pm 0,09$ ум. од. опт. щільн.

При макроскопічному дослідженні нирок змін не виявлено, поверхня їх гладка, на розрізі коркова та мозкова речовина чітко розмежовані. При мікроскопічному дослідженні виявлено, що ниркові тільця округлі, зовнішня капсула ціла, капілярні клубочки теж округлі. Боуменові простори щілиноподібні. Звивчасті каналці округлого перетину з неущожденою епітеліальною вистілкою. Епітеліоцити з набряклою еозинофільною цитоплазмою, ядра невеликі. Просвіти частини каналців звужені за рахунок набряклого епітелію. Інтерстеційні прошарки тонкі, звичайного вигляду. Активність СДГ у епітеліоцитах знижена, і складає — $4,0 \pm 0,07$ ум. од. опт. щільн., активність ЛДГ теж дещо ослаблена, і складає — $5,0 \pm 0,20$ ум. од. опт. щільн. В цілому, структурних проявів будь-яких токсичних уражень не виявлено.

Результати біохімічних досліджень показали наявність змін метаболізму у паренхімі печінки (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив мінеральних вод на метаболічну активність паренхіми печінки

Показники	1 група (контроль)	2 група	3 група
	($M_1 \pm m_1$)	($M_2 \pm m_2$)	($M_3 \pm m_3$)
АлАТ, О/л	$113,31 \pm 2,13$	$107,04 \pm 3,99$	$90,35 \pm 1,03^*$
АсАТ, О/л	$289,64 \pm 12,12$	$223,85 \pm 10,04^*$	$206,85 \pm 5,94^*$
Загальний білірубін, мкмоль/л	$8,44 \pm 0,28$	$4,47 \pm 0,23^*$	$4,33 \pm 0,32^*$
Прямий білірубін, мкмоль/л	$3,06 \pm 0,18$	$1,83 \pm 0,10^*$	$1,80 \pm 0,10^*$
Непрямий білірубін, мкмоль/л	$5,38 \pm 0,15$	$2,63 \pm 0,15^*$	$2,52 \pm 0,22^*$
Креатинін, мкмоль/л	$47,81 \pm 0,63$	$49,66 \pm 2,55$	$44,74 \pm 2,27$
Сечовина, ммоль/л	$2,80 \pm 0,27$	$2,96 \pm 0,06$	$2,92 \pm 0,39$
МДА нмоль/(хв·мг)	$5,94 \pm 0,05$	$5,78 \pm 0,009^*$	$5,92 \pm 0,11$
Каталаза, %	$76,70 \pm 0,13$	$77,29 \pm 0,18^*$	$77,90 \pm 0,21^*$

Примітка.

* — достовірні зміни ($p < 0,05$) розраховано між 1 групою та кожною з дослідних груп.

Згідно даних таблиці 1, у щурів 2 групи активність АлАТ у крові зберігається близькою до даних контролю, а активність АсАТ достовірно знижується. Оскільки активність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) при цьому не збільшується (вміст МДА незначно, але достовірно зменшується), можна вважати, що зміни активності цих ферментів в крові пов'язані не з порушенням цілісності мембран гепатоцитів, а зі зміною інтенсивності у них процесів переамінування. Вочевидь, під впливом МВ свр. № 31-Д с. Брусниця виникає дисбаланс процесів переамінування. Одночасно, майже в два рази знижується вміст у крові загального білірубіну та його фракцій, що свідчить про посилення

активності жовчоутворення у паренхімі печінки. Особливого впливу на активність обміну азотистих сполук не встановлено, оскільки вміст креатиніну та сечовини практично не відрізняється від даних контролю. Що стосується інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, під впливом МВ с. Брусниця воно знижується. В той же час активність АОС (за активністю каталази) незначно, але достовірно зростає. Вочевидь спостерігається позитивний вплив сульфідів на антиоксидатну активність.

Дані щодо впливу МВ свр. № 31-Д с. Брусниця на функціональний стан нирок, наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив мінеральних вод на функціональну активність нирок щурів

Показники	1 група (контроль)	2 група	3 група
	(M ₁ ± m ₁)	(M ₂ ± m ₂)	(M ₃ ± m ₃)
Добовий діурез, мл/дм ²	1,18 ± 0,12	1,25 ± 0,03	1,15 ± 0,02
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/(дм ² · хв)	0,11 ± 0,01	0,15 ± 0,002*	0,17 ± 0,002*
Канальцева реабсорбція, % до фільтрації	99,27 ± 0,06	99,41 ± 0,02*	99,53 ± 0,006*
Виведення креатиніну, ммоль	0,011 ± 0,001	0,015 ± 0,0001*	0,017 ± 0,001*
Виведення сечовини, ммоль	0,79 ± 0,05	0,70 ± 0,01	0,62 ± 0,01*
Виведення хлоридів, ммоль	0,45 ± 0,05	0,40 ± 0,008	0,50 ± 0,07*
pH сечі, од pH	6,36 ± 0,17	6,92 ± 0,05*	7,08 ± 0,03*

Примітка.

* — достовірні зміни (p < 0,05) розраховано між 1 групою та кожною з дослідних груп.

Згідно даних таблиці 2, об'єм добового діурезу у піддослідних щурів 2 групи практично не змінюється, про що свідчить відсутність достовірних змін у порівнянні з групою контролю. Вочевидь, це обумовлене достовірним зростанням як швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), так і збільшенням відсотку реабсорбції рідини, яка фільтрується.

Можна вважати, що зміни метаболізму під впливом МВ не супроводжуються збільшення кількості несприятливих метаболітів та, відповідно, не вимагають надлишкової активності сечоутворення. На користь цього припущення свідчить тенденція до зниження об'єму виведення сечовини, хоча виведення креатиніну зростає, але це можливо пов'язано зі змінами м'язової активності. Має місце послаблення інтенсивності іонного обміну, про що свідчить тенденція до зниження кекскреції хлорид-іонів. pH сечі при цьому зміщується у лужний бік, що також дозволяє вважати, що має місце послаблення каталітичних процесів.

Дослідження структурно-функціональних особливостей печінки щурів, що отримали МВ свр. № 3 Р/Е с. Сергії (3 група тварин) показало, що макроскопічних відмінностей від печінки інтактних щурів не виявлено. Мікроскопічні дослідження показали, що часточкова структура печінки збережена. Міждолькові перетинки тонкі та щільні, судини тріад звичайного вигляду та помірного кровенаповнення. Гепатоцити у дольках зібрані в балки, міжбалкові простори розширені, клітини Купфера з набряклою цитоплазмою та округлими ядрами. Гепатоцити у дольках середніх розмірів, цитоплазма гомогенна темно-еозинофільна, ядра невеликі темно пофарбовані. Активність СДГ в гепатоцитах дольки неоднакова. В гепатоцитах центра дольки вона складає — (5,0 ± 0,11) ум. од. опт. щільн., в гепатоцитах периферії дольки — (6,0 ± 0,16) ум. од. опт. щільн. Активність ЛДГ в гепатоцитах усієї дольки однакова та складає — (5,0 ± 0,12) ум. од. опт. щільн.

Макроскопічне дослідження нирок також не виявило відмінностей від даних контролю. При мікроскопічному дослідженні розподілення корневих та юстгломерулярних ниркових тілець рівномірне. Капілярні клубочки у них округлі, ендотеліоцити з потовщеними ядрами. Їх зовнішні мембрани цілі та щільні. Боуманові простори щілевидні. Інтерстеційні прошарки тонкі. Внутрішньониркові судини помірного кровонаповнення, звичайного виду. Звичасті каналці звичайної структури. Епітелій вистилає їх в один шар

повністю. Ядра епітеліоцитів невеликі темно пофарбовані, цитоплазма епітеліоцитів набрякла. Тому просвіти багатьох каналців не читаються. Активність СДГ в епітеліоцитах усіх каналців — $(6,0 \pm 0,20)$ ум. од. опт. щільн.; активність ЛДГ у них — $(6,0 \pm 0,13)$ ум. од. опт. щільн.

Оцінка змін показників метаболізму у щурів 3 групи показала, що їх спрямованість така ж, як при використанні МВ с. Брусниці. Однак виразність цих змін має низку особливостей. Як видно з даних таблиці 1, зміни активності АлАт у вигляді її послаблення достовірні. Активність АсАТ знижується в обох групах достовірно, але при використанні МВ свр. № 3Р/Е в більшій мірі, тобто дисбаланс та пригнічення процесів трансамінування в обох групах має місце, але у третій воно більш виразне. Зміни вмісту білірубину та його фракцій при використанні обох МВ були дуже схожими як по спрямованості, так і за виразністю. Згідно даних таблиці 1, вміст креатиніну та сечовини у крові змінювався недостовірно, перший показник мав тенденцію до зниження, другий – до збільшення. Це можна розглядати, як свідчення невеликої активації обміну азотистих сполук. Що стосується стану системи ПОЛ/АОС, то достовірних змін її показників не спостерігалось, що можна розглядати як свідчення достатнього енергозабезпечення життєдіяльності звичайними шляхами енергообміну.

Стан показників функції нирок у щурів 3 групи (таблиця 2), мало відрізняється від даних контролю. Об'єм добового діурезу практично не змінювався, хоча й ШКФ та відсоток каналцевої реабсорбції достовірно збільшувались. Посилювалось виведення креатиніну, а сечовини - знижувалось, вочевидь за рахунок змін процесів сечоутворення. При цьому, зниження виведення сечовини відбувалось у більшому ступені, ніж при використанні МВ с. Брусниці. Також достовірно збільшувалось виведення хлорид-іонів та зсувався у лужний бік рН сечі. Можна вважати, що МВ свр. № 3Р/Е впливає на функцію нирок, але цей вплив здійснюється в межах фізіологічного коридору.

Особливості структурних змін печінки при використанні МВ с. Брусниці полягали в наявності ознак підвищення репаративної активності гепатоцитів, при помірній інтенсивності окисно-відновних процесів у них. У нирках відмічається набрякання цитоплазми епітеліоцитів. Особливості метаболічних реакцій полягали у дисбалансі процесів переамінування та посиленні жовчоутворення та жовчовиведення. При цьому, навіть послабленої активності окисно-відновних ферментів достатньо для енергозабезпечення діяльності печінки. Функція нирок при використанні обох МВ змінюється однаково — посилюється дуже значно реабсорбція в ниркових каналцях, при відносно невеликому зростанні ШКФ, за рахунок цього феномену об'єм добового діурезу має тільки тенденцію до збільшення. У той же час, МВ с. Сергії у більшому ступені стимулює вивідну функцію нирок, олужнення сечі та виведення хлорид-іонів. Структурних змін в нирках при застосуванні обох МВ, окрім набрякання епітеліоцитів ниркових каналців, не виявлено.

Вочевидь, виявлені особливості реакції з боку структурно-функціонального стану печінки та нирок здорових тварин при застосуванні обох МВ пов'язані з особливостями їх фізико-хімічного складу за рахунок присутності специфічних біологічно активних компонентів та сполук.

Особливістю МВ с. Брусниці є менша загальна мінералізація, більший вміст гідрокарбонатів, присутність у її складі H_2S у концентрації 192 mg/l (коли біологічний ефект цієї сполуки вважається бальнеологічно ефективним починаючи від 10 mg/l) та присутність ортоборної кислоти у концентрації – $83,0 - 93,0 \text{ mg/l}$ (при бальнеологічній нормі для борних вод від 35 mg/l) [14]. МВ с. Сергії відрізняється більшим вмістом іонів натрію і хлору та більшим вмістом броміду та йоду (при цьому сірководню у ній визначається слідова кількість). Наявність у значній кількості іонів натрію та хлору і практично однаковий вміст ортоборної кислоти, вочевидь визначає загальну спрямованість біологічного ефекту обох МВ – зміни функції нирок, посилення жовчоутворення та жовчовиведення. Значна концентрація сірководню в складі МВ с. Брусниці визначає особливості її біологічної дії – дисбаланс переамінування при послабленні активності окисно-відновних ферментів. Сірководень у концентраціях $25 - 150 \text{ mg/l}$ має велику відновлюючу здатність, що підвищує антиоксидатну активність тканин, перш за все печінки, знижує окисно-відновний потенціал,

оптимізує біоенергетичні процеси [25, 26]. Завдяки такій здатності, присутність H₂S у МВ с. Брусниця й обумовлює особливості її біологічної дії. У цьому аспекті слід згадати концепцію гормезису та [27].

Висновки: Отже, результати наших досліджень показали, що хлоридні натрієві та гідрокарбонатно-хлоридні натрієві МВ, які відрізняються кількісним та якісним складом мікроелементного комплексу, викликають зміни у діяльності печінки та нирок, що мають загальну спрямованість, але відрізняються низкою особливостей.

Біологічний ефект МВ визначається її фізико-хімічним складом, кількістю та співвідношенням макрокомпонентів та специфічних біологічно активних компонентів та сполук.

Література:

1. Cacciapuoti S, Luciano MA, Megna M, Annunziata MC, Napolitano M, Patruno C, et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):3047. DOI: [10.3390/jcm9093047](https://doi.org/10.3390/jcm9093047).
2. Золотарева ТА, Бабов КД, Насибуллін БА, Козьявкін ВИ, Торохтін АМ, Юшківська ОГ. *Медицинская реабилитация*. Київ: КІМ, 2012. 496 с.
3. Munteanu C, Munteanu D, Hoteteu M, Dogaru G. Balneotherapy – medical, scientific, educational and economic relevance reflected by more than 250 articles published in *Balneo Research Journal*. *Balneo Research Journal*. 2019;10(3):174-203. DOI: 10.12680/balneo.2019.257.
4. Joana V, Filipa EA, Cardoso EM, Arosa FA, Vitale M, Taborda-Barata L. Biological Effects of Thermal Water-Associated Hydrogen Sulfide on Human Airways and Associated Immune Cells: Implications for Respiratory Diseases. *Frontiers in Public Health*. 2019;7. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00128.
5. Medical hydrology and balneology environmental aspects / (ed.) F. Maraver, MZ. Karagulle. Publicaciones Universidad complutense de Madrid, 2012. 467 p. http://www.ismh-direct.net/upload/ismh/document/Balneology_2012_6.pdf?web_id=
6. Мінеральні води України За ред. ЕО. Колесника, КД. Бабова. - Київ: Купріянова, 2005. 576 с.
7. Yamazaki T, Ushikoshi-Nakayama R, Shakya S, [Omagari D](#), [Matsumoto N](#), [Nukuzuma C](#), et al. The effects of bathing in neutral bicarbonate ion water. *Sci Rep*. 2021;11, 21789. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01285-4>.
8. Польщаківа ТВ, Гуца СГ, Андрієнко ОІ, Калюжна ВВ, Василькова ВО, Мерцел ДІ, Кулібчук ЛА. Перспективи застосування мінеральних вод Східного регіону України в реабілітації пацієнтів з розповсюдженими хронічними соматичними захворюваннями. *Вода: гігієна та екологія*. 2018;6(1-4):51-56.
9. Fikri-Benbrahim K, Deborah AK, Asmae HH, El Ouali Lalami A, El Hachlafi N, Houti M, Saad R. Main Therapeutic Uses of Some Moroccan Hot Springs' Waters. 2021;11, ID 5599269. <https://doi.org/10.1155/2021/5599269>.
10. Carbajo J, Maraver F. Salt water and skin interactions: new lines of evidence. *International Journal of Biometeorology*. 2018;62(8):1345-1360. DOI: [10.1007/s00484-018-1545-z](https://doi.org/10.1007/s00484-018-1545-z).
11. Babov KD, Nikipelova OM, Sydorenko OS, Gushcha SG, Zabolotna IB, Zukow W. Grounds for the establishment of a state-owned resort on the territory of the city of Morshyn, Lviv region, Ukraine. *Ecological Questions*. 2021;32(1): DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/EQ.2021.005>.
12. Morer C, Roques CF, Françon A, [Forestier R](#), [Maraver F](#). The role of mineral elements and other chemical compounds used in balneology: data from double-blind randomized clinical trials. *Int J Biometeorol*. 2017;61,2159–2173. <https://doi.org/10.1007/s00484-017-1421-2>.
13. Hamidzadeh N, Simaetabar S, Handjani F, Ranjbar S, Moghadam MG, Parvizi MM. Composition of minerals and trace elements at Mamasani thermal source: A possible preventive treatment for some skin diseases. *J Educ Health Promot*. 2017;6:110. DOI:10.4103/jehp.jehp_100_17.
14. Води мінеральні лікувальні. Технічні умови: ГСТУ 42.10-02-96. Київ: Міністерство охорони здоров'я, 1996. 30 с.
15. Медико-гідрогеохімічні чинники геологічного середовища України / за ред. ГІ.

Рудька. - Київ. Чернівці: Букрек, 2015. 724 с. <https://core.ac.uk/download/pdf/132578227.pdf>

16. Carbajo JM, Maraver F. Sulphurous Mineral Waters: New Applications for Health. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:8034084. DOI:10.1155/2017/8034084.

17. Gushcha S.G., Oleshko A.Ya. Bakholdina E.I., Badiuk N.S., Zabolotna I.B. Correction of disturbances of functional activity of the central nervous system in rats with the post-traumatic stress disorder model using remedy with a high magnesium content. *PhOL–PharmacologyOnLine.* 2021;1:12–19.

https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol1/PhOL_2021_1_A003_Gushcha.pdf

18. Pawlik-Sobecka L, Górka-Dynysiewicz J, Kuciel-Lewandowska J. Balneotherapy with the Use of Radon–Sulphide Water: The Mechanisms of Therapeutic Effect. *Appl. Sci.* 2021;11,2849. <https://doi.org/10.3390/app11062849>.

19. Nishimura N, Sugeno Y, Junichi S, Takaaki M, Masako K, Hiroki S, Tetsunari N, et al. Effects of repeated carbon dioxide-rich water bathing on core temperature, cutaneous blood flow and thermal sensation. *European journal of applied physiology.* 2002;87(4-5):337-342. DOI:10.1007/s00421-002-0626-0.

20. Mooventhan A, Nivethitha L. Scientific evidence-based effects of hydrotherapy on various systems of the body. *N Am J Med Sci.* 2014;6(5):199-209. DOI:10.4103/1947-2714.132935.

21. Lindinger MI. Structured water: effects on animals. *Journal of Animal Science.* 2021;99(5):skab063. <https://doi.org/10.1093/jas/skab063>.

22. Насібуллін БА, Гуца СГ, Погребний АЛ, Степанова ВС. Оцінка біологічної дії мінеральних розведених вод на основі розсолів Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області при їх зовнішньому застосуванні. Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2019;2:42-39. DOI: 10.32618/J19MRBPH242.

23. Liang J, Kang D, Wang Y, Yu Y, Fan J, Takashi E. Carbonate ion-enriched hot spring water promotes skin wound healing in nude rats. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117106. DOI:10.1371/journal.pone.0117106.

24. Gushcha SG, Nasibullin BA, Plakida AL, Trubka IA, Volyanska VS, Kalinichenko NV, Balashova I.V. [Comprehensive Assessment of Functional Changes in the Organism of Healthy Rats in External and Internal Use of Silicone Low-Mineralized Mineral Water.](#) *European Journal of Clinical and Biomedical Sciences.* 2018;4(1):1—5. doi: 10.11648/j.ejcs.20180401.11

25. Sen N. Functional and molecular insights of hydrogen sulfide signaling and protein sulfhydration. *Journal of Molecular Biology.* 2017;429(4):543-561. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.12.015.

26. Stier-Jarmer M, Kus S, Frisch D, Sabariego C, Schuh A. Health resort medicine in non-musculoskeletal disorders: is there evidence of its effectiveness? *International Journal of Biometeorology.* 2015;59(10):1523-1544, 2015. DOI: 10.1007/s00484-015-0953-6.

27. Gálvez I, Torres-Piles S, Ortega-Rincón E. Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy? *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1687. DOI: 10.3390 / ijms19061687.

References:

1. Cacciapuoti S, Luciano MA, Megna M, Annunziata MC, Napolitano M, Patruno C, et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(9):3047. DOI: [10.3390/jcm9093047](https://doi.org/10.3390/jcm9093047).

2. Zolotareva TA, Babov KD, Nasibullin BA, Kozyavkin VI, Torokhtin AM, Yushkovskaya OG. Medical rehabilitation. Kyiv: KIM, 2012. 496 p.

3. Munteanu C, Munteanu D, Hoteteu M, Dogaru G. Balneotherapy – medical, scientific, educational and economic relevance reflected by more than 250 articles published in Balneo Research Journal. *Balneo Research Journal.* 2019;10(3):174-203. DOI: 10.12680/balneo.2019.257.

4. Joana V, Filipa EA, Cardoso EM, Arosa FA, Vitale M, Taborda-Barata L. Biological Effects of Thermal Water-Associated Hydrogen Sulfide on Human Airways and Associated Immune Cells: Implications for Respiratory Diseases. *Frontiers in Public Health.* 2019;7. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00128.

5. Medical hydrology and balneology environmental aspects / (ed.) F. Maraver, MZ. Karagulle. Publicaciones Universidad Complutense de Madrid, 2012. 467 p. http://www.ismh-direct.net/upload/ismh/document/Balneology_2012_6.pdf?web_id=

6. Mineral waters of Ukraine / Ed. Ye. O. Kolesnick, K. D. Babov.- Kiev: Kupriyanova, 2005. 576 p.
7. Yamazaki T, Ushikoshi-Nakayama R, Shakya S, [Omagari D](#), [Matsumoto N](#), [Nukuzuma C](#), et al. The effects of bathing in neutral bicarbonate ion water. *Sci Rep.* 2021;11, 21789. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01285-4>.
8. Polshchakova TV, Guscha SG, Andrienko OI, Kaliuzhnaya VV, Vasilkova OV, Mertsel DI, Kulibchuk L. Prospects of the use of mineral waters of the east region of Ukraine in rehabilitation of patients with distributed chronic somatic diseases. *Water: Hygiene and Ecology.* 2018;6(1-4):51-56.
9. Fikri-Benbrahim K, Deborah AK, Asmae HH, El Ouali Lalami A, El Hachlafi N, Houti M, Saad R. Main Therapeutic Uses of Some Moroccan Hot Springs' Waters. 2021;11, ID 5599269. <https://doi.org/10.1155/2021/5599269>.
10. Carbajo J, Maraver F. Salt water and skin interactions: new lines of evidence. *International Journal of Biometeorology.* 2018;62(8):1345-1360. DOI: [10.1007/s00484-018-1545-Z](https://doi.org/10.1007/s00484-018-1545-Z).
11. Babov KD, Nikipelova OM, Sydorenko OS, Gushcha SG, Zabolotna IB, Zukow W. Grounds for the establishment of a state-owned resort on the territory of the city of Morshyn, Lviv region, Ukraine. *Ecological Questions.* 2021;32(1): DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/EQ.2021.005>.
12. Morer C, Roques CF, Françon A, [Forestier R](#), [Maraver F](#). The role of mineral elements and other chemical compounds used in balneology: data from double-blind randomized clinical trials. *Int J Biometeor.* 2017;61,2159–2173. <https://doi.org/10.1007/s00484-017-1421-2>.
13. Hamidzadeh N, Simaetabar S, Handjani F, Ranjbar S, Moghadam MG, Parvizi MM. Composition of minerals and trace elements at Mamasani thermal source: A possible preventive treatment for some skin diseases. *J Educ Health Promot.* 2017;6:110. DOI:10.4103/jehp.jehp_100_17.
14. Mineral healing waters. Specifications: GSTU 42.10-02-96. Kiev: Ministry of Health, 1996. 30 p.
15. Medico-hydrogeochemical factors of the geological environment of Ukraine / ed. GI. Rudko. Kyiv. Chernivtsi: Bukrek, 2015. 724 p. <https://core.ac.uk/download/pdf/132578227.pdf>
16. Carbajo JM, Maraver F. Sulphurous Mineral Waters: New Applications for Health. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:8034084. DOI:10.1155/2017/8034084.
17. Gushcha S.G., Oleshko A.Ya. Bakholdina E.I., Badiuk N.S., Zabolotna I.B. Correction of disturbances of functional activity of the central nervous system in rats with the post-traumatic stress disorder model using remedy with a high magnesium content. *PhOL–PharmacologyOnLine.* 2021;1:12–19. https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol1/PhOL_2021_1_A003_Gushcha.pdf.
18. Pawlik-Sobecka L, Górka-Dynysiewicz J, Kuciel-Lewandowska J. Balneotherapy with the Use of Radon–SulphideWater: The Mechanisms of Therapeutic Effect. *Appl. Sci.* 2021;11,2849. <https://doi.org/10.3390/app11062849>.
19. Nishimura N, Sugenoja J, Junichi S, Takaaki M, Masako K, Hiroki S, Tetsunari N, et al. Effects of repeated carbon dioxide-rich water bathing on core temperature, cutaneous blood flow and thermal sensation. *European journal of applied physiology.* 2002;87(4-5):337-342. DOI:10.1007/s00421-002-0626-0.
20. Mooventhana A, Nivethitha L. Scientific evidence-based effects of hydrotherapy on various systems of the body. *N Am J Med Sci.* 2014;6(5):199-209. DOI:10.4103/1947-2714.132935.
21. Lindinger MI. Structured water: effects on animals. *Journal of Animal Science.* 2021;99(5):skab063. <https://doi.org/10.1093/jas/skab063>.
22. Nasibullin BA., Gushcha SG, Pogrebnyi AL, Stepanova VS. Assessment of the biological effect of mineral diluted water based on brines of the Nynivskoye field p. Horishne Striysky district of Lviv region with their external use. *Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy. Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy.* 2019;2:42-39. DOI: 10.32618/J19MRBPH242.
23. Liang J, Kang D, Wang Y, Yu Y, Fan J, Takashi E. Carbonate ion-enriched hot spring water promotes skin wound healing in nude rats. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117106.

DOI:10.1371/journal.pone.0117106.

24. Gushcha SG, Nasibullin BA, Plakida AL, Trubka IA, Volyanska VS, Kalinichenko NV, Balashova I.V. [Comprehensive Assessment of Functional Changes in the Organism of Healthy Rats in External and Internal Use of Silicone Low-Mineralized Mineral Water](#). European Journal of Clinical and Biomedical Sciences. 2018;4(1):1—5. doi: 10.11648/j.ejcs.20180401.11

25. Sen N. Functional and molecular insights of hydrogen sulfide signaling and protein sulfhydration. Journal of Molecular Biology. 2017;429(4):543-561. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.12.015.

26. Stier-Jarmer M, Kus S, Frisch D, Sabariego C, Schuh A. Health resort medicine in non-musculoskeletal disorders: is there evidence of its effectiveness? International Journal of Biometeorology. 2015;59(10):1523-1544, 2015. DOI: 10.1007/s00484-015-0953-6.

27. Gálvez I, Torres-Piles S, Ortega-Rincón E. Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy? Int J Mol Sci. 2018;19(6):1687. DOI: 10.3390 / ijms19061687.

Робота надійшла в редакцію 10.06.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 546.28:613.31

DOI <https://zenodo.org/record/6984239>*В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко, Н. А. Левицька, Г. С. Суворова***ХАРАКТЕРИСТИКА ВМІСТУ МАГНІЮ В ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ ДО ТА ПІСЛЯ КУЛІНАРНОЇ ОБРОБКИ***Одеський національний медичний університет*MOKIENKO A.V. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-4491-001X>

Summary. Babienko B. B., Mokienko A. V., Levitskaya N. A., Suvorova A. S. **CHARACTERISTICS OF MAGNESIUM CONTENT IN FOOD PRODUCTS BEFORE AND AFTER COOKING.** - *Odessa National Medical University; e-mail: anmokienko1959@gmail.com.* **Introduction.** Today, it is not yet known how much magnesium is consumed daily by an ordinary resident of Ukraine. Studies to determine the magnesium content of processed foods are also lacking. **Objective.** To analyze the problem of magnesium content in foodstuffs and magnesium losses during their culinary processing. **Materials and methods.** Bibliographic, analytical. Results and its discussion. Preliminary calculations of magnesium reduction after cooking show the following. If buckwheat contains 250 mg/100 g of magnesium, then in buckwheat porridge boiled in water, the amount of this element decreases to 51 mg/100 g. Beans also lose magnesium significantly during cooking - from 130 to 35 mg/100 g. The magnesium content in these foods is 3.7. A certain part of the products from the consumer basket of an ordinary Ukrainian (2021) (rice, eggs, meat, milk, vegetables) is also subject to heat treatment, in particular, cooking. If we try to extrapolate the reduction factor of 3.7 magnesium content to these products, then together with unprocessed (bread, cheese, fruit) it will be 193.4 mg, which is 2-2.5 times less than the daily requirement for magnesium for adult men and women (400 and 500 mg, respectively). **Conclusion.** The data obtained allow us to make a preliminary conclusion about the need to expand the data on the content of magnesium in staple foods before and after cooking as a basic source of magnesium intake into the body.

Key words: magnesium, food, cooking, content.

Реферат. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Левицька Н. А., Суворова Г. С. **ХАРАКТЕРИСТИКА ВМІСТУ МАГНІЮ В ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ ДО ТА ПІСЛЯ КУЛІНАРНОЇ ОБРОБКИ.** Аналіз літератури показав, що сьогодні наразі достеменно невідомо, скільки магнію щодобово споживає пересічний житель України. Досліджень щодо визначення вмісту магнію в оброблених продуктах харчування також недостатньо. **Мета** роботи: проаналізувати (згідно літературних даних) проблеми вмісту магнію в продуктах харчування та втрат магнію в процесі їх кулінарної обробки. **Матеріали і методи.** Бібліографічні, аналітичні. **Результати та їх обговорення.** Попередні розрахунки зменшення вмісту магнію після приготування їжі показують наступне. Якщо в гречці магнію міститься 250 мг/100 г, то в гречаній каші, звареній на воді, кількість цього елемента зменшується до 51 мг/100 г. Квасоля при варінні також значно втрачає магній – з 130 до 35 мг/100 г. Середнє значення для кратності зменшення вмісту магнію у цих продуктах харчування складає 3,7. Певна частина продуктів із споживчого кошика пересічного українця (2021 рік) (рис, яйця, м'ясо, молоко, овочі) теж підлягає термічній обробці, зокрема варінню. Якщо зробити спробу екстраполювати кратність зменшення 3,7 вмісту магнію на ці продукти, то разом із непереробленими (хліб, сир, фрукти)

© Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Левицька Н. А., Суворова Г. С.

це складатиме 193,4 мг, що в 2-2,5 рази менше добової потреби у магнії для дорослих чоловіків та жінок (400 та 500 мг відповідно).

Висновок. Необхідно розширити дані щодо вмісту магнію в основних продуктах харчування до та після кулінарної обробки як базового джерела поступлення магнію в організм.

Ключові слова: магній, продукти харчування, кулінарна обробка.

Реферат. Бабиенко В. В., Мокиєнко А. В., Левицкая Н. А., Суворова А. С. **ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ МАГНИЯ В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ ДО И ПОСЛЕ КУЛИНАРНОЙ ОБРАБОТКИ.** - *Одесский национальный медицинский университет; e-mail: anmokienko1959@gmail.com.* **Введение.** Сегодня пока неизвестно,

сколько магния ежедневно потребляет рядовой житель Украины. Исследований по определению содержания магния в обработанных продуктах питания также недостаточно.

Цель работы. Проанализировать проблему содержания магния в продуктах питания и потерь магния в процессе их кулинарной обработки. **Материалы и методы.** Библиографические, аналитические. **Результаты и их обсуждение.** Предварительные

расчеты уменьшения содержания магния после приготовления пищи показывают следующее. Если в гречке магния содержится 250 мг/100 г, то в гречневой каше, сваренной

на воде, количество этого элемента уменьшается до 51 мг/100 г. Фасоль при варке также значительно теряет магний – со 130 до 35 мг/100 г. Кратность уменьшения содержания магния в этих продуктах питания составляет 3,7. Определенная часть продуктов из

потребительской корзины рядового украинца (2021) (рис, яйца, мясо, молоко, овощи) тоже подлежит термической обработке, в частности, варке. Если попытаться экстраполировать кратность уменьшения 3,7 содержания магния на эти продукты, то вместе с

непереработанными (хлеб, сыр, фрукты) это составит 193,4 мг, что в 2-2,5 раза меньше суточной потребности в магнии для взрослых мужчин и женщин (400 и 500 мг соответственно). **Вывод.** Полученные данные позволяют сделать предварительный вывод о

необходимости расширения данных содержания магния в основных продуктах питания до и после кулинарной обработки в качестве базового источника поступления магния в организм.

Ключевые слова: магний, продукты питания, кулинарная обработка, содержание.

Вступ.

Сьогодні наразі достеменно невідомо, скільки магнію щодобово споживає пересічний житель України. Оскільки відсутня узагальнююча інформація щодо вмісту магнію в основних продуктах харчування, принаймні, за відомою довідковою літературою. Разом із тим, досліджень щодо визначення вмісту магнію в оброблених продуктах харчування також недостатньо. Це не дозволяє з'ясувати рівні втрат магнію в процесі кулінарної обробки харчових продуктів, що дозволить зробити висновок щодо істинного вмісту магнію, який надходить в організм.

Мета: проаналізувати проблеми вмісту магнію в продуктах харчування та втрат магнію в процесі їх кулінарної обробки.

Матеріали і методи. Бібліографічні, аналітичні.

Результати та їх обговорення. Як відомо, магній в організм людини надходить головним чином із продуктами харчування. Вітчизняний документ [1] регламентує добову потребу магнію для дорослих чоловіків та жінок 400 та 500 мг відповідно.

Рекомендації США щодо споживання магнію та інших поживних речовин надані в Dietary Reference Intakes (DRIs), розробленому Food and Nutrition Board (FNB) Інституту медицини Національних академій (колишня Національна академія наук) [2]. DRI – це загальний термін для набору контрольних значень, які використовуються для планування та оцінки споживання поживних речовин здоровими людьми. Ці значення, які відрізняються залежно від віку та статі, включають:

- Рекомендована дієтична норма (RDA): середній добовий рівень споживання, достатній для задоволення потреб у поживних речовинах майже всіх (97%–98%) здорових

людей; часто використовується для планування дієти, адекватного харчування для окремих людей.

- Достатнє споживання (AI): споживання на цьому рівні передбачається для забезпечення адекватності харчування; встановлюється, коли доказів недостатньо для розробки RDA.

- Розрахована середня потреба (EAR): середній добовий рівень споживання, який, за оцінками, відповідає потребам 50% здорових людей; зазвичай використовується для оцінки споживання поживних речовин групами людей і для планування дієт, які їм відповідають; також можна використовувати для оцінки споживання поживних речовин людьми.

- Верхній допустимий рівень споживання (UL): максимальне добове споживання, яке малоімовірно спричинить несприятливий вплив на здоров'я.

У табл. 1 наведено поточні RDA для магнію [2]. Для немовлят від народження до 12 місяців FNB встановив AI для магнію, який еквівалентний середньому споживанню магнію здоровими немовлятами на грудному вигодовуванні з додаванням твердої їжі у віці 7–12 місяців.

Згідно DRIs поточні RDA для магнію, зокрема, для дорослих чоловіків та жінок в залежності від віку складають 400-420 та 310-320 мг відповідно.

Магній широко поширений в рослинній, тваринній їжі та напоях. Зелені листові овочі, такі як шпинат, бобові, горіхи, насіння та цільні зерна, є хорошими джерелами. Загалом, продукти, що містять харчові волокна, забезпечують магній. Магній також додають до деяких сухих сніданків та інших вітамінізованих продуктів. Деякі види переробки харчових продуктів, наприклад, очищення зерна таким чином, щоб видалити багаті поживними речовинами зародки та висівки, значно знижують вміст магнію [3]. За даними США (National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Magnesium Fact Sheet for Health) [2] вміст магнію вибірково в харчових продуктах коливається у наступних межах (Табл. 2).

Таблиця 1

Поточні RDA для магнію

Вік	Жінки	Чоловіки	Вагітність	Лактація
Від народження до 6 міс	30 мг	30 мг		
7-12 міс	75 мг	75 мг		
1-3 роки	80 мг	80 мг		
4-8 років	130 мг	130 мг		
9-13 років	240 мг	240 мг		
14-18 років	410 мг	360 мг	400 мг	360 мг
19-30 років	400 мг	310 мг	350 мг	310 мг
31-50 років	420 мг	320 мг	360 мг	320 мг
51+ років	420 мг	320 мг		

Таблиця 2

Вміст магнію в деяких продуктах харчування США

Назва харчового продукту	Кількість, мг	% добової потреби (DV)
Гарбузове насіння, смажене, 1 унція*	156	37
Хліб, цільнозерновий, 1 скибочка	23	5
Куряча грудка, смажена, 3 унції*	22	3
Яловичина, мелена, 90% нежирна, обсмажена на сковороді, 3 унції*	20	5
Рис, білий, варений, ½ склянки**	10	2
Яблуко, 1 середнє	9	2

* - 28,3495 г; ** - 155-165 г

Водопровідна, мінеральна та бутильована вода також можуть бути джерелами

магнію, але кількість магнію у воді залежить від джерела та марки (від 1 мг/л до понад 120 мг/л) [4].

Приблизно від 30% до 40% магнію, що споживається з їжею, зазвичай засвоюється організмом [5, 6].

Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA) розробило DV, щоб допомогти споживачам порівняти вміст поживних речовин у продуктах харчування та дієтичних добавках у контексті загальної дієти. DV для магнію становить 420 мг для дорослих і дітей віком від 4 років. FDA не вимагає на етикетках харчових продуктів вказувати вміст магнію, якщо магній не був доданий до їжі. Їжа, що забезпечує 20% або більше від DV, вважається багатим джерелом поживних речовин, але продукти, що містять менший відсоток DV, також сприяють здоровому харчуванню.

У Центрі харчових даних Міністерства сільського господарства США наведено перелік поживних речовин у багатьох продуктах харчування та наведено вичерпний список продуктів, що містять магній, упорядкований за вмістом поживних речовин та за назвою їжі [7].

Раніше встановлено суттєві втрати макро- і мікроелементів (натрію, калію, фосфору, кальцію, магнію, заліза, цинку, марганцю, міді) в процесі різної кулінарної обробки харчових продуктів. Загалом у процесі приготування втрачається 60-70 % їх вмісту у сирих або необроблених продуктах. Особливо це стосувалося овочів. Серед різних методів приготування найбільшу втрату есенціальних елементів констатовано після кип'ятіння і замочуванні у воді продуктів, нарізаних тонкими скибками з подальшим обсмажуванням, смаженням і тушкуванням. Втрати у домашній їжі виявилися ідентичними таким у готових продуктах на підприємствах громадського харчування. Рекомендовано наступні заходи щодо запобігання кулінарних втрат хімічних елементів: вживання вареної їжі разом із супом, додавання невеликої кількості солі (близько 1% NaCl) при варінні, уникнення тривалого варіння, вибір тушкування або обсмажування, які спричиняють менші втрати мінералів [8].

Схожі результати отримані у дослідженні впливу різних способів обробки харчових продуктів на вміст Mg, Ca, Na та K. Значна кількість цих катіонних елементів втрачається після обробки, наприклад, варіння свіжих, заморожених і консервованих продуктів. Значна втрата під час готування є дуже важливою, а це, у свою чергу, означає додаткове значення фактичного надходження в організм людини. Хоча відомі кулінарні процедури не можуть відображати всі способи приготування їжі, вони підтверджують основну ідею впливу приготування їжі. Фактичне надходження цих катіонних елементів тісно пов'язано з процесами приготування їжі, які є додатковим фактором системного впливу на дефіцит електролітів. Тому, більше уваги слід приділяти фактичному вмісту цих катіонів у їжі. Рекомендується перегляд існуючих нормативів харчування із врахуванням обробки харчових продуктів [9].

Раніше нами було отримано наступні результати [10].

За даними Держстату України споживчий кошик українця на місяць у 2021 році складав: хліб – 10 кг, рис – 1,5 кг, яйця – 20 штук, м'ясо – 6 кг, молоко – 10 літрів, сир – 1 кг, овочі – 8 кг, фрукти – 6 кг. У розрахунках добового споживання магнію (мг) пересічним українцем враховували його вміст в даних продуктах харчування у мг/100 г продукту. Отримали наступні дані: хліб – 25 мг/100 гр, 82,50 мг; рис – 12 мг/100 г, 6,0 мг; яйця – 10 мг/100 г, 4,0 мг; м'ясо – 29 мг/100 г, 58,0 мг; молоко – 11 мг/100 г, 36,30 мг; сир – 28 мг/100 г, 9,3 мг; овочі – 22 мг/100 г, 58,70 мг; фрукти – 29 мг/100 г., 58,0 мг. Сумарно добове споживання складає 312,8 мг.

Слід зазначити, що для деяких харчових продуктів США вміст магнію певною мірою співпадає з вітчизняними даними: хліб, цільнозерновий, 1 скибочка – 23 мг → хліб – 25 мг/100 гр; яловичина, мелена, 90% нежирна, обсмажена на сковороді, 3 унції ~ 100 г – 20 мг → м'ясо – 29 мг/100 г; рис, білий, варений, ½ склянки ~ 160 г – 10 мг → рис – 12 мг/100 г.

Наші попередні розрахунки зменшення вмісту магнію після приготування їжі показують наступне. Якщо в гречці магнію міститься 250 мг/100 г, то в гречаній каші, звареній на воді, кількість цього елемента зменшується до 51 мг/100 г. Квасоля при варінні також значно втрачає магній – з 130 до 35 мг/100 г. Середнє значення для кратності

зменшення вмісту магнію у цих продуктах харчування складає 3,7.

Певна частина продуктів із споживчого кошика пересічного українця (2021 рік) (рис, яйця, м'ясо, молоко, овочі) теж підлягає термічній обробці, зокрема варінню. Якщо зробити спробу екстраполювати кратність зменшення 3,7 вмісту магнію на ці продукти, то разом із непереробленими (хліб, сир, фрукти) це складатиме 193,4 мг, що в 2-2,5 рази менше добової потреби у магнії для дорослих чоловіків та жінок (400 та 500 мг відповідно).

Висновок

Отримані дані дозволяють зробити попередній висновок щодо необхідності розширення даних щодо вмісту магнію в основних продуктах харчування як базового джерела поступлення магнію в організм. Слід визнати необхідним продовження розпочатих досліджень як в контексті вмісту магнію в оброблених продуктах харчування, так і вкладу цього фактору у залишковий вміст магнію, який поступає в організм.

Література:

1. «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії», затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 03.09.2017 № 1073, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 02 жовтня 2017 р. за № 1206/31074.
2. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Magnesium Fact Sheet for Health Professionals (<http://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium>) Accessed 1/15/2021.
3. Institute of Medicine (IOM). Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
4. Azoulay A., Garzon P., Eisenberg M.J. Comparison of the mineral content of tap water and bottled waters. *J. Gen. Intern. Med.* 2001. V.16. P. 168-175.
5. Rude R.K. Magnesium. In: Coates P.M., Betz J.M., Blackman M.R., Cragg G.M., Levine M., Moss J., White J.D., eds. Encyclopedia of Dietary Supplements. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:527-37.
6. Fine K.D., Santa Ana C.A., Porter J.L., Fordtran J.S. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J. Clin. Invest.* 1991. V.88. P. 396-402.
7. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central, 2019.
https://fdc.nal.usda.gov/docs/Foundation_Foods_Documentation_Apr2021.pdf
8. Kimura M., Itokawa Y. Cooking. Losses of Minerals in Foods and Its Nutritional Significance. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1990. V. 36. P. S25-S33.
9. The determination of Magnesium, Calcium, Sodium and Potassium in assorted foods with special attention to the loss of electrolytes after various forms of food preparations. C.K. Ob, P. W. Liicker, N. Wetzelsberger, F. Kuhlmann. *Mag. Bul.* 1986. V. 8. P. 297-301.
10. Суворова Г. С. Гігієнічна оцінка вмісту магнію в основних продуктах харчування. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2–3 червня 2022 року : тези доп. Одеса : ОНМедУ, 2022. С. 145.

References:

1. Norms of physiological needs of the population of Ukraine in the main savory rivers and energy. - approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine on 03.09.2017 No. 1073, registered in the Ministry of Justice of Ukraine on 02 July 2017. for No. 1206/31074.
2. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Magnesium Fact Sheet for Health Professionals (<http://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium>) Accessed 1/15/2021.
3. Institute of Medicine (IOM). Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
4. Azoulay A., Garzon P., Eisenberg M.J. Comparison of the mineral content of tap water and bottled waters. *J. Gen. Intern. Med.* 2001. V.16. P. 168-175.

5. Rude R.K. Magnesium. In: Coates P.M., Betz J.M., Blackman M.R., Cragg G.M., Levine M., Moss J., White J.D., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:527-37.
6. Fine K.D., Santa Ana C.A., Porter J.L., Fordtran J.S. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J. Clin. Invest.* 1991. V.88. P. 396-402.
7. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central, 2019.
https://fdc.nal.usda.gov/docs/Foundation_Foods_Documentation_Apr2021.pdf
8. Kimura M., Itokawa Y. Cooking. Losses of Minerals in Foods and Its Nutritional Significance. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1990. V. 36. P. S25-S33.
9. The determination of Magnesium, Calcium, Sodium and Potassium in assorted foods with special attention to the loss of electrolytes after various forms of food preparations. C.K. Ob, P. W. Liicker, N. Wetzelsberger, F. Kuhlmann. *Mag. Bul.* 1986. V. 8. P. 297-301.
10. Suvorova G. S. Hygienic assessment of magnesium content in basic food products. Modern theoretical and practical aspects of clinical medicine (for students and young scientists): science-practice. conf. from international participation dedicated to the 100th anniversary of the birth of K. Barnard. Odesa, June 2-3, 2022: theses add. Odesa: ONMedU, 2022. P. 145.

Робота надійшла в редакцію 20.05.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.1-073.96:616.12-008.3
DOI <https://zenodo.org/record/6984241>

Н. А. Золотарьова, Д. Г. Парасківа

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ШВИДКОСТІ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Одеський національний медичний університет

Парасківа Д. Г. ORCID: 0000-0002-7448-9334
Золотарьова Н. А. ORCID: 0000-0002-1085-366X

Summary. Zolotaryova N. A., Paraskiva D. G. **DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PULSE WAVE VELOCITY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY.** – *The Odessa National Medical University.* – e-mail: dmitrij.paraskiva@gmail.com. Cardiovascular diseases occupy a leading place among the causes of death worldwide. The fight against cardiovascular diseases is aimed at identifying people with a high probability of their development and giving preventive measures. The last decade in cardiology has been marked by a number of studies to assess the clinical and prognostic values of indices characterizing the elastic properties of arteries. One of the markers of the vascular wall stiffness is the pulse wave velocity (PWV), an independent predictor of coronary artery disease and strokes in apparently healthy people. According to the latest recommendations, PWV in the aorta (from the carotid to the femoral arteries >10m/s) is included in the scheme of cardiovascular risk stratification in people with arterial hypertension. PWV characterizes a degree of remodeling of the vessel wall and is currently considered as an independent prognostic sign that reflects the risk of mortality from a cardiovascular disease. AH is currently considered as a multifactorial disease resulting

in involvement of all structural components of the cardiovascular system in the pathological process. It has been established that changes in the vascular wall are recorded in patients with AP in the early stages of the disease. The data of some studies revealed an increase in PWV in patients with AP compared with those with normal number of AP. The results of studies showed that changes in the elastic properties of the arterial wall, manifested in hypertension, may be reversed under the influence of antihypertensive therapy. Drug correction of high AP with basic remedies leads to normalization of pressure and a decrease in previously obtained PWV. The question remains open as to the search for drugs that can affect precisely the stiffness of the vascular wall, which will lead to the normalization of the elevated indices of both PWV and other markers of vascular stiffness.

Key words: vascular stiffness marker, pulse wave velocity, basic preparations.

Реферат. Золотарьова Н. А., Парасківа Д. Г. **ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ШВИДКОСТІ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають лідируючу позицію серед причин смерті людей у всьому світі. Основу боротьби з ССЗ складає концепція високого ризику їх розвитку, яка спрямована на виявлення осіб з групи ризику та подальшого здійснення профілактичних заходів. Зараз значну увагу приділяють вивченню пружньо-еластичні властивості артерій, що має високе прогностичне значення. Одним із маркерів жорсткості судинної стінки є швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) – незалежний предиктор ІХС та інсультів у практично здорових людей. Зміни судинної стінки реєструються у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) вже на ранніх стадіях захворювання. Дані досліджень виявили підвищення ШРПХ у пацієнтів з АГ в порівнянні з особами, у яких цифри артеріального тиску були в нормі. Результати досліджень продемонстрували, що зміни еластичних властивостей артеріальної стінки при АГ, можуть мати зворотній характер під впливом гіпотензивної терапії. Медикаментозна корекція базисними препаратами високих цифр АТ призводить до нормалізації тиску та поступового зниження ШРПХ. **Мета:** порівняти показники ШРПХ, отримані при використанні фотоплетизмографічного методу вимірювання з загальноприйнятою нормою у умовно здорових осіб та у хворих на артеріальну гіпертензію I ступеня. Залишається відкритим питання про пошуки препаратів, які можуть впливати саме на жорсткість судинної стінки, що призведуть до нормалізації показників як ШРПХ, так і інших маркерів жорсткості судин.

Ключові слова: маркер жорсткості судин, швидкість розповсюдження пульсової хвилі, базисні препарати.

Реферат. Н. А. Золотарёва, Д. Г. Параскива. **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СКОРОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.** - *Одесский национальный медицинский университет; e-mail: dmitrij.paraskiva@gmail.com.* Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смерти людей во всем мире. Основу борьбы с ССС составляет концепция высокого риска их развития, которая направлена на выявление лиц из группы риска и дальнейшего осуществления профилактических мероприятий. В настоящее время значительное внимание уделяется изучению упруго-эластических свойств артерий, что имеет высокое прогностическое значение. Одним из маркеров жесткости сосудистой стенки является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) – независимый предиктор ИБС и инсультов у практически здоровых людей. Изменения сосудистой стенки регистрируются у пациентов с АГ на ранних стадиях заболевания. Ряд исследований выявили повышение СРПВ у пациентов с АГ по сравнению с лицами, у которых цифры АД были в норме. Результаты исследований продемонстрировали, что изменения эластических свойств артериальной стенки при АГ могут носить обратимый характер под влиянием гипотензивной терапии. Медикаментозная коррекция базисными препаратами высоких цифр АД приводит к нормализации давления и постепенному снижению СРПВ. **Цель:** сравнить показатели СРПВ, полученные при использовании фотоплетизмографического метода измерения с общепринятой нормой у условно здоровых лиц и больных

артеріальною гіпертензією I ступеня. Осталося відкритим питання про пошуки препаратів, які можуть впливати саме на жорсткість судинної стінки, що призведе до нормалізації показників як ШРПХ, так і інших маркерів жорсткості судин.

Ключові слова: маркер жорсткості судин, швидкість поширення пульсової хвилі, базисні препарати.

Серцево - судинні захворювання (ССЗ) займають лідируючу позицію серед причин смерті людей у всьому світі. За даними ВООЗ, щорічно у світі від ССЗ помирає понад 17 млн. осіб, причому 80% передчасних інфарктів та інсультів можна було запобігти [1]. Кінцевим результатом діяльності ССС, як системи з багаторівневою регуляцією, є забезпечення заданого рівня функціонування цілісного організму. Система кровообігу (СК) та її нейрогуморальний апарат управління та саморегуляції забезпечує своєчасне та адекватне кровопостачання всіх систем організму, забезпечуючи їх киснем та енергетичним субстратом. СК найчастіше відповідає за недостатню адаптацію цілісного організму до тих чи інших впливів, більше інших піддається різним перебудовам у разі потреби організму змінити свій гемостаз [2, 3].

Основою боротьби з ССЗ складає концепція високого ризику їх розвитку, яка спрямована на виявлення людей, найбільш схильних до цієї патології та подальшого здійснення профілактичних заходів. Виявлення ризиків, засновані на системі SCORE або Фрамінгемській шкалі, дозволяють приблизно оцінити стан організму людини, оскільки не у всіх людей, які зазнали впливу факторів ризику ССЗ, відбувається їхня однакова реалізація. Інтегральні показники серцево-судинного ризику, що відображають реалізований вплив усіх негативних факторів на людину протягом її життя найбільш важливі. До них відносяться субклінічні судинні маркери ССЗ – кальцифікація коронарних артерій, потовщення комплексу «інтіма-медія» у сонних артеріях, дисфункція ендотелію та збільшення жорсткості артеріальних судин.

Останнє десятиліття в кардіології ознаменовано проведенням цілого ряду досліджень з оцінки клінічного та прогностичного значення показників, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій. Їх небагато, але вже продемонстровано взаємозв'язок жорсткості судинної стінки із ССЗ та смертністю, включаючи такі клінічні результати, як інфаркт міокарда (ІМ), хронічна серцева недостатність (ХСН), інсульт, деменція та хронічна ниркова недостатність (ХНН) [4, 5]. У роботі А. Harloff та співавторів [6] показано також наявність асоціації між підвищенням жорсткості артерій та наявністю атеросклерозу сонних та коронарних артерій.

Одним із маркерів жорсткості судинної стінки є швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) – незалежний предиктор ІХС та інсультів у практично здорових людей. Таких висновків дійшла група дослідників [7], які спостерігали в рамках Роттердамського дослідження 2835 практично здорових осіб. Також у цьому дослідженні було зазначено, що час ШРПХ є незалежним предиктором ІХС та інсультів у практично здорових людей. Було показано, що жорсткість судинної стінки залежить від віку, так само на неї впливають рівень артеріального тиску (АТ), куріння, маса тіла, гіперхолестеринемія та інші фактори ризику. За останніми рекомендаціями, ШРПХ по аорті (від сонної до стегнової артерій >10 м/с) включено до схеми стратифікації серцево-судинного ризику у осіб з артеріальною гіпертензією [8]. ШРПХ характеризує ступінь ремоделювання стінки судини і в даний час розглядається як незалежна прогностична ознака, що відображає ризик захворюваності, можливих ускладнень та смертності від ССЗ [9].

Мета: порівняти показники ШРПХ, отримані при використанні фотоплетизмографічного методу вимірювання з загальноприйнятою нормою у умовно здорових осіб та у хворих на артеріальну гіпертензію I ступеня.

Артеріальна гіпертензія (АГ) в даний час розглядається як багатфакторне захворювання, в результаті якого до патологічного процесу залучаються всі структурні компоненти ССС. Дані низки досліджень виявили підвищення ШРПХ у пацієнтів з АГ в порівнянні з особами, у яких цифри АТ були в нормі [10, 11]. Однак показники ШРПХ у різних дослідженнях відрізнялися між собою залежно від сегмента артеріального русла, на

якому проводили вимірювання, класифікації АГ, що використовується в дослідженні, а також від віку пацієнта та особливостей гіпотензивної терапії. В даний час встановлено, що зміни судинної стінки реєструються у пацієнтів з АГ вже на ранніх стадіях захворювання і можуть бути обумовлені як системним підвищенням АТ, так і первинною патологією судинної стінки [12]. Більше того, виявлено підвищення ШРПХ у молодих осіб (середній вік $17,6 \pm 3,3$ років) із нормальним підвищенням АТ порівняно з нормотоніками [13]. Клінічна значимість ШРПХ переконливо доведена J. Blacher та співавт. у когортному дослідженні пацієнтів із АГ [14]. Результати цієї роботи продемонстрували, що ШРПХ на аорті є більш значущим маркером розвитку серцево - судинних ускладнень, ніж концентрація креатиніну в плазмі крові, гіпертрофія лівого шлуночка, а також рівень загального холестерину та ліпопротеїдів високої щільності.

В інших дослідженнях було показано, що збільшення ШРПХ у хворих на АГ асоціюється з більш високим ризиком розвитку інсульту [15], є незалежним фактором ризику розвитку мікроальбумінурії [16], пов'язано з розвитком когнітивних порушень у нелікованих хворих на АГ I та II ступеня [17], асоціюється з наявністю стійкої до терапії гіпертензії [10], може бути раннім маркером розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка [18].

Великомасштабне дослідження COMPLIOR оцінювало вплив іАПФ на показники ШРПХ при АГ [19]. У ньому взяло участь 69 центрів із 19 країн (2187 пацієнтів). Курс лікування периндоприлом та при необхідності діуретиком (індапамід 2,5 мг) становив 6 місяців. Було зареєстровано зниження артеріального тиску в середньому на 14 мм рт.ст. ($p < 0,001$) та зниження ШРПХ на 9% ($p < 0,001$). Результати цього дослідження продемонстрували, що зміни еластичних властивостей артеріальної стінки, що виявляються при АГ, можуть мати зворотній характер під впливом гіпотензивної терапії, що включає іАПФ.

Так само було проведено багатоцентрове дослідження «ПОЭМА» [20], в якому взяло участь 8 різних центрів і обстежили 501 пацієнт з АГ. Усім хворим у ході спостереження був призначений еналаприл («Енаренал», Polpharma), а також за потреби індапамід 2,5 мг («Індапен», Polpharma), лікування тривало 6 місяців. Проведене лікування асоціювалося не тільки зі значним зниженням АТ, але і з достовірним зменшенням початково підвищеної ШРПХ, вивчення якої велося паралельно з використанням двох різних методик. У 42,6% хворих до кінця лікування було досягнуто повної нормалізації показника ШРПХ. Однак порівняння динаміки зниження АТ та показника ШРПХ виявило, що якщо зниження АТ, в основному, відбувалося і майже повністю закінчувалося в перші 3 місяці лікування, то зниження ШРПХ відбувалося «рівномірно» протягом усіх 6 місяців терапії. Дослідження показало, що зменшення ШРПХ на тлі комбінації «еналаприл ± індапамід» може бути пов'язане як зі зниженням артеріального тиску, так і зменшенням жорсткості судинної стінки, обумовленої вазопротективною дією препаратів.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні REASON порівнювали фіксовану комбінацію малих доз іАПФ та тiazидоподібного діуретика периндоприл та індапамід («Ноліпрел» 2/0,625 мг, Servier) з бета-адреноблокатором атенол, іАПФ та діуретиками. Відзначалося більш значне зниження САД, пульсового тиску та ШРПХ на сонних артеріях у групі комбінованого лікування периндоприлом/індапамідом порівняно з атенололом [21].

В ході іншого порівняння монотерапії валсартаном і периндоприлом, виявлено, що обидва препарати окремо надають подібний сприятливий вплив на жорсткість артерій. Однак комбіноване лікування цими препаратами підвищувало піддатливість судинної стінки значно більшою мірою, ніж при монотерапії. При цьому не було виявлено кореляції зменшення ШРПХ та зниження АТ [22].

ШРПХ – це параметр, який інтегрує геометрію та еластичні властивості судин та обчислюється за рівнянням Моенса-Кортевега. Загальноприйнято, що пульсова хвиля, яка генерується серцем, потім розповсюджується від аортального клапана по всьому капілярному руслу. При поширенні від центру до периферії швидкість пульсової хвилі збільшується від 5-6 м/с в аорті і до 8-10 м/с в артеріях м'язового типу [23]. Розрахунок проводиться за стандартною формулою: $ШРПХ = L(m/c) / t(c)$, де L – це відстань між двома

досліджуваними точками, t – це час запізнення пульсової хвилі.

При вимірі нами використовувався фотоплетизмографічний метод, за допомогою якого оцінювали ШРПХ на ділянці «аорта-кисть» та «аорта-стопа», з подальшим аналізом фотоплетизмографічної контурної (ФП) кривої. Вимірювання здійснювали на апараті Mindrey IPM-9800. Одночасно проводилася реєстрація ЕКГ та двох ФП кривих. На ЕКГ початок комплексу QRS відповідав початковій точці (початку пульсової хвилі на аорті), а ФП криві на пальцях кисті та стопи відповідали дистальним точкам. Оцінка форми ФП кривих проводилася за характеристикою співвідношення прямої та відбитої хвилі згідно з класифікацією Dawber T. R. [24].

Власні дані. Нами було обстежено 45 осіб та сформовані дві групи: I група – 20 умовно здорових осіб (середній вік – $25 \pm 1,3$ років), II група – 25 хворих на АГ I ступеня (середній вік – $46 \pm 7,4$ років). В I групі артеріальний тиск склав $125 \pm 5,3$ (систоличний) та $76 \pm 4,8$ мм рт. ст. (діастолічний); у II групі: $149 \pm 6,3$ (систоличний) та $96 \pm 3,1$ мм рт. ст. (діастолічний). При аналізі показників ШРПХ між групами достовірних розбіжностей отримано не було: I група – ШРПХ «аорта-кисть» склала $2,85 \pm 0,34$ м/с, ШРПХ «аорта-стопа» – $4,2 \pm 0,38$ м/с; у II групі – $3,46 \pm 0,41$ м/с та $4,4 \pm 0,55$ м/с відповідно ($p > 0,05$). При контурному аналізі форми ФП кривих між групами відзначалися достовірні розбіжності ($p < 0,05$). В I групі кистьова крива відображала такі показники: I та II клас – 88%, III клас – 12%, IV клас – не виявлено. Стопна крива: I клас – не виявлено, II клас – 21%, III та IV клас – 79%. В II групі показники кистьової кривої: I клас – не виявлено, II клас – 15%, III та IV класи – 85%; стопна крива: III та IV класи – склали 100%.

Достовірних розбіжностей ШРПХ у досліджуваних групах не було виявлено, але отримані показники були нижче загальноприйнятих норм. Такі результати можна обґрунтувати наявністю розвинутою капілярною сіткою як кисті, так і стопи. Фотоплетизмографічний метод вимірювання ШРПХ не може бути представлений як окремий метод оцінки жорсткості судин у хворих з серцево-судинною патологією, але враховуючи контурний аналіз ФП кривих, які корелюють з артеріальним тиском, у хворих з АГ I ступеня, в більшості випадків відмічаються III та IV класи форм кривих на обох ділянках, що відповідає критеріям незадовільного стану та підвищеної жорсткості судин за класифікацією Dawber T. R. [24]. На відміну від I групи (умовно здорові особи), I та II класи ФП кривих домінували, але ці дані потребують подальшого вивчення та контролю поряд з стандартними методами вимірювання ШРПХ, що дозволит визначити локус ураження судин на ділянках «аорта-кисть» та «аорта-стопа» у хворих з судинною патологією взагалі.

Висновки: При патології серцево-судинної системи та при артеріальній гіпертензії зокрема, має місце підвищення жорсткості судинної стінки. Це підвищує ризики виникнення передчасних інфарктів та інсультів. Медикаментозна корекція базисними препаратами високих цифр АТ призводить до нормалізації тиску та поступового зниження раніше отриманих даних ШРПХ. Залишається відкритим питання про пошуки препаратів, які можуть впливати саме на жорсткість судинної стінки, що призведуть до нормалізації підвищених показників як ШРПХ, так і інших маркерів жорсткості судин.

Література/References:

1. World Health Organization Mortality Database: Tables. Режим доступу: <http://www.who.int/entity/healthinfo/morttables/en/index.html> WHO.
2. Григорьев А.И. Баевский Р.М. Концепция здоровья и космическая медицина.– М.: Слово, 2007. – 267 с. [Grigoriev A.I., Baevsky R.M. *The concept of health and space medicine.* – М.: Words, 2007. – 267 p.]
3. Зуйкова А.А., Есауленко И.Э. Комплексный анализ адаптационных возможностей организма человека при стрессовых ситуациях различного генеза. г. Старый Оскол.: Изд-во Кириллица, 2006. – 346 с. [Zuikova A.A., Esaulenko I.E. *Comprehensive analysis of the adaptive capabilities of the human body in stressful situations of various origins.* - Stary Oskol.: Cyrillic Publishing House, 2006. - 346 p.]
4. Safar, M.E. Blood pressure components in clinical hypertension / M.E. Safar, H. Smulyan // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2006. – Vol. 8. - № 9. – P. 659–666.

5. Vlachopoulos C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / [C Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – № 13. – P. 1318–1327.
6. Harloff A. Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke / [A. Harloff, C. Strecker, M. Reinhard et al.] // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – P. 2708–2712.
7. Rajzer M.W. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph / M.W. Rajzer, W. Wojciechowska, M. Klocek, I. Palka, M. Brzozowska-Kiszka, K. Kawecka-Jaszcz // *Journal of Hypertension.* – 2008. – Vol. 26, Suppl. 10. – P. 2001–2007.
8. European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. 2013.
9. Гурфинкель Ю.И. Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Гурфинкель Ю.И., Кацэ Н.В., Парфенова Л.М. // *Российский кардиологический журнал.* – 2009. – №2. – С. 16–18 [*Gurfinkel Yu. I. Comparative study of pulse wave velocity and endothelial function in healthy individuals and patients with cardiovascular pathology / Gurfinkel Yu.I., Katse N.V., Parfenova L.M. // Russian Journal of Cardiology.* – 2009. – No. 2. – P. 16–18]
10. Castelpoggi C., Pereira V., Fiszman R., et al. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension // *Hypertens Res.* – May 15. — 2009.
11. Du J., Ning G., Li Y., Zheng X. Arterial stiffness estimation in hypertension // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* – 2005. – V.5. – P. 5507-5510.
12. Nichols W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms // *Am J Hypertension.* – 2005. – Vol. 18. – P. 3–10.
13. Zhu H., Yan W., Ge D. et al Cardiovascular characteristics in American youth with prehypertension // *Am J Hypertens.* – 2007. – V. 20. – P. 1051-1057.
14. Blacher J., Asmar R., Djane S. et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients // *Hypertension.* – 1999. – V. 33. – P. 1111-1117.
15. Henskens L., Kroon A., van Oostenbrugge R. et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral smallvessel disease in hypertensive patients // *Hypertension.* – 2008. – V. 52. – P. 1120-1126.
16. Munakata M., Miura Y., Yoshinaga K. Higher brachial-ankle pulse wave velocity as an independent risk factor for future microalbuminuria in patients with essential hypertension: the J-TOPP study // *J Hypertens.* – Apr 30 – 2009.
17. Triantafyllidi H., Arvaniti C., Lekakis J. et al. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension // *Am J Hypertens.* – 2009. – V. 22. – P. 525-530.
18. Wang C., Hung W., Yu T., et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as an early indicator of left ventricular diastolic function among hypertensive subjects // *Clin Exp Hypertens.* – 2009. – V.31. – P. 31-43.
19. Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study // *J Hypertens.* – 2001. – V. 19. – P. 813-818.
20. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Орлова Я. А. Клинические и сосудистые эффекты комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и тиазидоподобного диуретика индапамида у амбулаторных больных с артериальной гипертонией: результаты многоцентрового исследования ПОЭМА // *Тер. архив.* – 2007. – № 8. – С. 33–38. [*Belenkov Yu. N., Ageev F. T., Orlova Ya. A. Clinical and vascular effects of the combination of the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril and the thiazide-like diuretic indapamide in outpatients with arterial hypertension: results of a multicenter study of POEM // Ter. archive.* – 2007. – No. 8. – P. 33–38]
21. Asmar R., London G., O'Rourke M., Safar M. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a verylow-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol // *Hypertension.* – 2001. – V. 38. – P. 922-926.

22. Anan F., Takahashi N., Ooie T., et al. Effects of valsartan and perindopril combination therapy on left ventricular hypertrophy and aortic arterial stiffness in patients with essential hypertension // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2005. – V. 61. – P. 353-359.

23. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки // *Вестник ВолГМУ.* – 2006. – 1. – С. 3-8 [Ilyukhin O.V., Lopatin Yu.M. *Velocity of pulse wave and elastic properties of the main arteries: factors influencing their mechanical properties, possibilities of diagnostic assessment. Bulletin of VolGМУ.* - 2006. - 1. - P. 3-8].

24. Dawber T.R., Thomas H.E., McNamara P.M. Characteristics of the dicrotic notch of the arterial pulse wave in coronary heart disease // *Angiology.* – 1973. – 24. – P. 244–255.

Робота надійшла в редакцію 08.06.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

OCCUPATIONAL EXPOSURE TO AIR POLLUTANTS EMITTED FROM IN SITU BURNING OF OFFSHORE OIL SPILLS: A LARGE-SCALE FIELD STUDY. Marta Szwangruber¹, Ingrid Gjesteland¹, Bjørg Eli Hollund¹, Liv-Guri Faksness², Ingrid Christina Taban³, Frode Engen³, Jan Willie Holbu⁴, Hilde Dolva⁴, Magne Bråtveit¹. DOI: 10.5603/IMH.2022.0001. *International Maritime Health* 2022;73(1):1-9. **Abstract.** **Background:** In-situ burning (ISB) could be an effective cleanup method during spills. This study aims to study occupational exposure to pollutants emitted from offshore, large-scale ISB-experiments among personnel on vessels involved in ISB. **Materials and methods:** Six experimental ISBs after release of 4.2–6 m³ crude or refined oils were performed. Air measurements on three vessels were taken of particulate matter (PM) of different size fractions, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and volatile organic compounds (VOC). **Results:** One vessel was located upwind (about 80–140 m) from the burning oil while two work boats were positioned 200–400 m downwind. One of the work boats moved back and forth transverse to the smoke plume while the other followed the edge of the smoke plume downwind. During the burn period (28–63 min) the range of mean concentrations of PM_{2.5} particles in the closest work boat downwind from the burn (0.068–0.616 mg/m³) was considerably higher than in the upwind vessel (0.0198–0.029 mg/m³) and in the work boat moving downwind at the edge of the visible smoke (0.007–0.078 mg/m³). The particles were mainly in the PM_{<1} fraction. In the work boat closest to the burn the mean concentration of particulate PAH and VOC was 0.046–0.070 ng/m³ and < limit of detection –17.1 ppm, respectively. **Conclusions:** The mean PM_{2.5} levels in the closest vessel varied between 4 and 41 times higher than the 24-hour Norwegian Air Quality Criteria for the general population, indicating that the particulate exposure may impose a health risk for personnel up to 400 m downwind from an ISB. Exposure to VOC and PAH among crew on board vessels both upwind and downwind from the burning was low during these conditions. However, it is recommended that crew on vessels close to and downwind of smoke plumes from oil fires should use half-masks with P3 filters. (*Int Marit Health* 2022; 73, 1)

Key words: oil cleanup, particles, particulate matter (PM)_{2.5}, polycyclic aromatic hydrocarbon, volatile organic compound

EVALUATION OF OCCUPATIONAL HEALTH MANAGEMENT STATUS AND SAFETY ISSUES OF THE SMALL-SCALE FISHERIES SECTOR IN BANGLADESH. M.U.M. Abu Zakaria, Debabrata Paul, Raju Das, Shuva Bhowmik, Md. Sazedul Hoque, Abdullah-Al Mamun. DOI: 10.5603/IMH.2022.0002. **ABSTRACT Background:** Small-scale fishing is one of the most precarious occupations, with high rates of threats and hazards. The present study was undertaken to evaluate the health hazards and safety issues of fishers involved in small-scale fisheries (SSF). **Materials and methods:** Fifty SSF fishers (n = 50) were surveyed by using a pre-tested questionnaire between October 2019 and March 2020 at the lower Meghna River in the northern tip of the Bay of Bengal, Bangladesh. **Results:** Results revealed that 56% of SSF fishermen belong to a nuclear family, and 42% completed primary education. Forty per cent had an annual income of between 1,000 and 1,500 USD. Seventy-six per cent of fishermen were found to suffer from fever, and 72%, and 60% from diarrhoea and skin diseases over the last 5 years (2015–2020), respectively. During fishing, 78% of fishermen also suffered from red-eye problems, dizziness, and headache, and 68% struggled with musculoskeletal complaints during the last 5 years. Extreme cyclonic occurrences and sudden storms were experienced by 66% and 32% of fishermen, respectively, during the last 5 years. Local pharmacies were visited by 46% of fishermen for treatment due to ease of access. Sixty-four per cent of participants applied their local indigenous knowledge to treat health-related problems. Twenty-eight per cent and 32% of fishermen used a first aid box and stored medicine on board, respectively. **Conclusions:** Most of the fishers are in great risk of medium- to high-range danger while fishing in the SSF sector in Bangladesh. Many countries have developed protocols for safe and responsible fishing. In

Bangladesh, adequate attention is needed for the sustainable development of the SSF sector. (*Int Marit Health* 2022; 73, 1: 10–19)

Key words: occupational health hazards, small scale fisheries (SSF), health and safety issues, coastal fishermen, Bangladesh

EFFECTS OF GLOBAL PANDEMICS ON HYGIENE-BASED CONTACTLESS LOGISTICS IN COVID-19 PROCESS AND THE EIGHTH RIGHT OF LOGISTICS: “RIGHT HYGIENE”.

Huseyin Topuz¹, Merve Akbulut², Guler Cetin². DOI: 10.5603/IMH.2022.0003. **ABSTRACT.** This study aims to realise hygienic contactless logistic activities to ensure more secure sustainability of logistic movements, in order to protect global logistics from pandemics such as coronavirus disease 2019 (COVID-19) which was first seen in Wuhan, China in the first quarter of 2020. The Industry 4.0 and hygienic contactless logistics has been examined and defined for hygiene-based Comprehensive analysis of yacht masters operating in Bodrum district in terms of fatigue, burnout, and job satisfaction Mehmet Danacı¹, Devran Yazır² ¹Muğla Sıtkı Koçman University, Bodrum Maritime Vocational School, Department of Transportation Services, Muğla, Turkey ²Maritime Transportation and Management Engineering, Sürmene Faculty of Marine Sciences, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey. **ABSTRACT Background:** Yacht tourism is a developing sector in the world and in Turkey as well. Yacht masters are the most important components of this sector. This study aims to investigate the factors affecting the fatigue, job satisfaction, and burnout levels of yacht masters, offer solutions according to the findings, and eliminate this deficiency in the literature. **Materials and methods:** The Maslach Burnout Scale (MBI), Minnesota Job Satisfaction Scale (MSQ) and Piper Fatigue Scale (PFS) were applied to yacht masters who are still actively working on yachts operating in the Bodrum district. Data analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software. **Results and Conclusions:** According to the results of the analysis, yacht masters have high emotional burnout perceptions and very high personal success perceptions. In addition, their depersonalisation levels are low and their overall job satisfaction is high. The general fatigue levels of the masters are moderate. As their job satisfaction rate increases, their perceived fatigue level decreases. As their age increases, their fatigue level decreases. As their fatigue level increases, their burnout level also increases. (*Int Marit Health* 2022; 73, 1: 32–42).

Key words: Maslach Burnout Scale (MBI), Minnesota Job Satisfaction Scale (MSQ), Piper Fatigue Scale (PFS), yacht tourism, maritime health

COMPREHENSIVE ANALYSIS OF YACHT MASTERS OPERATING IN BODRUM DISTRICT IN TERMS OF FATIGUE, BURNOUT, AND JOB SATISFACTION.

Mehmet Danacı¹, Devran Yazır² ¹Muğla Sıtkı Koçman University, Bodrum Maritime Vocational School, Department of Transportation Services, Muğla, Turkey ²Maritime Transportation and Management Engineering, Sürmene Faculty of Marine Sciences, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey. **ABSTRACT. Background:** Yacht tourism is a developing sector in the world and in Turkey as well. Yacht masters are the most important components of this sector. This study aims to investigate the factors affecting the fatigue, job satisfaction, and burnout levels of yacht masters, offer solutions according to the findings, and eliminate this deficiency in the literature. **Materials and methods:** The Maslach Burnout Scale (MBI), Minnesota Job Satisfaction Scale (MSQ) and Piper Fatigue Scale (PFS) were applied to yacht masters who are still actively working on yachts operating in the Bodrum district. Data analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software. **Results and Conclusions:** According to the results of the analysis, yacht masters have high emotional burnout perceptions and very high personal success perceptions. In addition, their depersonalisation levels are low and their overall job satisfaction is high. The general fatigue levels of the masters are moderate. As their job satisfaction rate increases, their perceived fatigue level decreases. As their age increases, their fatigue level decreases. As their fatigue level increases, their burnout level also increases. (*Int Marit Health* 2022; 73, 1: 32–42)

Key words: Maslach Burnout Scale (MBI), Minnesota Job Satisfaction Scale (MSQ), Piper Fatigue Scale (PFS), yacht tourism, maritime

SCALP LACERATION REPAIR WITH HAIR APPPOSITION TECHNIQUE IN THE MARITIME ENVIRONMENT UNDER TELEMEDICINE GUIDANCE USING FREE OPEN-ACCESS MEDICAL RESOURCES. Frederick Chu, J. Ryan Skrabal, Adam Rutenberg, Neal Sikka The George Washington University, Washington, DC, United States **ABSTRACT.** Requests for medical advice to evaluate injuries sustained on board a shipping vessel make up a significant number of calls to Telemedical Maritime Assistance Services. As the maritime setting is an austere environment with regards to resources such as equipment and availability of medically trained personnel, it is important to have a set of skills and techniques to treat all manner of common injuries with the tools at hand. Here we discuss a case report of using telemedicine and free open-access medical education resources to teach the hair apposition technique to an on-board medical provider for the treatment of a scalp laceration with good outcome. (*Int Marit Health* 2022; 73, 1: 43–45).

Key words: telemedicine, maritime, hair apposition technique.

CHALLENGES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MALARIA IN POLISH WORKERS RETURNING FROM AFRICA: A CASE SERIES AND REVIEW OF LITERATURE. Natalia Kulawiak¹, Sebastian Borys², Anna Roszko-Wysokińska², Natalia Zgud-Jankowska¹, Krzysztof Korzeniewski^{3,4}, Katarzyna Sikorska^{1,3} ¹Department of Tropical and Parasitic Diseases, Institute of Maritime and Tropical Medicine, Faculty of Health Sciences, Medical University of Gdansk, Gdynia, Poland ²University Center of Maritime and Tropical Medicine, Gdynia, Poland ³Department of Tropical Medicine and Epidemiology, Institute of Maritime and Tropical Medicine, Faculty of Health Sciences, Medical University of Gdansk, Gdynia, Poland ⁴Department of Epidemiology and Tropical Medicine, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. **ABSTRACT** Malaria is a parasitic disease caused in humans by five species of Plasmodium: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, and *P. knowlesi* and transmitted through a female mosquito bite. In 2020, there were 241 million cases of malaria worldwide including 627,000 deaths. Traveling to malaria endemic areas is a significant risk factor, therefore, it is very important to use non-specific and pharmacological prophylaxis. Malaria symptoms usually appear 10–14 days after infection and the disease may be suspected, based on patient examination and medical history, in patients with fever who have stayed in malaria endemic areas. The initial symptoms of the disease are not pathognomonic and it is important to remember that not all malaria patients develop a fever. A prerequisite for successful treatment of this potentially life-threatening disease is well-targeted, timely diagnosis and immediate implementation of antiparasitic therapy. Despite significant progress in the fight against malaria across the world, the disease still poses a diagnostic and therapeutic challenge, especially when it develops as a result of an imported infection and when diagnosis is complicated by the presence of other diseases. A professional group that requires special attention are maritime workers. In this study we present clinical cases of malaria which show how important it is in the clinical practice of various specialists to include malaria in the differential diagnosis of patients with fever returning from tropical regions. (*Int Marit Health* 2022; 73, 1: 46–51).

Key words: Plasmodium, malaria, fever, tropical medicine

HEALTHY NUTRITION FOR SEAFARERS DURING AND AFTER COVID-19 PANDEMIC. Fereshteh Baygi¹, Fatemeh Mohammadi-Nasrabadi², Birgit-Christiane Zyriax³, Berit Lilienthal Heitmann⁴ ¹Research Unit of General Practice, Department of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark ²Food and Nutrition Policy and Planning Research Department, National Nutrition and Food Technology Research Institute (NNFTRI), Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran ³Midwifery Science — Health Care Research and Prevention, IVDP, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Germany ⁴Research Unit for Dietary Studies, The Parker Institute, Frederiksberg and Bispebjerg Hospital, Frederiksberg, Denmark

IMPLEMENTATION OF AN ONBOARD COVID-19 VACCINATION PROGRAMME: A UNIVERSITY PARTNERSHIP TO VACCINATE SEAFARERS. Tracey L. Taylor, Denise Maguire, Marcia Johansson University of South Florida, Tampa, United States

ABSTRACT. Background: The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused many seafarers to be stranded on their ships due to lack of access to a vaccine and fear of contracting the COVID-19 virus limiting their ability to work on the ship. Once COVID-19 vaccinations were available, a lack of access to the vaccine continued to exist in the underserved seafarer population. This lack of access to the COVID-19 vaccine meant that seafarers were sometimes unable to leave their ships for months beyond their original contracts. **Materials and methods:** The University of South Florida (USF) College of Nursing collaborated with the USF Morsani Colleges of Medicine and Pharmacy in the development and implementation of an onboard COVID-19 vaccination programme at the request of the Port of Tampa Ministries. Results: In 6 months, 1237 seafarers from 30 countries and 5 continents received the COVID-19 vaccination as a result of this programme. Conclusions: Partnership between a commercial port and a College of Nursing at a local university enabled hundreds of seafarers to be vaccinated against COVID-19. This programme serves as a model for industry and academic partnerships that can have a global impact on health and wellness. (*Int Marit Health* 2022; 73, 2: 59–63).

Key words: seafarers, health and wellness, COVID-19 vaccinations, maritime industry, industry and academic collaboration, onboard vaccinations

SCREENING FOR TYPE 2 DIABETES AND HYPERTENSION IN SEAFARERS' MEDICAL EXAMINATIONS. Olaf Chresten Jensen¹, Agnes Flores^{2,3}, Victoria Corman⁴, Maria Luisa Canals⁵, David Lucas^{6,7}, Ilona Denisenko⁸, Don Eliseo-III Lucero-Priso^{9,10}, Anna Lilja Secher¹¹, Gregers Stig Andersen¹¹, Marit Eika Jørgensen¹², Helena Estopà Pujol¹³, Guido Cohen¹⁴, Finn Gyntelberg¹⁵ ¹Centre for Maritime Health and Society, Department of Public Health, Southern Danish University, Esbjerg, Denmark ²Universidad Metropolitana de Educación Ciencia y Tecnología, Facultad de las Ciencias y Tecnología, Panama ³Caja Seguro Social, Rep. of Panamá, Vacamonte, Panama ⁴Department of Public Health, University of Southern Denmark, Esbjerg, Denmark ⁵University of Cadiz FUECA, Sociedad Española de Medicina Marítima (SEMM)/Sanidad Marítima, Tarragona, Spain ⁶French Society for Maritime Medicine, Brest, France ⁷Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Western Brittany, Brest, France ⁸Regional Medical Office German Embassy Moscow, Russian Federation ⁹Department of Global Health and Development, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom ¹⁰Faculty of Management and Development Studies, University of the Philippines Open University, Los Baños, Laguna, Philippines ¹¹Clinical Research, Steno Diabetes Centre Copenhagen, Denmark ¹²Clinical Research, Steno Diabetes Centre Greenland, Greenland ¹³Sanidad Marítima (ISM), Barcelona, Spain ¹⁴Faculty of Medicine, Panama University, Rep. of Panama, Panama ¹⁵National Research Centre for Work Environment, Occupational Medicine Clinic, Bispebjerg Hospital, Denmark **ABSTRACT. Background:** The aims of the study are: 1) to replace the urine glucose test for diabetes with more than 50% false negatives, with an accurate screening for type 2 diabetes and hypertension in the mandatory biannual fit-for-duty medical examinations of seafarers; 2) to produce data driven “Green Ship” health promotion in the ships. A new health promotion and disease prevention public health intervention programme integrated in the fit-for-duty medical examinations for seafarers is being developed. Materials and methods: The lack of an accurate diagnosis of type 2 diabetes is replaced by accurate HbA1c and/or fasting glucose tests and the test for hypertension in various disease stages is based on the International Associations' Guidelines. A “Green Ship” health promotion programme is proposed for all on board, not only for diseased crew members. Results: A protocol for an accurate biannual screening for diabetes and hypertension is presented. Educational programmes for medical doctors and seafarers on the management of hypertension and diabetes on board will be developed. Presuming that all crew members are potentially on their way to be pre-diseased or are diseased, the “Green Ship” health promotion programme is implemented for the whole crew. Conclusions: The International Labour Organization and the National Maritime Authorities are prompted to revise the International and the National Guidelines for Seafarers Medical Examinations, respectively. Concerted actions are requested to implement public health promotion projects in shipping. Maritime medical doctors are prompted to use health dialogues and to report the clinical data in the Excel file. Sustainability is obtained by complying with the Sustainable Development Goals (3, 4, 8, 10, and 17). (*Int Marit Health* 2022; 73, 2: 64–72)

Key words: type 2 diabetes, hypertension, seafarers, fishermen, screening, early diagnosis, metabolic syndrome

BED BUGS ON SHIP: A FRENCH REVIEW. Annabelle Gressier¹, Thierry Sauvage^{2,3}, Frédéric Saunier^{3,4}, Brice Lodde^{1,3,5}, David Lucas^{1,3,5} ¹Occupational and Environmental Diseases Centre, Teaching Hospital, Brest, France ²Seamen's Health Service, Ministry of Transport, Paris-La Defense, France ³French Society for Maritime Medicine, Brest, France ⁴Seamen's Health Service, Ministry of Transport, Nantes, France ⁵ORPHY Laboratory, University Brest, France.

ABSTRACT Background: Linked to the increase in international travel and development of insecticide resistance, a resurgence of bed bug infestation has been observed since the 2000's and become now a worldwide public health problem. Passenger ships as part of the tourism industry are traditionally infested by bed bugs, but the whole maritime world is now concerned. Materials and methods: We conducted a short questionnaire-survey among the 22 doctors of the French seafarers' health services to assess the level of this phenomenon in the occupational maritime environment. Results: Twenty seven per cent of the doctors reported that a patient shared to them a bed bug infestation on board. In that case, all declared that the infestation impacted the patient's life on board. Eighteen per cent responded that a shipowner had already sought their support in face of a bed bug infestation. Lastly, 27% considered that bed bug infestation is an increasing problem. Conclusions: Bed bugs infestation on board has a major impact on the seafarers and passengers, and significant economic consequences. Preventive measures need to be implemented to limit the risks of dissemination. It is essential to inform and educate seafarers on best practice. (*Int Marit Health* 2022; 73, 2: 73–76)

Key words: bed bug, ship, seaman, pest control, prevention, naval medicine

REACTIVATION OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION IN A SEAFARER: AN OMITTED PROBLEM OF MARITIME MEDICINE. Michał Rokicki¹, Katarzyna Sikorska^{2,3}, Małgorzata Sulima², Marta Gesing^{1,4} ¹University Centre of Maritime and Tropical Medicine, Gdynia, Poland ²Department of Tropical and Parasitic Diseases, Institute of Maritime and Tropical Medicine, Faculty of Health Sciences, Medical University of Gdansk, Gdynia, Poland ³Department of Tropical Medicine and Epidemiology, Institute of Maritime and Tropical Medicine, Faculty of Health Sciences, Medical University of Gdansk, Gdynia, Poland ⁴Department of Infectious Diseases, Medical University of Gdansk, Poland. **ABSTRACT.** Infection with hepatitis B virus (HBV), despite the implementation of extensive preventive measures, has remained one of the biggest health problems worldwide. There are still people not covered by the compulsory vaccination programme and carriers of an actively replicating virus among professionally active seafarers. The article is based on a case report of a seafarer with life-threatening reactivation of long-term uncontrolled HBV infection that resulted in decompensated cirrhosis and liver transplant. The case shows clinical aspects of chronic hepatitis B and contributes to discussion about HBV infection with regard to seafarers. The article also analyses the current legal regulations and guidelines in terms of preventing new infections and detecting people already infected with HBV. Considering the specific nature of work on seagoing ships, it is justified to recognise the seafaring as a profession with a high risk of HBV infection. Monitoring the course of the disease can prevent reactivation of inflammatory process and serious consequences of chronic hepatitis B during a cruise. The elementary issue is specific prophylaxis, that is, covering the unvaccinated persons with the vaccination programme. The prevalence of HBV infection and the specifics of the seafarer labour market require development of new international regulations, which will unify Pre-Employment Medical Examination (PEME) protocols and take into consideration compulsory vaccination. (*Int Marit Health* 2022; 73, 2: 77–82)

Key words: hepatitis B, seafarers, chronic hepatitis, hepatitis reactivation, maritime medicine, epidemiology, vaccination

THE COVID-19 PANDEMIC AND MARITIME TELEMEDICINE: 18-MONTH REPORT. Emilie Dehours¹, Emilie De Camaret², David Lucas³, Alexandre Saccavini¹, Patrick Roux¹ ¹Centre de Consultations Médicales Maritimes, French TMAS, SAMU 31, CHU Toulouse, France ²Service des urgences, Quimper, France ³French Society of Maritime Medicine, Brest,

France. **ABSTRACT Background:** The onset of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has greatly impacted maritime telemedicine services. **The aim** of this study is to describe the impact of the pandemic, both quantitatively and qualitatively, by analysing the teleconsultations by doctors from the French Tele-Medical Assistance Service (TMAS). **Materials and methods:** We carried out a descriptive observational study of retrospective data from the TMAS files. The main inclusion criterion for the files was a diagnosis of “influenza due to an unidentified virus”. We extracted the following data: type of ship, gender, age, nationality, role on board, reason for the call and symptoms, number of calls, navigation zone, severity, medical decision, whether or not a COVID-19 test had been carried out, and treatments prescribed on board. **Results:** One hundred and ninety-nine files were included of which 39 (20%) were clusters. We were able to analyse data from 384 patients. The study population comprised 376 suspected COVID-19 patients, of whom 334 (87%) were symptomatic and 42 (10.9%) asymptomatic. Eight (2.1%) patients were not thought to have COVID-19 but their call was related to the pandemic. Of the symptoms presented by the patients, fever was the most frequent (n = 196; 59%), while 129 (39%) presented a cough, 60 (18%) a headache, 41 (12%) non-specific ear, nose, throat signs, and 40 (12%) dyspnoea. Two hundred fifty-two (75%) patients stayed on board, 55 (17%) were disembarked, for 14 (4%) a ship diversion was arranged, and 13 were evacuated including 4 medical evacuations. **Conclusions:** The most important problem encountered related to managing asymptomatic or pauci-symptomatic patients at sea, which was the subject of the majority of calls. The TMAS doctors played an important role in managing the pandemic by emphasising the need for social distancing and quarantine procedures at sea to limit the spread of the virus, while adapting to the sometimes difficult implementation conditions and logistics for medical decision and quarantine. (*Int Marit Health* 2022; 73, 2: 83–88).

Key words: maritime telemedicine, COVID-19, maritime teleconsultation, maritime health

TRAINING IN THE DETECTION OF PSYCHOLOGICAL DISTRESS ON BOARD SHIPS THROUGH HEALTH SIMULATION DURING THE COVID-19 EPIDEMIC.

Jean Marc Le Gac^{1,2}, Sabine Texier² ¹C3S-GHBS, Lorient, France ²Groupe Hospitalier de Bretagne Sud, Lorient, France. **ABSTRACT Background:** An innovative medical simulation course was offered to seafarers during their statutory medical education refresher course. During the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, they experienced difficulties dealing with mariners’ mental health problems. **Materials and methods:** One hundred and fifty-three seafarers underwent training at the C3S medical training centre in Lorient Hospital. At the end of the module they were asked to fill in a questionnaire. **Results:** Ninety-seven per cent of them were satisfied with their training. They felt that their training had given them confidence to deal with these problems when returning to sea. On this occasion, we tested their feelings on the psychological consequences of the COVID-19 pandemic on board and compared their answers with the data available in our telemedical assistance service (TMAS) and in the literature. **Conclusions:** Simulation training is an appreciated and effective educational tool for raising awareness and training medical managers in psychological or psychiatric situations. (*Int Marit Health* 2022; 73, 2: 89–94)

Key words: psychiatric training, simulation, seafarers, COVID-19

NUTRITION FOR SEAFARERS DURING AND AFTER COVID-19. Won Sriwijitalai¹, Rujitika Mungmunpantipantip², Viroj Wiwanitkit³ ¹Private Academic Consultant, Dimapur, India ²Private Academic Consultant, Bangkok, Thailand ³Honorary professor, Dr DY Patil University, Pune, India.

THE ROLE OF PHARMACISTS IN GLOBAL MARITIME HEALTH. Yusuf Babatunde¹, Don Eliseo Lucero-Prisno III^{2,3}, Moriam Adesola Adegbite¹, Naheemah Adediji¹, Habeebullah Oladipo¹, Eniola Sampson-Oladipupo¹, Olaf Jensen⁴ ¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Ilorin, Nigeria ²Department of Global Health and Development, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom ³Faculty of Management and Development Studies, University of the Philippines Open University, Los Baños, Laguna, Philippines.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ»**

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам:

1. Стаття надсилається до редакції в одному примірники, що підписаний усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу. Відомості про авторів додаються на окремому аркуші.

2. Основні рубрики (розділи) журналу: „Організація медико-профілактичної служби”, „Гігієна, санітарія та професійні хвороби”, „Клінічна практика та профілактична медицина”, „Медичні та екологічні проблеми приморських регіонів”, „Нові медичні технології”, „Експериментально-теоретичні питання біології та медицини”, «Історія медицини», „Лекції”, „Огляди літератури”, „Інформація, хроніка, ювілеї.” Мова журналу - українська, російська, англійська.

3. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (-ів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) ORCID (спів-) авторів;
- е) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- ж) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- з) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- й) формулювання цілей статті або постановка завдання (обов'язково!);
- к) виклад основного матеріалу дослідження з повним аналізом отриманих наукових результатів;
- л) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- м) література;
- н) три резюме-російською, українською та англійською мовами обсягом до 800 друкованих знаків за такою схемою: ініціали та прізвище автора (-ів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 сторінок, оглядів-10-12 сторінок. Загальний обсяг не містить перелік літератури, резюме, ключові слова, відомості про авторів. У відомостях про авторів обов'язково навести е-пошту.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші, ширина полів лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого-1 см. Статті треба друкувати на комп'ютері, шрифт Times New Roman, кегль -14, півтора інтервалу. До матеріалів слід додати диск/дискету.

7. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках-більш ранні публікації. Як правило, оригінальні роботи містять не більше 10 джерел, огляди – не більше 25. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з порядком згадки. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

8. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

ЗМІСТ	CONTENT
МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ	EMERGENCY MEDICINE
<p>Носенко В. М., Дорогань К. В. Мамай Н. О., Тимчишин Д. О. Мережко В. І., Демітер І. М. ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО РЕГІОНАРНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ПІД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З БОЙОВИМИ ВОГНЕПАЛЬНИМИ ПОРАНЕННЯМИ НА ПЕРШИХ ЕТАПАХ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ.....3</p>	<p>Nosenko V. M., Dorohan K. V. Mamay N. O., Tymchyshyn D. O. Merezhko V. I., Demiter I. M. APPLICATION OF PERIPHERAL REGIONAL ANESTHESIA UNDER THE CONTROL OF ULTRASOUND INVESTIGATION IN PATIENTS WITH COMBAT WOUND INJURIES IN THE FIRST STAGES OF MEDICAL CARE3</p>
ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ	ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE
<p>Ігнат'єв О. М., Панюта О. І. Турчин М. І., Опаріна Т. П. Загородня Л. І., Ямілова Т. М. Прутіян Т. Л., Добровольська О. О. Єфременко Т. О. ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ НА АЛКОГОЛЬ І НАРКОТИЧНІ СПОЛУКИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПЕРЕДРЕЙСОВИХ ОГЛЯДІВ МОРЯКІВ15</p> <p>Бодня А. І. ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ЦИКЛА «ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ». СТУДЕНТАМ МЕЖДУНАРОДНОГО ФАКУЛЬТЕТА19</p>	<p>Ignatiev A. M., Panyuta A. I. Turchin N. I., Oparina T. P. Zagorodnyaya L. I., Yamilova T. N. Prutian T. L., Dobrovolskaya E. A. Efremenko T. A. EFFECTIVENESS OF ALCOHOL AND DRUG COMPOUNDS SCREENING IN PRE-TRIP EXAMINATIONS OF SEAFARERS15</p> <p>Bodnya A. I. FEATURES OF TEACHING THE CYCLE "TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS" FOR THE STUDENTS OF THE INTERNATIONAL FACULTY19</p>
КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE
<p>Ігнат'єв О. М., Прутіян Т. Л. Турчин М. І., Грузевський О. А. ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ.....24</p>	<p>Ignatiyev O. M., Prytiyan T. L. Turchin N. I., Gruzevskiy O. A. PREDICTION OF BONE TISSUE DISORDERS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH HYPERTENSION AND OBESITY USING MATHEMATICAL MODELING 24</p>

Ханча Ф. О. РОЛЬ ПРЕІМПЛАНТАЦІЙНОЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ У ПІДВИЩЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГРАМ ШТУЧНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ29	Khancha F. O. THE ROLE OF PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSTICS IN IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE 29
Остапенко І. О. ВПЛИВ БРІНТЕЛЛІКСУ НА ВИРАЖЕНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПАМ'ЯТІ ТА НАВЧАННЯ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ 38	Ostapenko I. O. INFLUENCE OF BRINTELLIX ON MEMORY AND LEARNING PROCESSES UNDER CONDITIONS OF CHRONIC CONVULSIVE SYNDROME38
Шевченко Н. О., Бабінець Л. С. ОЦІНКА ІМУННОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ 51	Nataliya Shevchenko, Liliya Babinets ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN AGE ASPECT 51
Бомбушкар І. С., Гоженко А. І. Бадюк Н. С., Смаглий В. С. Корда М. М., Попович І. Л. Блавацька О. М. ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І НЕЙРО-ЕНДОКРИННИМИ ФАКТОРАМИ АДАПТАЦІЇ59	Bombushkar I. S., Gozhenko A. I. Badiuk N. S., Smagliy V. S. Korda M. M., Popovych I. L. Blavatska O. M. RELATIONSHIPS BETWEEN PARAMETERS OF URIC ACID METABOLISM AND ADAPTATION NEURO-ENDOCRINE FACTORS59
Євсеева О. А., Гладчук І. З. Носенко О. М., Роша Л. Г. ЗМІНИ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ СТАТЕВИХ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ЕНДОМЕТРІЇ ЯК ОДИН З ВАЖЛИВИХ ФАКТОРІВ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТОК З СУБСЕПТАТНОЮ ТА СЕПТАТНОЮ МАТКОЮ74	Evseeva E. A., Gladchuk I. Z. Nosenko O. M., Rosha L. G. CHANGES IN THE EXPRESSION OF SEX STEROID HORMONES RECEPTORS IN THE ENDOMETRIUM AS ONE OF THE IMPORTANT FACTORS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH SUBSEPTATE AND SEPTATE UTERUS74
Tolstikova O. O., Aharkov S. F. Vlasov A. A., Kyrychenko A. G. Mavropulo T. K., Abramov S. V. Khomiakov V. M., Ogorenko V. V. Tomach N. V. NEUROFIBROMATOSIS (RECLINGHAUSEN DISEASE) IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND CASE OF NEUROFIBROMATOSIS IN A CHILD WITH DIABETES MELLITUS82	Толстікова О. О., Агарков С. Ф. Власов О. О., Кириченко А. Г. Мавропуло Т. К., Абрамов С. В. Хом'яков В. М., Огоренко В. В. Томах Н. В. НЕЙРОФІБРОМАТОЗ (ХВОРОБА РЕКЛІНГАУЗЕНА) У ДІТЕЙ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВИПАДОК НЕЙРОФІБРОМАТОЗУ ДИТИНИ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ82

НОВІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

Коршняк В.О., Стоянов О. М.
Вастьянов Р. С., Беседа А. Я.
Андреева Т. О., Беседа Я. В.
Стоянов А. О.
**ВЕГЕТАТИВНІ ДИСФУНКЦІЇ
ВНАСЛІДОК НЕЙРОТРАВМИ ТА
СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЇХ
КОРЕКЦІЇ**91

Fihura Oksana A., Ruzhylo Sofiya V.
Popovych Igor L
**UKRAINIAN ADAPTOGENIC
PHYTOSUBSTRATE COMPOSITION “BALM
TRUSKAVETS” MODULATES EEG,
HRV AND BIOPHOTONICS (GDV)
PARAMETERS**99

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ
ТА МЕДИЦИНИ**

Кірчев В. В., Вастьянов Р. С.
**ВПЛИВ СЕМАКСУ ТА
ГОПАНТЕНОВОЇ КИСЛОТИ НА
ЛОКОМОТОРНУ АКТИВНІСТЬ ТА
НЕВРОЛОГІЧНИЙ ДЕФІЦИТ ЩУРІВ
ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ
МОЗКУ**109

Насібуллін Б. А., Гушча С. Г.
Коева Х. О., Волянська В.С.
Муратов Н. Н.
**БІОЛОГІЧНА ДІЯ МІНЕРАЛЬНИХ
ВОД**119

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Бабієнко В. В., Мокієнко А. В.
Левицька Н. А., Суворова Г. С.
**ХАРАКТЕРИСТИКА ВМІСТУ
МАГНІЮ В ПРОДУКТАХ
ХАРЧУВАННЯ ДО ТА ПІСЛЯ
КУЛІНАРНОЇ ОБРОБКИ** ...130

Золотарьова Н. А., Парасківа Д. Г.
**ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ
ШВИДКОСТІ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ
ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ У ХВОРИХ ІЗ
СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ
ПАТОЛОГІЄЮ**135

NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

Korshnyak V. A., Stoyanov O. M.
Vastyanov R. S., Biesieda A. Ya.
Andreeva T. O., Biesieda Ya. V.
Stoyanov A. O.
**AUTONOMIC DYSFUNCTIONS DUE TO
NEUROTRAUMI AND INCIDENTAL
POSSIBILITY AND CORRECTION**
.....91

Фігура О. А., Ружи́ло С. В.
Поповіч І. Л.
**УКРАЇНСЬКА ФІТОКОМПОЗИЦІЯ
«БАЛЬЗАМ ТРУСКАВЕЦЬ»
МОДУЮЄ ПАРАМЕТРИ ЕКГ, ВСР І
БІОФОТОНІКИ**
.....99

**EXPERIMENTAL AND TEORETICAL
ASPECTS OF BIOLOGY AND
MEDICINE**

Kirchev V. V., Vastyanov R. S.
**INFLUENCE OF SEMAX AND
HOPANTHENIC ACID ON RATS
LOCOMOTOR ACTIVITY AND
NEUROLOGICAL DEFICIT IN
CONDITION OF BRAIN CHRONIC
ISCHEMIA**109

Nasibullin B. A., Gushcha S. G.
Koeva K. A., Volyanska V. S.
Muratov N. N.
**BIOLOGICAL EFFECTS OF MINERAL
WATERS**119

REVIEWS

Babienko V. B., Mokienko A. V.
Levitskaya N. A., Suvorova A. S.
**CHARACTERISTICS OF MAGNESIUM
CONTENT IN FOOD PRODUCTS
BEFORE AND AFTER COOKING**
.....130

Zolotaryova N. A., Paraskiva D. G.
**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF
PULSE WAVE VELOCITY IN
PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR
PATHOLOGY**
.....135

**СКОРочЕНИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ, ЩО
НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ
«INTERNATIONAL MARITIME
HEALTH»**

**ABSTRACTS FROM
«INTERNATIONAL
MARITIME HEALTH» JORNAL**

.....142

.....142