
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

№ 4 (97)
(жовтень - грудень)

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. Васт'янов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, Т. П. Опаріна, И. 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 (Днепр), М. О. Корж (Харьків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), О. М. Кочет (Київ), Н. Ніколіч (Хорватія), 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 22.12.2022 р.. Підписано до друку 26.12.2022 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 613.67:617

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569941>

І. П. Хоменко¹, Е. М. Хорошун^{2,3}, В. В. Макаров^{2,3}, В. В. Негодуйко^{2,3}, С. В. Тертишний^{4,5},
С. М. Корнієнко⁵, Б. Вайс⁶, В. П. Майданюк⁵

**ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ ХІРУРГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ПОРАНЕНИМ
З ВОГНЕПАЛЬНИМИ ДЕФЕКТАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН НА I ТА II РІВНЯХ
НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ПРИ ПРОВЕДЕННІ ОПЕРАЦІЇ ОБ'ЄДНАНИХ СИЛ**

¹НАМН України, Київ,

²Харківський національний медичний університет,

³Військово-медичний клінічний центр Північного регіону Командування Медичних Сил
Збройних Сил України, Харків,

⁴Військово-медичний клінічний центр Південного регіону Командування Медичних Сил
Збройних Сил України, Одеса,

⁵Одеський національний медичний університет, drug2008@ukr.net

⁶Клініка «Шаріте», Берлін, Німеччина

Authors information

Хоменко І.П. <https://orcid.org/0000-0002-8199-5083>
Хорошун Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-2689-4781>
Макаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-4224-0294>
Негодуйко В.В. <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>
Тертишний С.В. <https://orcid.org/0000-0002-4949-5409>
Корнієнко С.М. <https://orcid.org/0000-0002-7004-0505>
Вайс Б. <https://orcid.org/0000-0003-3139-595X>
Майданюк В.П. <https://orcid.org/0000-0002-3351-1515>

Summary. Khomenko I. P.¹, Khoroshun E. M.^{2,3}, Makarov V. V.^{2,3}, Nehoduyko V. V.^{2,3}, Tertyshnyi S. V.^{4,5}, Kornienko S. M.⁵, Weiss B.⁶, Maidanyuk V. P.⁵ **PECULIARITIES OF SURGICAL ASSISTANCE PROVIDING TO WOUNDED WITH GUNSHOT DEFECTS OF SOFT TISSUES AT THE I AND THE II LEVELS OF MEDICAL ASSISTANCE DURING THE JOINT FORCES OPERATION.** - ¹NAMS of Ukraine, Kyiv; ²Kharkiv National Medical University; ³Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Medical Forces Command of the Military Forces of Ukraine, Kharkiv; ⁴Military Medical Clinical Center of the Southern Region of the Medical Forces Command of the Military Forces of Ukraine, Odessa ;⁵Odessa National Medical University; ⁶Clinic Charite, Berlin, Germany; e-mail: drug2008@ukr.net. Taking into account the implementation of NATO standards in the Armed Forces of Ukraine, the provision of medical care meets the requirements of world standards. Rapid changes in the operational situation at the front and the use of high-energy weapons of mass destruction also require new organizational approaches in providing medical aid to wounded servicemen. The purpose of the study is to determine the flow of wounded, the volume and content of surgical assistance to servicemen with gunshot defects of soft tissues at the I-II levels of medical support, depending on the indicators of dynamic digital thermography and Doppler. The authors state that the organization of the work of advanced surgical teams on the basis of civilian central district hospitals in the area of ATO/OS was aimed at reducing the level of pre-hospital

mortality among the seriously injured due to the provision of second-level care during the "golden hour" using DCT, audio doppler, and plethysmography. At the same time, the volume of medical assistance according to the II level in the zone of ATO/OOS was made possible due to the joint work of military and civilian doctors. Medical facilities were strengthened by experienced traumatologists, abdominal, vascular surgeons, neurosurgeons and surgeons from Military Medical Clinical Centers and the Ukrainian Military Medical Academy and were additionally equipped with modern medical equipment (DCT – Flir C2, Sonotrax audio doppler). The specified direction was promising for improving care at the second level and pre-evacuation training of the seriously injured. Emphasis is placed on the peculiarities of providing medical care to the wounded with gunshot wounds of soft tissues at the first level of medical care, in which in the comparison groups there was an increase in the specific gravity of applying transport immobilization by 28.7% in the main group, analgesia by 14.3%, application of tourniquets of the SAT type in case of external bleeding - by 14.8%, infusion therapy - by 11.6% compared to the comparison group. It has been proven that the peculiarities of providing surgical care to the wounded with gunshot defects of soft tissues at the II level in the comparison groups were an increase in the specific gravity of primary conservative surgical treatment of the wound by 24.2% in the main group, the application of an external fixation device for fractures of long bones by 13.0%, the use of minimally invasive endovideosurgical interventions and diagnostic punctures under ultrasound control compared to the comparison group. The proposed surgical tactics on the basis of multimodal screening led to an increase in the specific weight of non-severe combat surgical trauma in the main group by 6.3%, and the use of conservative primary surgical treatment of the wound - to a prevalence of average gunshot defects of soft tissues by 12.5% compared to the group comparison.

Key words: gunshot defects of soft tissues; level of medical care, surgical assistance, minimally invasive endovideosurgical interventions

Реферат. Хоменко І. П., Хорошун Е. М., Макаров В. В., Негодуйко В. В., Тертишний С. В., Корнієнко С. М., Вайс Б., Майданюк В. П. **ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ ХІРУРГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ПОРАНЕНИМ З ВОГНЕПАЛЬНИМИ ДЕФЕКТАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН НА І ТА ІІ РІВНЯХ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ОПЕРАЦІЇ ОБ'ЄДНАНИХ СИЛ.** З урахуванням впровадження в Збройних Силах України стандартів НАТО проведення медичного забезпечення набуває вимог світових стандартів. Швидка зміна оперативної обстановки на фронті та використання високоенергетичної зброї масового ураження потребує нових підходів організації в наданні медичної допомоги пораненим військовослужбовцям. Метою дослідження: визначити потоки поранених, обсяг та зміст надання хірургічної допомоги військовослужбовцям з вогнепальними дефектами м'яких тканин на І-ІІ рівнях медичного забезпечення залежно від показників динамічної цифрової термографії та доплеру. Організація роботи передових хірургічних груп на базі цивільних центральних районних лікарень в зоні проведення АТО/ООС була спрямована на зменшення рівня догоспітальної летальності серед тяжкопоранених за рахунок надання допомоги на другому рівні протягом «золотої години» із застосування ДЦТ, аудіодоплеру, плетизмографії. При цьому обсяг медичної допомоги за ІІ рівнем в зоні проведення АТО/ООС став можливим за рахунок сумісної роботи військових та цивільних лікарів. Лікувальні заклади підсилювались досвідченими травматологами, абдомінальними, судинними хірургами, нейрохірургами та хірургами із Військово-медичних клінічних центрів та Української військово-медичної академії та додатково оснащувались сучасним медичним майном (ДЦТ – Flir C2, аудіодоплер Sonotrax). Означений напрямок був перспективним для покращання допомоги на другому рівні та передевакуаційної підготовки тяжкопоранених. Акцент робиться на особливостях надання медичної допомоги пораненим з вогнепальними дефектами м'яких тканин на першому рівні медичного забезпечення, при якому в групах порівняння було збільшення питомої ваги накладання транспортної іммобілізації на 28,7% в основній групі, знеболення – на 14,3%, накладання джгутів типу САТ при зовнішній кровотечі - на 14,8%, проведення інфузійної терапії - на 11,6% порівняно з групою порівняння. Доведено, що особливостями надання хірургічної допомоги пораненим з вогнепальними дефектами м'яких тканин на ІІ рівні в групах порівняння було збільшення питомої ваги проведення

зберігальної первинної хірургічної обробки рани на 24,2% в основній групі, накладання апарату зовнішньої фіксації при переломах довгих кісток – на 13,0%, використання малоінвазивних ендовідеохірургічних операційних втручань та діагностичних пункцій під УЗД контролем порівняно з групою порівняння. Запропонована хірургічна тактика на підставі мультимодального скринінгу призвела до збільшення питомої ваги нетяжкої бойової хірургічної травми в основній групі на 6,3%, а використання зберігальної первинної хірургічної обробки рани – до переважання середніх вогнепальних дефектів м'яких тканин на 12,5% порівняно з групою порівняння.

Ключові слова: вогнепальні дефекти м'яких тканин; рівень медичного забезпечення, хірургічна допомога, малоінвазивні ендовідеохірургічні операційні втручання

Вступ. З урахуванням впровадження в Збройних Силах України стандартів НАТО проведення медичного забезпечення набуває вимог світових стандартів [1, 2]. Швидка зміна оперативної обстановки на фронті та використання високоенергетичної зброї масового ураження потребує й нових підходів організації в наданні медичної допомоги пораненим військовослужбовцям [3, 4].

Нові погляди обумовлені створенням зброї з новими характеристиками руйнації тканин людського тіла, новими пристроями діагностики, які можливо використовувати в польових умовах та під час планової реконструктивно – відновлювальної програми.

Надання медичної допомоги в теперішніх умовах під час АТО/ООС [5, 6] здійснювалося на чотирьох рівнях. Структура організації надання хірургічної допомоги пораненим з вогнепальними дефектами м'яких тканин (ВДМТ) наведена на Рис. 1

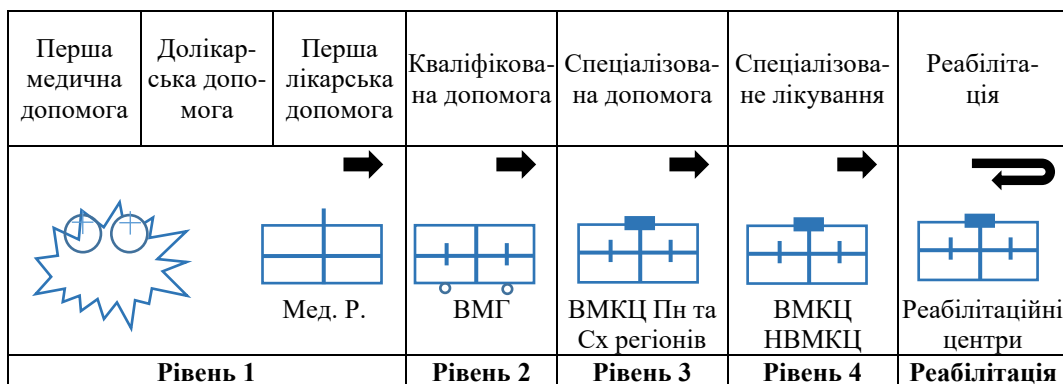


Рис. 1. Структура організації медичного забезпечення поранених з ВДМТ при проведенні АТО/ООС в Збройних силах України

Метою дослідження: визначити потоки поранених, обсяг та зміст надання хірургічної допомоги військовослужбовцям з вогнепальними дефектами м'яких тканин на I- II рівнях медичного забезпечення залежно від показників динамічної цифрової термографії та доплеру.

Матеріали і методи дослідження

Перший рівень медичного забезпечення (Role 1) формувався та реалізовувався на тактичному рівні за рахунок сил і засобів медичної служби батальйону і передбачав надання першої медичної, долікарської та першої лікарської допомоги (проведення медичного сортування, необхідних лікувально-діагностичних, реанімаційних і стабілізаційних заходів, тимчасового утримання до евакуації).

В основній групі на перший рівень медичного забезпечення надійшли всі 128 (100%) поранених з ВДМТ. Медичну допомогу за першим рівнем надавали військовослужбовці Збройних Сил України [9, 10] в порядку само- та взаємодопомоги в 87 (68,0%) випадках, санітари-інструктори – в 26 (20,3%), фельдшери – в 12 (9,4%), лікарі – в 3 (2,3%).

В основній групі 117 (91,4%) поранених з ВДМТ медичну допомогу за першим рівнем надавали на полі бою, у 6 (4,7%) – на місці пригоди, у 3 (2,3%) – в медичному пункті

батальйону, у 2 (1,6%) – на полігоні.

В основній групі при наявності зовнішньої кровотечі джгут було накладено у 28 (21,8%) поранених з ВДМТ: джгут Есмарха - у 3 (2,3%), САТ – у 25 (19,5%). Асептичну пов'язку було накладено у всіх 128 (100%) поранених з ВДМТ, іммобілізацію табельними та підручними засобами – у 96 (75,0%), знеболення проведено 102 (79,7%). Інфузійна терапія була розпочата на першому рівні медичного забезпечення у 98 (76,6%) поранених (Рис. 2).

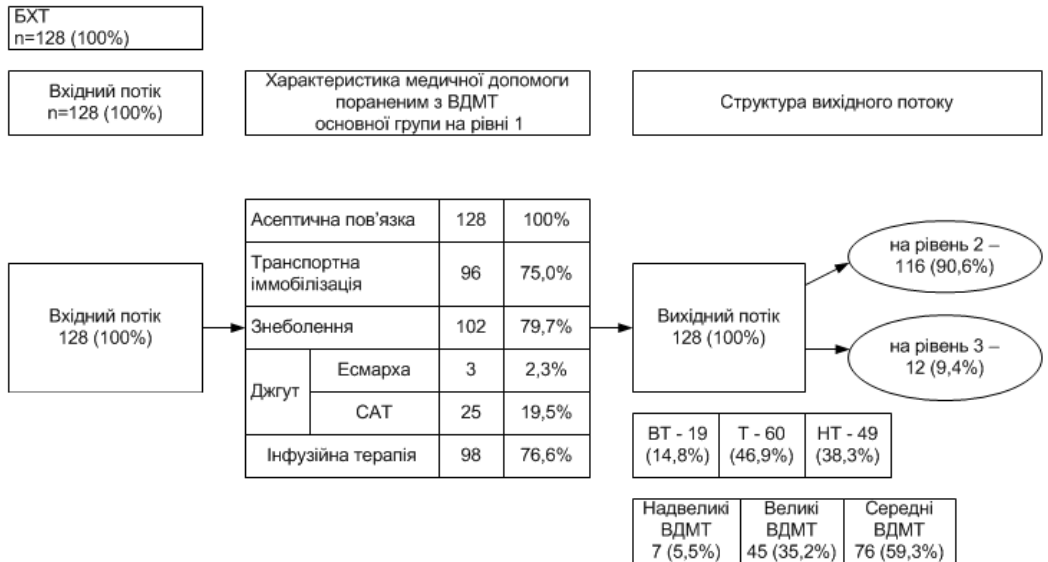


Рис. 2. Структура поранених з ВДМТ основної групи на першому рівні медичного забезпечення

Примітки:

1. Безповоротні втрати не враховувались.
2. Розрахунки питомої ваги в структурі вхідного потоку на першому рівні.

В основній групі у 70 (54,7%) поранених з ВДМТ медичну допомогу за першим рівнем було надано протягом 20 хв, у 47 (36,7%) - протягом 21-30 хв, у 11 (8,6%) - протягом 31-40 хв. В групі порівняння при проведенні АТО медичну допомогу за першим рівнем переважно було надано протягом 20 хв у 149 (69,6%) поранених, в терміни до 40 хв - 176 (82,2%).

В основній групі всі 128 поранених з ВДМТ становили вихідний потік. Після надання медичної допомоги за першим рівнем нетяжку травму за шкалою AdTS та III мали 49 (38,3%) поранених, тяжку – 60 (46,9%) та вкрай тяжку – 19 (14,8%). Відповідно до планіметричної класифікації ВДМТ надвеликі розміри ушкоджень мали 7 (5,5%) поранених, великі – 45 (35,2%), середні – 76 (59,3%) поранених основної групи. Із вихідного потоку, 116 (90,6%) поранених були евакуйовані на другий рівень, на третій – 12 (9,4%), переважно поранені з нетяжкою травмою та середніми за розмірами ВДМТ.

В групі порівняння на початку проведення АТО медичну допомогу було надано на полі бою у 166 (77,6%) з подальшою тенденцією до збільшення надання медичної допомоги в наступні періоди.

При проведенні статистичного аналізу засобів доставки поранених з ВДМТ в групі порівняння з поля бою на перший рівень, було встановлено, що 178 (83,2%) поранених доставляли автотранспортом не призначеним для їх транспортування (бойова техніка, попутний автотранспорт, автотранспорт волонтерів). Санітарним транспортом доставлено лише 36 (16,8%). В наступні періоди проведення АТО доставка поранених санітарним транспортом покращувалась до 107 (50,0%) (p<0,05). На підставі проведеного статистичного аналізу місця надання медичної допомоги пораненим групи порівняння було

встановлено, що допомогу переважно надавали в АП-2 - 191 (89,3%), в медичних пунктах батальонів – у 23 (10,7%), з подальшою тенденцією до збільшення означеного показника до 21,4% в наступні періоди АТО ($p < 0,05$).

В групі порівняння при проведенні АТО медичну допомогу надавали військовослужбовці Збройних Сил України в порядку само- та взаємодопомоги в 50 (23,4%) випадках, санітари-інструктори - в 92 (43,0%) випадків, фельдшери – в 52 (24,3%) та лікарі – в 20 (9,3%). В групі порівняння в першому періоді проведення АТО лікарі виконували обов'язки санітарів з надання медичної допомоги та проводили винос поранених з поля бою. В подальшому спостерігалась тенденція до збільшення питомої ваги надання медичної допомоги в порядку само- та взаємодопомоги, що було пов'язано з підвищенням рівня медичної підготовки особового складу Збройних Сил України при проведенні ООС.

Всі 214 поранених з групи порівняння з ВДМТ становили вихідний потік. Після надання медичної допомоги за першим рівнем нетяжку травму за шкалою AdTS та ПІ мали 74 (34,6%) поранених, тяжку – 112 (52,3%) та вкрай тяжку – 28 (13,1%). Відповідно до планіметричної класифікації ВДМТ надвеликі розміри ушкоджень мали 14 (6,5%) поранених, великі – 70 (32,7%), середні – 130 (60,8%) поранених групи порівняння.

Із вихідного потоку, 185 (86,4%) поранених були евакуйовані на другий рівень, на третій – 29 (13,6%), переважно поранені з нетяжкою травмою та середніми ВДМТ (Рис. 3).

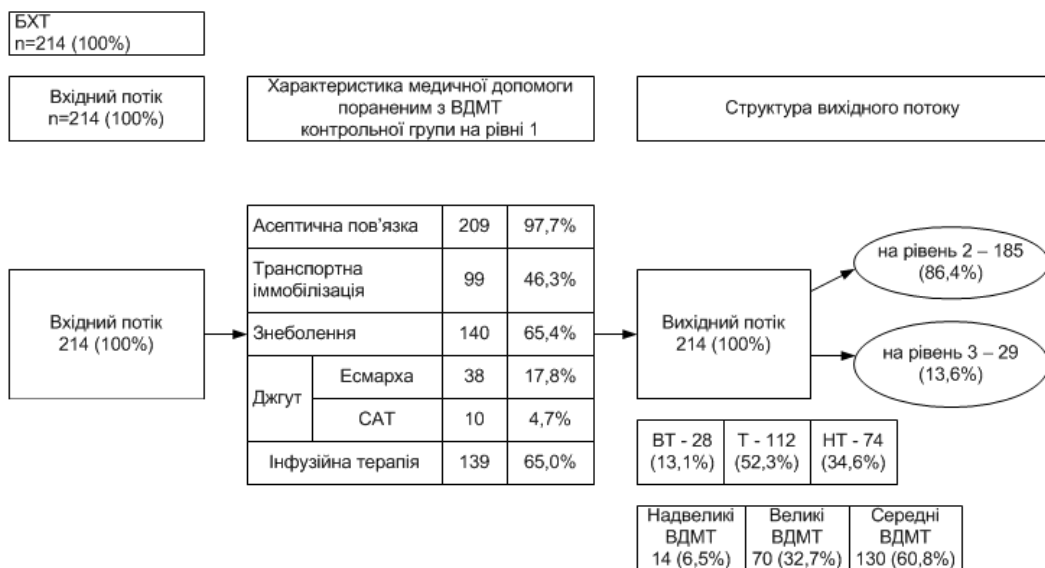


Рис. 3. Структура поранених з ВДМТ групи порівняння на першому рівні медичного забезпечення

Примітка. Розрахунки питомої ваги в структурі вхідного потоку на перший рівень медичного забезпечення.

При проведенні статистичного аналізу термінів доставки поранених з ВДМТ в групі порівняння на перший рівень медичного забезпечення, було встановлено, що лише 96 (44,9%) поранених отримали медичну допомогу протягом «золотої години», 118 (55,1%) – через 1-3 години після поранення. Причому на початку проведення АТО протягом «золотої години» медичну допомогу на першому рівні отримали лише 24,3%, з збільшенням означеного показника до 93,0% в наступні періоди.

Другий рівень медичного забезпечення (Role 2) передбачав надання кваліфікованої медичної допомоги (прийняття і сортування поранених з ВДМТ, надання їм хірургічної допомоги, проведення реанімаційних та протишокових заходів, тимчасового утримання до евакуації). Особливістю другого рівня є надання кваліфікованої медичної допомоги пораненим з ВДМТ при тяжкій та вкрай тяжкій БХТ [7, 8] за принципом контролю ушкоджень (таблиця).

Особливості надання медичної допомоги пораненим з ВДМТ основної групи за другим рівнем відповідно стандартам НАТО (Role 2)

Терміни початку надання допомоги пораненим з ВДМТ в основній групі		
10 хв після ушкодження	1 год після ушкодження	2 год після ушкодження
Домедична допомога не пізніше 10 хв від моменту ушкодження (невідкладні заходи порятунку життя, виконані персоналом, підготовленим з тактичної медицини при бойових пораненнях (TCCC – Tactical Combat Casualty Care))	Перша лікарська допомога (реанімаційний контроль ушкоджень, необхідні лікувально-діагностичні заходи) протягом 1 години з моменту ушкодження	Невідкладні заходи кваліфікованої медичної допомоги (першої хірургічної допомоги – операції з контролю ушкоджень) протягом однієї та не пізніше двох годин з моменту ушкодження

В основній групі із 128 (100%) поранених з ВДМТ хірургічну допомогу на другому рівні медичного забезпечення було надано 116 (90,6%) військовослужбовцям. Вони становили вхідний потік поранених основної групи на другий рівень медичного забезпечення при проведенні ООС (Рис. 4).

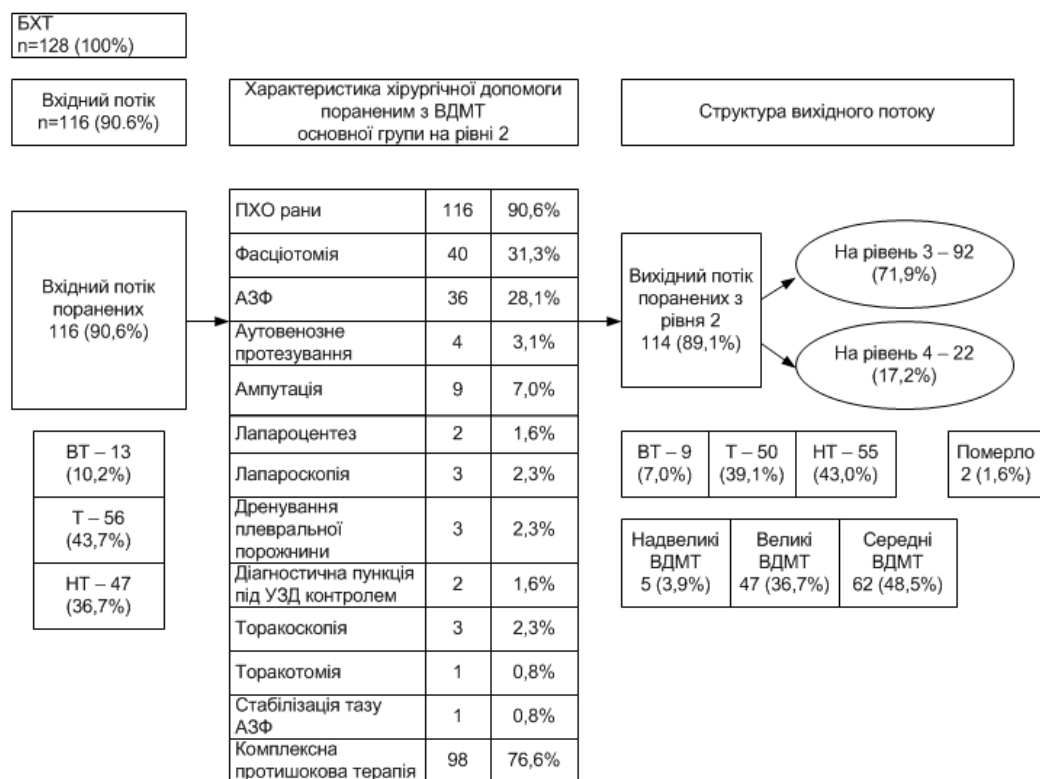


Рис. 4. Структура поранених з ВДМТ основної групи на другому рівні медичного забезпечення

У поранених з ВДМТ, що становили вхідний потік на другий рівень, вкрай тяжку травму визначали у 13 (10,2%), тяжку – у 56 (43,7%), нетяжку – у 47 (36,7%).

Зберігальну первинну хірургічну обробку рани за показаннями було виконано у 116 (90,6%) поранених з ВДМТ, фасціотомію – у 40 (31,3%), накладання стержневого апарату зовнішньої фіксації (АЗФ) – у 36 (28,1%), аутовенозне протезування – у 4 (3,1%),

комплексну протишокову терапію – у 98 (76,6%), ампутацію кінцівки – у 9 (7,0%), лапароскопію – у 3 (2,3%), дренування плевральної порожнини – у 3 (2,3%), торакоскопію – у 3 (2,3%), діагностичну пункцію під УЗД контролем – у 2 (1,6%), лапароцентез, торакотомію та стабілізацію таза АЗФ. Летальність на другому рівні серед поранених з ВДМТ в основній групі не перевищувала 1,6%. Вихідний потік становили 114 (89,1%) поранених, із них нетяжку травму мали 55 (43,0%), тяжку – 50 (39,1%) та вкрай тяжку – 9 (7,0%). Відповідно до планіметричної класифікації ВДМТ надвеликі розміри ушкоджень мали 5 (3,9%) поранених, великі – 47 (36,7%), середні – 62 (48,5%) поранених основної групи. Із вихідного потоку поранених були евакуйовані на третій рівень – 92 (71,9%), на четвертий – 22 (17,2%).

В групі порівняння медичну допомогу на другому рівні медичного забезпечення надали 185 (86,4%) пораненим з ВДМТ. Вони становили вхідний потік поранених групи порівняння на другий рівень медичного забезпечення при проведенні АТО (Рис. 5).

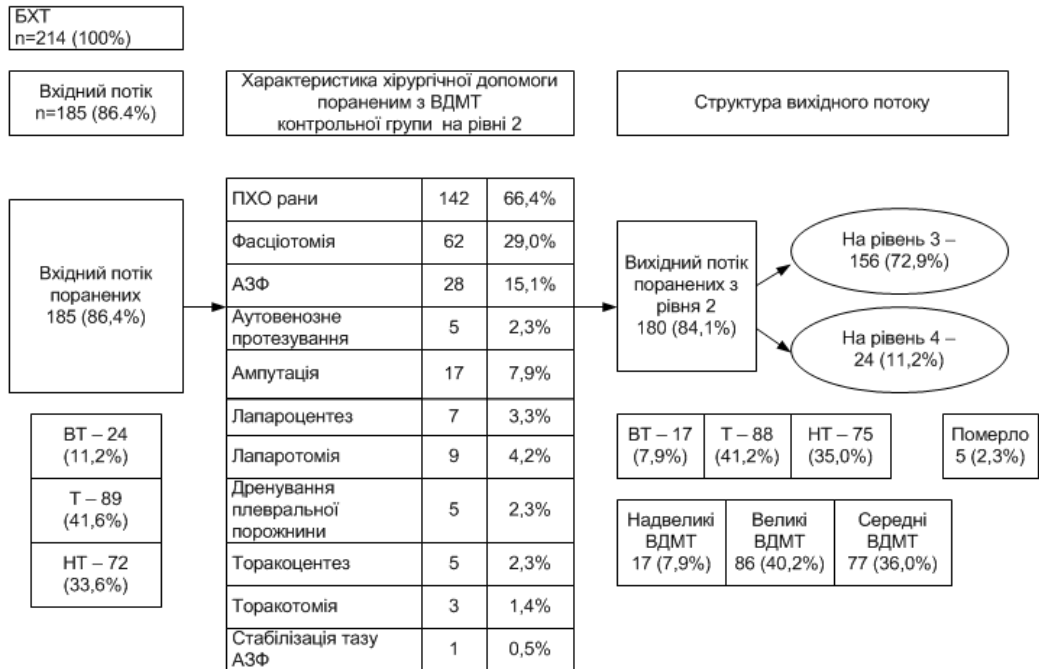


Рис. 5. Структура поранених з ВДМТ групи порівняння на другому рівні медичного забезпечення

У 185 поранених з ВДМТ, що становили вхідний потік на другий рівень в групі порівняння, вкрай тяжку травму діагностували у 24 (11,2%), тяжку – у 89 (41,6%), нетяжку – у 72 (33,6%). Первинну хірургічну обробку рани за показаннями було виконано у 142 (66,4%) поранених з ВДМТ, фасціотомію – у 62 (29,0%), накладання стержневого АЗФ – у 28 (15,1%), аутовенозне протезування – у 5 (2,3%), ампутацію кінцівки – у 17 (7,9%), лапароцентез – у 7 (3,3%), лапаротомію – у 9 (4,2%), дренування плевральної порожнини – у 5 (2,3%), торакоцентез – у 5 (2,3%), торакотомію – у 3 (1,4%), та стабілізацію таза АЗФ. Летальність на другому рівні серед поранених з ВДМТ в групі порівняння становила 2,3%.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати опитування та вивчення даних медичних карт стаціонарних хворих свідчили про те, що допомога за першим рівнем була надана всім пораненим обох груп. Медична допомога за першим рівнем представляла собою заходи, спрямовані на врятування життя та попередження небезпечних ускладнень.

В групі порівняння при наявності зовнішньої кровотечі джгут було накладено у 48 (22,4%) поранених з ВДМТ: джгут Есмарха – у 38 (17,8%), САТ – у 10 (4,7%). Асептичну пов'язку було накладено у 209 (97,7%) поранених з ВДМТ, транспортну іммобілізацію – у 99

(46,3%), знеболення проведено 140 (65,4%). Інфузійна терапія була розпочата на першому рівні медичного забезпечення у 139 (65,0%) поранених. Особливостями надання медичної допомоги пораненим з ВДМТ на першому рівні медичного забезпечення в групах порівняння було збільшення питомої ваги накладання транспортної іммобілізації на 28,7% в основній групі, знеболення – на 14,3%, накладання джгутів типу САТ при зовнішній кровотечі - на 14,8%, проведення інфузійної терапії - на 11,6% порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Особливостями надання кваліфікованої хірургічної допомоги пораненим з ВДМТ на другому рівні в групах порівняння було збільшення питомої ваги проведення зберігальної первинної хірургічної обробки (ПХО) рани на 24,2% в основній групі, накладання АЗФ при переломах довгих кісток - на 13,0%, використання малоінвазивних ендовідеохірургічних операційних втручань та діагностичних пункцій під УЗД контролем порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$). Означена хірургічна тактика призвела до збільшення питомої ваги нетяжкої БХТ в основній групі на 6,3%, а використання зберігальної ПХО – до переважання середніх ВДМТ на 12,5% порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Вихідний потік групи порівняння становили 180 (84,1%) поранених, із них нетяжку травму мали 75 (35,0%), тяжку – 88 (41,2%) та вкрай тяжку – 17 (7,9%). Відповідно до планіметричної класифікації ВДМТ надвеликі розміри ушкоджень мали 17 (7,9%) поранених, великі – 86 (40,2%), середні – 77 (36,0%) поранених групи порівняння. Із вихідного потоку поранених були евакуйовані на третій рівень – 156 (72,9%), на четвертий – 24 (11,2%).

Висновки:

1. Організація роботи передових хірургічних груп на базі цивільних (ЦРЛ) в зоні проведення АТО/ООС була спрямована на зменшення рівня догоспітальної летальності серед тяжкопоранених за рахунок надання допомоги на другому рівні протягом «золотої години» із застосування ДЦТ, аудіодоплеру, плетизмографії. Хірургічна допомога здійснювалась за принципом динамічного мультимодального скринінгу, контролю ушкоджень з метою врятування життя військовослужбовців з тяжкою та вкрай тяжкою травмою (які супроводжували вогнепальні поранення з середніми та великими дефектами м'яких тканин згідно планіметричної класифікації С.О.Короля та Я.Л.Заруцького).

2. В зоні проведення АТО/ООС обсяг медичної допомоги за другим рівнем став можливим за рахунок сумісної роботи військових та цивільних лікарів. Лікувальні заклади підсилювались досвідченими травматологами, абдомінальними, судинними хірургами, нейрохірургами та хірургами із Військово-медичних клінічних центрів та Української військово-медичної академії та додатково оснащувались сучасним медичним майном (ДЦТ – Flir C2, аудіодоплер Sonotrax). Означений напрямок був перспективним для покращання допомоги на другому рівні та передевакуаційної підготовки тяжкопоранених. Скорочений об'єм діагностичних алгоритмів для кожної ушкодженої анатомічної структури, чітка взаємодія фахівців ПХГ, дозволяла швидко стабілізувати вітальні функції поранених з важким, вкрай важким станом та зберегти більший об'єм ушкодженої ділянки на 18-25%.

3. Встановлено, що особливостями надання медичної допомоги пораненим з ВДМТ на першому рівні медичного забезпечення в групах порівняння було збільшення питомої ваги накладання транспортної іммобілізації на 28,7% в основній групі, знеболення – на 14,3%, накладання джгутів типу САТ при зовнішній кровотечі - на 14,8%, проведення інфузійної терапії - на 11,6% порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

4. Доведено, що особливостями надання хірургічної допомоги пораненим з ВДМТ на другому рівні в групах порівняння було збільшення питомої ваги проведення зберігальної ПХО рани на 24,2% в основній групі, накладання АЗФ при переломах довгих кісток – на 13,0%, використання малоінвазивних ендовідеохірургічних операційних втручань та діагностичних пункцій під УЗД контролем порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$). Запропонована хірургічна тактика на підставі мультимодального скринінгу призвела до збільшення питомої ваги нетяжкої БХТ в основній групі на 6,3%, а використання зберігальної ПХО рани – до переважання середніх ВДМТ на 12,5% порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Література:

1. Бадюк М.І. Про вдосконалення системи медичного забезпечення військ у збройних конфліктах // Медичне забезпечення антитерористичної операції науково-практичні та медико-соціальні аспекти: збірник наукових праць. – К : ДП «НВЦ «Пріоритети», 2016. – С. 265-267.
2. Верба А.В., Хоменко І.П., Галушка А.М., Верба А.В. Дослідження організації медичного забезпечення Збройних Сил України у початковому періоді антитерористичної операції та обґрунтування пропозицій щодо його удосконалення // Проблеми військової охорони здоров'я. - К., 2017. - Вип.41. - С.6- 20.
3. Казмірчук А.П., Галушка А.М., Ричка О.В. Аналіз санітарних втрат у ході проведення антитерористичної операції на сході України // Проблеми військової охорони здоров'я: Збірник наукових праць УВМА. - К., 2017. - Т. 1, Вип. 42. - С.29-44.
4. Лурін І.А., Галушка А.М. Стратегічний оборонний бюлетень України: військова медицина // Медичне забезпечення антитерористичної операції науково-практичні та медико-соціальні аспекти /за ред. академіка НАМН України Цимбалюка В.І. і академіка НАМН України Сердюка А.М. – К.: ДП «НВЦ «Пріоритети», 2016. – С.35-41.
5. Хоменко І.П., Король С.О., Матвійчук Б.В., Челішвілі А.Л., Січінава Р.М. Сучасні лікувально-евакуаційні аспекти надання травматологічної допомоги пораненим з вогнепальними ушкодженнями гомілки на рівнях медичного забезпечення // Світ медицини та біології. -2019. - №3(69). – С. 168-173.
6. Хоменко І.П., Король С.О., Матвійчук Б.В., Устінова Л.А. Хірургічна тактика лікування поранених з вогнепальними ушкодженнями стегна на всіх рівнях медичного забезпечення // Клінічна хірургія. -2019. - №5(86). – С. 22-26.
7. Хоменко І.П. Настанова з медичного забезпечення Збройних Сил України на особливий період. – К.: «Видавництво Людмила», 2019. – 192 с
8. Хоменко І.П., Король С.О., Остапенко С.М., Ткаченко О.А., Березенко І.М., Скобенко О.Є., Заруцький Я.Л. та ін.. Хірургічне лікування вогнепальних поранень стегна на рівнях медичного забезпечення в умовах сучасного збройного конфлікту // Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України. – Київ, 2019. – С.76-76.
9. Franke A., Bieler D., Wilms A., Hentsch S., Johann M., Kollig E. Treatment of gunshot fractures of the lower extremity: Part 2: Procedures for secondary reconstruction and treatment results// Unfallchirurg. – 2014. - Vol. 117, N11. P. 985-994.
10. Stanag 2122 medstd (edition 3) – Requirement for training in first-aid, emergency care in combat situations and basic hygiene for all military personnel. 16 December, 2009. – 13 p. - http://www.ciomr.org/download/STANAG_2122.pdf

References:

1. Badyuk M.I. Pro vdoskonalennya systemy medychnoho zabezpechennya viys'k u zbroynykh konfliktakh // Medychne zabezpechennya antyterorystychnoyi operatsiyi naukovo-praktychni ta medyko-sotsial'ni aspekty: zbirnyk naukovykh prats'. – K : DP «NVTS «Priorytety», 2016. – S. 265-267 [In Ukrainian].
2. Verba A.V., Khomenko I.P., Halushka A.M., Verba A.V. Doslidzhennya orhanizatsiyi medychnoho zabezpechennya Zbroynykh Syl Ukrayiny u pochatkovomu periodi antyterorystychnoyi operatsiyi ta obgruntuvannya propozyziy shchodo yoho udoskonalennya // Problemy viys'kovoyi okhorony zdorov'ya. - K., 2017. - N.41. - S.6- 20 [In Ukrainian].
3. Kazmirchuk A.P., Halushka A.M., Rychka O.V. Analiz sanitarnykh vtrat u khodi provedennya antyterorystychnoyi operatsiyi na skhodi Ukrayiny // Problemy viys'kovoyi okhorony zdorov'ya: Zbirnyk naukovykh prats' UVMA. - K., 2017. - T. 1, Vyp. 42. – S. 29-44 [In Ukrainian].
4. Lurin I.A., Halushka A.M. Stratehichnyy oboronnyy byuletен' Ukrayiny: viys'kova medytsyna // Medychne zabezpechennya antyterorystychnoyi operatsiyi naukovo-praktychni ta medyko-sotsial'ni aspekty /za red. akademika NAMN Ukrayiny Tsymbalyuka V.I. i akademika NAMN Ukrayiny Serdyuka A.M. – K.: DP «NVTS «Priorytety», 2016. – S.35-41 [In Ukrainian].
5. Khomenko I.P., Korol' S.O., Matviychuk B.V., Chelishvili A.L., Sichinava R.M. Suchasni likuval'no-evakuatsiyini aspekty nadannya travmatolohichnoyi dopomohy poranenyim z

vohnepal'nymy ushkodzhennyamy homilky na rivnyakh medychnoho zabezpechennya // Svit medytsyny ta biolohiyi. -2019. - N3(69). – S. 168-173 [In Ukrainian].

6. Khomenko I.P., Korol' S.O., Matviychuk B.V., Ustinova L.A. Khirurhichna taktyka likuvannya poranenykh z vohnepal'nymy ushkodzhennyamy stehna na vsikh rivnyakh medychnoho zabezpechennya // Klinichna khirurhiya. -2019. - N5(86). – S. 22-26 [In Ukrainian].

7. Khomenko I.P. Nastanova z medychnoho zabezpechennya Zbroynykh Syl Ukrayiny na osoblyvyy period. – K. : “Vydavnytstvo Lyudmyla”, 2019. – 192 s [In Ukrainian].

8. Khomenko I.P., Korol' S.O., Ostapenko S.M., Tkachenko O.A., Berezenko I.M., Skobenko O.YE., Zaruts'kyi YA.L. ta in.. Khirurhichne likuvannya vohnepal'nykh poranen' stehna na rivnyakh medychnoho zabezpechennya v umovakh suchasnoho zbroynoho konfliktu // Zbirnyk naukovykh prats' XVIII z'yizdu ortopediv-travmatolohiv Ukrayiny. – Kyiv, 2019. – S.76-76 [In Ukrainian].

9. Franke A., Bieler D., Wilms A., Hentsch S., Johann M., Kollig E. Treatment of gunshot fractures of the lower extremity: Part 2: Procedures for secondary reconstruction and treatment results// Unfallchirurg. – 2014. - Vol. 117, N11. P. 985-994.

10. STANAG 2122 MEDSTD (EDITION 3) – Requirement for training in first-aid, emergency care in combat situations and basic hygiene for all military personnel. 16 December, 2009. – 13 p. - http://www.ciomr.org/download/STANAG_2122.pdf

Робота надійшла в редакцію 10.10.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.177:618.14-007.61:616-056.52

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569947>¹О. М. Носенко, ¹С. В. Юрченко, ²О. І. Парницька**ВПЛИВ НАДМІРНОЇ ВАГИ ТІЛА НА РЕЦЕПТИВНІСТЬ ЕНДОМЕТРІЯ
У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ**¹Одеський національний медичний університет;²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової
Національної медичної академії України»**Authors information:**

Носенко Е.Н (Носенко О.М.) ORCID: 0000-0002-7089-2476

Summary. Nosenko O. M., Yurchenko S. V., Parnitskaya O. I. **EFFECT OF OVERWEIGHT ON ENDOMETRIAL RECEPTIVITY IN INFERTILE WOMEN WITH NON-ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA.** -*Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: nosenko.olena@gmail.com.* **The aim** of the study was to evaluate the effect of overweight on endometrial receptivity in infertile women with non-atypical endometrial hyperplasia. **Material and methods.** The material of the study was endometrial pappe biopsy specimens from 74 women of reproductive age with non-atypical endometrial hyperplasia, infertility and overweight and 44 patients with non-atypical endometrial hyperplasia, infertility and BMI < 25 kg/m². We also examined 30 conditionally somatically and gynecologically healthy women who took part in the ART program as surrogate mothers. In all women, endometrial biopsy specimens obtained on the 20th and 22nd day of the menstrual cycle were examined. Pinopodes were identified by scanning electron microscopy. **Results.** Among patients with non-atypical endometrial hyperplasia, it was found that in the endometrium of overweight women 1.30 times (p<0.01) more often than in people with normal body weight, developing pinopodes were found 1.89 times (p<0.01). 01) rarely developed pinopodes and 3.03 times less often (p<0.01) larger pinopodes, 1.63 times (p<0.01) more samples of endometrium with areas of absence of pinopodes, 1.87 times (p<0.01) more often noted uneven shape and 1.34 times (p<0.01) more often uneven size of pinopodes. Compared with fertility controls with normal body weight, infertile women with non-atypical endometrial hyperplasia and overweight showed an increase in the incidence of developing pinopodem by 14.59 times (p<0.01), a decrease in the presence of developed pinopodes by 8.33 times (p<0.01), an increase in the number of pinopodiums of small and medium sizes by 8.51 (p<0.01) and 3.65 times (p<0.01), a decrease in the number of cases of the presence of large size pinopodes - by 14.79 times (p<0.01), an increase in cases of the presence of a large and moderate number of short, thick microvilli - 19.07 times (p<0.01) and 2.30 times (p<0.04), a decrease in observations of a small number microvilli by 8.33 times (p<0.01). In women with non-atypical endometrial hyperplasia and overweight, 21.08 times (p<0.01) more often in the luminal epithelium, areas of the absence of pinopodes were recorded, 8.92 times (p<0.01) more often - uneven shape and 12.77 times (p<0.01) more often - uneven size of pinopodes. **Conclusion.** Overweight in infertile women with non-atypical endometrial hyperplasia exacerbates endometrial receptivity disorders inherent in endometrial hyperplastic processes.

Key words: endometrium, non-atypical endometrial hyperplasia, overweight, infertility, endometrial receptivity, luminal epithelium, pinopodes, microvilli, scanning electron microscopy.

Реферат. Носенко О. М., Юрченко С. В., Парницька О. І. **ВПЛИВ НАДМІРНОЇ ВАГИ ТІЛА НА РЕЦЕПТИВНІСТЬ ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ.** **Мета:** оцінити вплив надмірної ваги тіла на рецептивність ендометрія у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія. **Матеріал та методи.** Матеріалом дослідження стали пайпель-біоптати ендометрія від 74 жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією ендометрія, безпліддям та надмірною масою тіла та 44 пацієнок з неатиповою гіперплазією ендометрія, безпліддям та ІМТ < 25 кг/м². Також обстежено 30 умовно соматично та гінекологічно здорових жінок, що взяли участь в програмі ДРТ як сурогатні матері. Від усіх жінок досліджували пайпель-біоптати ендометрія, отримані на 20-й і 22-й день менструального циклу. Визначення піноподій проводили методом скануючої електронної мікроскопії. **Результати.** У пацієнок з неатиповою гіперплазією ендометрія встановлено, що в ендометрії жінок з надмірною масою тіла в 1,30 раза (p<0,01) частіше, ніж у осіб з нормальною масою тіла зустрічалися піноподії, що розвиваються, у 1,89 раза (p<0,01) рідше розвинені піноподії та в 3,03 раза рідше (p<0,01) піноподії великих розмірів, у 1,63 раза (p<0,01) більше було зразків ендометрія з ділянками відсутності піноподій, у 1,87 раза (p<0,01) частіше відмічали нерівномірність форми і у 1,34 раза (p<0,01) частіше – нерівномірність розмірів піноподій. Порівняно з фертильним контролем з нормальною масою тіла у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія і з надмірною масою тіла відмічали підвищення зустрічальності піноподій, що розвиваються у 14,59 раза (p<0,01), зниження наявності розвинених піноподій у 8,33 раза (p<0,01), збільшення числа піноподій дрібних і середніх розмірів у 8,51 (p<0,01) і в 3,65 раза (p<0,01), зменшення кількості випадків наявності піноподій крупних розмірів – в 14,79 раза (p<0,01), збільшення випадків наявності великої та помірної кількості коротких, товстих мікрворсинок – в 19,07 раза (p<0,01) і в 2,30 раза (p<0,04), зменшення спостережень малої кількості мікрворсинок у 8,33 раза (p<0,01). У жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія і з надмірною масою тіла у 21,08 раза (p<0,01) частіше в люмінальному епітелії реєстрували ділянки відсутності піноподій, у 8,92 раза (p<0,01) частіше – нерівномірність форми і у 12,77 раза (p<0,01) частіше – нерівномірність розмірів піноподій. **Висновок.** Надмірна вага тіла у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія посилює порушення рецептивності ендометрія, які притаманні гіперпластичним процесам ендометрія.

Ключові слова: ендометрій, неатипова гіперплазія ендометрія, надмірна маса тіла, безпліддя, рецептивність ендометрія, люмінальний епітелій, піноподії, мікрворсинки, скануюча електронна мікроскопія.

Реферат. Носенко Е. Н., Юрченко С. В., Парницкая О. И. **ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА НА РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ У БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН С НЕАТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ.** **Целью** проведенного исследования явилась оценка влияния избыточной массы тела на рецептивность эндометрия у бесплодных женщин с неатипической гиперплазией эндометрия. **Материал и методы.** Материалом исследования стали пайпель-биоптаты эндометрия от 74 женщин репродуктивного возраста с неатипической гиперплазией эндометрия, бесплодием и избыточной массой тела и 44 пациенток с неатипической гиперплазией эндометрия, бесплодием и ИМТ < 25 кг/м². Также обследовано 30 условно соматически и гинекологически здоровых женщин, принявших участие в программе ВРТ как суррогатные матери. У всех женщин исследовали пайпель-биоптаты эндометрия, полученные на 20-й и 22-й день менструального цикла. Определение пиноподий проводили методом сканирующей электронной микроскопии. **Результаты.** Среди пациенток с неатипической гиперплазией эндометрия установлено, что в эндометрии женщин с избыточной массой тела в 1,30 раза (p<0,01) чаще, чем у лиц с нормальной массой тела встречались развивающиеся пиноподии в 1,89 раза (p <0,01) реже развитые пиноподии и в 3,03 раза реже (p<0,01) пиноподии больших размеров, в 1,63 раза (p<0,01) больше было образцов эндометрия с участками отсутствия пиноподий, в 1,87 раза (p<0,01) чаще отмечали неравномерность формы и в 1,34 раза (p<0,01) чаще – неравномерность размеров пиноподий. По сравнению с фертильным контролем с нормальной массой тела у

бесплодных женщин с неатипической гиперплазией эндометрия и с избыточной массой тела отмечали повышение встречаемости развивающихся пиноподий в 14,59 раза ($p < 0,01$), снижение наличия развитых пиноподий в 8,33 раза ($p < 0,01$), увеличение числа пиноподий мелких и средних размеров в 8,51 ($p < 0,01$) и в 3,65 раза ($p < 0,01$), уменьшение количества случаев наличия пиноподий крупных размеров – в 14,79 раза ($p < 0,01$), увеличение случаев наличия большого и умеренного количества коротких, толстых микроворсинок – в 19,07 раза ($p < 0,01$) и в 2,30 раза ($p < 0,04$), уменьшение наблюдений малого количества микроворсинок в 8,33 раза ($p < 0,01$). У женщин с неатипической гиперплазией эндометрия и с избыточной массой тела в 21,08 раза ($p < 0,01$) чаще в люминальном эпителии регистрировали участки отсутствия пиноподий, в 8,92 раза ($p < 0,01$) чаще – неравномерность формы и в 12,77 раза ($p < 0,01$) чаще – неравномерность размеров пиноподий. **Вывод.** Избыточная масса тела у бесплодных женщин с неатипической гиперплазией эндометрия усугубляет нарушение рецептивности эндометрия, присущие гиперпластическим процессам эндометрия.

Ключевые слова: эндометрий, неатипическая гиперплазия эндометрия, избыточная масса тела, бесплодие, рецептивность эндометрия, люминальный эпителий, пиноподии, микроворсинки, сканирующая электронная микроскопия.

Звісно, що успішна імплантація залежить від сприйнятливого ендометрія, функціональної бластоцисти та синхронізованого перехресного зв'язку між ними [13, 30].

Ендометрій піддається суттєвому ремодельованню впродовж менструального циклу, зазнає морфологічних, цитоскелетних, біохімічних і генетичних змін, щоб стати функціонально компетентним та адекватно підготуватися до сприйнятливості бластоцисти, яка імплантується, під час «вікна імплантації», яке охоплює 20–24-й дні менструального циклу при 28-денному менструальному циклі [8]. Морфологічні зміни в першу чергу стосуються залозистого епітелію, епітелію просвіту ендометрія, так званого люмінального епітелію, і стромы. Такі зміни включають збільшення секреторної здатності та звивистість залозистого епітелію, придбання адгезивності та втрату інгібіторних клітинних компонентів у люмінальному епітелії та децидуалізацію стромальних клітин [22].

Посилення секретії залозистими епітеліальними клітинами збігається з втратою полярності клітин у люмінальному епітелії ендометрія, щоб ендометрій став сприйнятливим і дозволив імплантацію. Втрата клітинної полярності люмінального епітелію передбачає морфологічні та молекулярні зміни. Ці апікальні зміни включають зміни микроворсинок, маркерів клітинної поверхні, клітинних з'єднань, молекул цитоскелета заряду клітинної поверхні. Формуються піноподії, або утероиди, які є великими бульбашковими виступами апікальної плазматичної мембрани епітеліальних клітин матки розміром 5-10 мкм, що виходять за межі микроворсинок [4, 24]. Піноподії збільшуються під час середньої секреторної фази і, як вважають, містять специфічні рецептори, необхідні для адгезії бластоцисти на верхівці [30].

На основі скануючої електронної мікроскопії (СЕМ) аналізу піноподій впродовж менструального циклу, їх класифікують як такі, що розвиваються/незрілі, повністю розвинені/зрілі та регресуючі відповідно до їх ультраструктурної морфології [1, 2, 24].

Функція піноподій недостатньо відома [10]. Вважають, що вони пов'язані з молекулярними маркерами сприйнятливості ендометрія, такими як інтегрини, фактор інгібування лейкемії (LIF), І-селектин, глутаредоксин, глікоделін-А, мікроРНК, муцин-1, і, послідовно: (i) їх розвиток збігається з вікном імплантації; (ii) прикріплення бластоцисти відбувається в місці експресії піноподій *in vitro*; (iii) на поверхні піноподій є рецептори для молекул адгезії, які є фундаментальними для прикріплення ембріона до слизової оболонки матки [15, 18-20, 25].

Таким чином, ультраструктурна організація клітин ендометрія та експресія піноподій є важливою частиною складного процесу імплантації та їх формування є вирішальним кроком для адекватної плацентації на початку вагітності [10]. Здатність ідентифікувати вікно імплантації ендометрія в клінічних умовах надає можливість покращити результати лікування безпліддя [19].

Гіперпластичні процеси ендометрія найбільш поширені в структурі внутрішньоматкової патології і становлять від 30 до 55%. Вони негативно впливають на ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і збільшують неспроможність імплантації ендометрія в 47% випадків. Незважаючи на вдосконалення методів діагностики та лікування, в останні роки спостерігається зростання захворюваності на гіперплазію ендометрія та поліпоз, до 40% жінок піддаються хірургічному лікуванню, часто з втратою репродуктивної функції [28]. У той же час формування піноподій в день передбачуваного вікна імплантації в ендометрії залежить від наявності в ньому хронічного запалення та гіперпроліферації [1, 2]. Роботи, присвячені вивченню піноподій при гіперпластичних процесах ендометрія у безплідних жінок, поодинокі.

За останні десятиліття захворюваність на ожиріння зростає в усьому світі з тривожною швидкістю та досягла рівня епідемії. У 2015 році приблизно 1,9 мільярда та 609 мільйонів дорослих у всьому світі відповідно страждали від надмірної ваги та ожиріння, що становило близько 39% населення світу, і загалом у жінок рівень ожиріння вищий, ніж у чоловіків [7, 8]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує використовувати індекс маси тіла (ІМТ) для класифікації надмірної ваги та ожиріння у дорослих. ІМТ визначається як вага в кілограмах, поділена на зріст у метрах у квадраті ($\text{кг}/\text{м}^2$). Дорослі з $\text{ІМТ} \geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ вважаються такими, що мають надлишкову вагу, тоді як ті, у кого $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$, вважаються такими, що мають ожиріння [20].

Більшість жінок із ожирінням не є безплідними, однак ожиріння та його негативний вплив на плідність та фертильність добре задокументований. Жінки з ожирінням втричі частіше страждають на безпліддя, ніж жінки з нормальним ІМТ [6, 11].

Зміна сприйнятливості ендометрія, що виникає внаслідок метаболічних розладів, може негативно вплинути на правильну імплантацію ембріона, призводячи до підвищення частоти викиднів і зниження фертильності. Такі ускладнення пов'язують із наслідками дисбалансу метаболізму глюкози, компенсаторною гіперінсулінемією в інсулінорезистентних пацієнтів [27]. Було припущено, що надмірна маса тіла та ожиріння викликають значні зміни в сприйнятливості матки та маркерів децидуалізації та імплантації, що, здається, вказує на молекулярні механізми дисфункції ендометрія [27]. Встановлено, що жінки з ожирінням демонструють іншу експресію генів ендометрія, ніж контрольна група під час вікна імплантації, яка є більш вираженою, коли ожиріння пов'язано з безпліддям або синдромом полікістозних яєчників [9].

Існують лише поодинокі роботи, щодо оцінки експресії піноподій у жінок з надлишковою масою тіла та ожирінням. Таким чином, вивчення експресії піноподій у безплідних жінок з надмірною вагою тіла є мало вивченим питанням, але важливо для з'ясування патогенезу порушень фертильності в жінок з надлишковою масою тіла і розробки відповідних методик відновлення репродуктивної функції.

Метою проведеного дослідження стала оцінка впливу надмірної ваги тіла на рецептивність ендометрія у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія.

Матеріал та методи

Дослідження проводилося на клінічних базах Одеського національного медичного університету з 2016 по 2022 рік, схвалено його біоетичною комісією. Від усіх пацієнок отримана інформована згода на участь в дослідженні.

Матеріалом дослідження стали пайпель-біоптати ендометрія від 74 жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією ендометрія, безпліддям та надмірною масою тіла групи НГЕ та 44 пацієнок групи КІ з неатиповою гіперплазією ендометрія, безпліддям та $\text{ІМТ} < 25 \text{ кг}/\text{м}^2$. У контрольну групу КІ увійшли 30 умовно соматично та гінекологічно здорових фертильних жінок, що взяли участь в програмах ДРТ як сурогатні матері. Від усіх жінок досліджували пайпель-біоптати ендометрія, отримані на 20-й і 22-й день менструального циклу. У жінок групи КІ морфофункціональні зміни в ендометрії під час забору зразків відповідали критеріям R.W. Noyes [22] і О.И. Топчиевой [3].

Критерії включення у групи з неатиповою гіперплазією ендометрія: наявність неатипової гіперплазії ендометрія, безпліддя, прохідні маткові труби, овуляторний менструальний цикл, нормоспермія у чоловіків. Критерії виключення: генітальний ендометріоз, хронічний ендометрит, супутні аутоімунні та ендокринні захворювання.

Визначення піноподій проводили методом скануючої електронної мікроскопії(СЕМ) в лабораторії патоморфології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України» (Київ). Зразки ендометрія для проведення скануючої електронної мікроскопії занурювали в 2,5%-ий розчин глютарового альдегіду на фосфатному буфері і витримували так 24 години, потім зразки фіксували у 4%-ому розчині осмію на фосфатному буфері, дегідратованому розчином ацетону на дистильованій воді у зростаючих концентраціях (від 20% до 100%), висушували у вуглекислому газі, покривали золотом (150-200 А). СЕМ проводилася на мікроскопі «JEOL Super probe 733» зі збільшенням X2000.

Вибіркові дані оцінювалися за кількісною, номінальною та ранжируваною шкалами із застосуванням пакету програм Excel і методів аналітичної статистики: за допомогою вибіркового методу оцінювали параметри генеральної сукупності за даними вибірки: M – середнє значення, $\pm SE$ – похибка стандартного відхилення; за допомогою статистичних критеріїв визначали правомочність висунутих гіпотез: t -критерій застосовували для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних вибірок; χ^2 -критерій – для аналізу спряження ознак, порівняння частот подій.

Результати та їх обговорення

Середній вік обстежених пацієнток у групі НГЕ склав $30,36 \pm 0,24$ років, у групі КІ – $29,98 \pm 0,28$ років, у групі КІІ – $30,17 \pm 0,53$ років і вірогідно між групами не відрізнявся.

ІМТ у групі НГЕ у всіх пацієнток перевищував 25 кг/м^2 , тоді як у групах КІ і КІІ був нижче цього показника. Середній ІМТ у групі НГЕ дорівнював $28,03 \pm 0,25 \text{ кг/м}^2$, у групі КІ – $21,34 \pm 0,23 \text{ кг/м}^2$, у групі КІІ – $21,70 \pm 0,31 \text{ кг/м}^2$ ($p_{\text{НГЕ-КІ}} < 0,01$, $p_{\text{НГЕ-КІІ}} < 0,01$, $p_{\text{КІ-КІІ}} > 0,05$).

Досліджувані групи НГЕ, КІ і КІІ не мали статистично вірогідних відмінностей за тривалістю менструації, які у середньому склали відповідно $5,35 \pm 0,14$ днів, $5,25 \pm 0,15$ днів та $5,07 \pm 0,17$ днів. Середня тривалість менструального циклу у групі НГЕ була $28,09 \pm 0,41$ днів, у групі КІ – $28,25 \pm 0,17$ днів, у групі КІІ – $28,03 \pm 0,24$ днів ($p_{\text{НГЕ-КІ}} > 0,05$, $p_{\text{НГЕ-КІІ}} > 0,05$, $p_{\text{КІ-КІІ}} > 0,05$).

Жінки групи НГЕ вказували на тривалість безпліддя в середньому впродовж $5,23 \pm 0,28$ років, групи КІ – $5,48 \pm 0,26$ років ($p > 0,05$).

При порівняльному аналізі розвитку піноподій під час передбачуваного вікна імплантації в жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія встановлено, що в ендометрії жінок з надлишковою масою тіла в 1,30 раза ($p < 0,01$) частіше, ніж у пацієнток з нормальним ІМТ зустрічалися піноподії, що розвиваються; у 1,89 раза ($p < 0,01$) рідше розвинені піноподії та в 3,03 раза рідше ($p < 0,01$) піноподії великих розмірів; у 1,63 раза ($p < 0,01$) було більше зразків ендометрія з ділянками відсутності піноподій; у 1,87 раза ($p < 0,01$) частіше відмічали нерівномірність форми і у 1,34 раза ($p < 0,01$) частіше – нерівномірність розмірів піноподій (рис. 1, табл. 1, табл. 2, табл. 3).

Порівняно з фертильним контролем з нормальною масою тіла групи КІІ в жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія і з надмірною масою тіла групи НГЕ відмічали підвищення зустрічальності піноподій, що розвиваються у 14,59 раза ($p < 0,01$); зниження наявності розвинених піноподій у 8,33 раза ($p < 0,01$); збільшення числа піноподій дрібних і середніх розмірів у 8,51 ($p < 0,01$) і в 3,65 раза ($p < 0,01$); зменшення кількості випадків наявності піноподій крупних розмірів – в 14,79 раза ($p < 0,01$); збільшення випадків наявності великої та помірної кількості коротких, товстих мікрроворсинок – в 19,07 раза ($p < 0,01$) і в 2,30 раза ($p < 0,04$); зменшення спостережень малої кількості мікрроворсинок у 8,33 раза ($p < 0,01$). У жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія і з надмірною масою тіла у 21,08 раза ($p < 0,01$) частіше в люмінальному епітелії реєстрували ділянки відсутності піноподій, у 8,92 раза ($p < 0,01$) частіше – нерівномірність форми піноподій і у 12,77 раза ($p < 0,01$) частіше – нерівномірність розмірів піноподій (див. рис. 1, табл. 1, табл. 2, табл. 3).

Особливості розвитку піноподій і мікрроворсинок у жінок групи НГЕ залежали від наявності хронологічної відповідності ендометрія дню менструального циклу: у пацієнток без відповідних дню менструального циклу змін порівняно з жінками з відповідними змінами в 1,59 рази ($p < 0,01$) частіше зустрічалися ділянки відсутності піноподій, в 1,31 ($p < 0,01$) – піноподії, що розвиваються, в 1,38 ($p < 0,01$) – піноподії середніх розмірів, тоді як розвинені і крупні піноподії – рідше в 3,91 ($p < 0,01$) і в 2,70 ($p < 0,01$) раза (рис. 2).

ЛН+6 день менструального циклу

ЛН+8 день менструального циклу

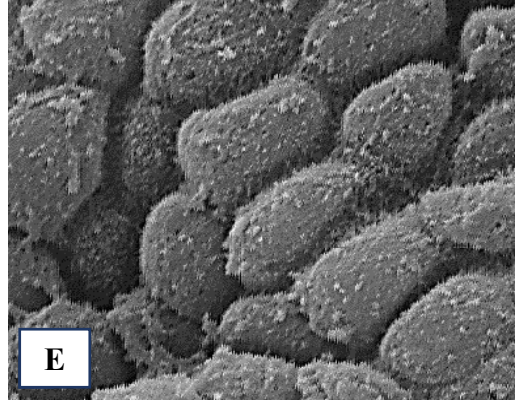
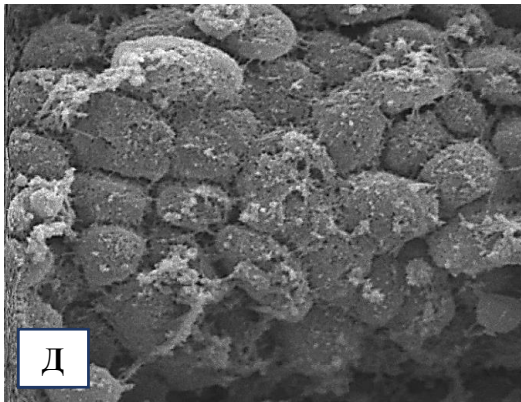
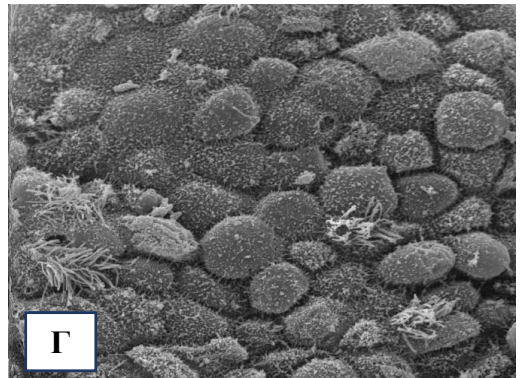
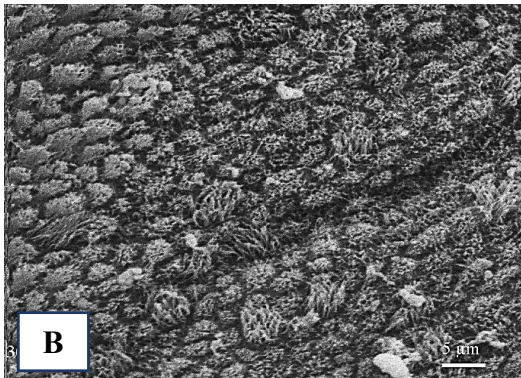
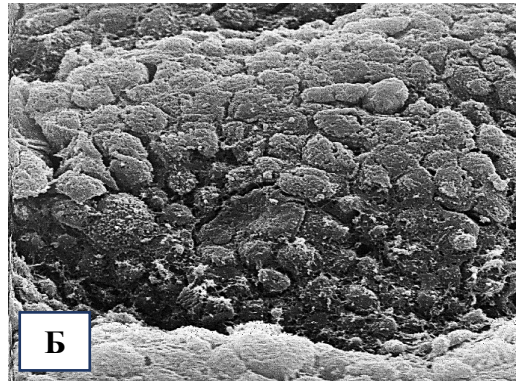
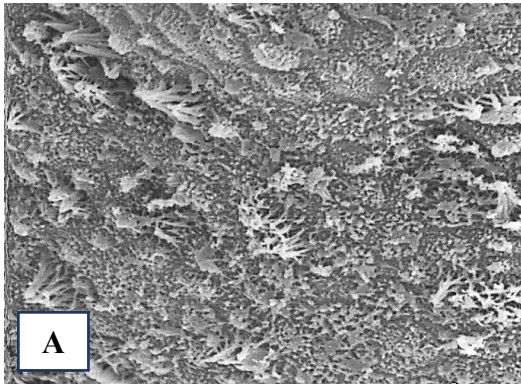


Рисунок 1 – СЕМ ендометрія в період передбачуваного вікна імплантації на 20-й і 22-й день менструального циклу від безплідних пацієнок з наявністю неатипової гіперплазії ендометрія та з надлишковою масою тіла (А, Б) і з нормальною масою тіла (В, Г), від фертильних пацієнок (Д, Е). Шкала барів = 5 мкм.

Таблиця 1 – Характер піноподій в ендометрії обстежених жінок на L+8 день менструального циклу за ступенем розвитку та розмірами, n (%)

Група	Піноподії, що розвиваються	Розвинені піноподії	Піноподії, що регресують	Піноподії дрібних розмірів	Піноподії середніх розмірів	Піноподії крупних розмірів
НГЕ, n=74	72 (97,30) кІ, кІІ	8 (10,81) кІІ	4 (5,41)	63 (85,14)	45 (60,81)	5 (6,76) кІ, кІІ
КІ, n=40	33 (75,00) нґе, кІІ	9 (20,45) кІІ	4 (9,09)	34 (72,27) кІІ	29 (65,91) кІІ	9 (20,45) кІІ
КІІ, n=30	2 (6,67) нґе, кІ	27 (90,00) нґе, кІ	3 (10,00)	3 (10,00) ^{кІ}	5 (16,67) кІ	30 (100) нґе, кІ

Примітка. 1. нґе, кІ, кІІ – вірогідна відмінність з групою НГЕ, КІ, КІІ (p<0,05); 2. У різних ділянках біоптатів ендометрія могли зустрічатися різні форми піноподій.

Таблиця 2 – Особливості формування піноподій в ендометрії обстежених жінок на L+8 день менструального циклу, n (%)

Група	Ділянки відсутності	Різна форма	Різні розміри
НГЕ, n=74	52 (70,27) ^{кІ, кІІ}	66 (89,19) ^{кІ, кІІ}	63 (85,14) ^{кІ, кІІ}
КІ, n=40	19 (43,18) ^{нґе, кІІ}	21 (47,73) ^{нґе, кІІ}	28 (63,64) ^{нґе, кІІ}
КІІ, n=30	1 (3,33) ^{нґе, кІ}	3 (10,00) ^{нґе, кІ}	2 (6,67) ^{нґе, кІ}

Примітки: 1. нґе, кІ, кІІ – вірогідна відмінність з групою НГЕ, КІ, КІІ (p<0,05); 2. У різних ділянках біоптатів ендометрія могли спостерігатися різні особливості формування піноподій.

Таблиця 3 – Чисельність мікрворсинок на люмінальному епітелії у обстежених жінок на L+8 день в залежності від кількості, n (%)

Група	Рясні	Помірна кількість	Мала кількість
НГЕ, n=74	47 (63,51) ^{кІ, кІІ}	17 (22,97)	8 (10,81)
КІ, n=40	18 (40,91) ^{нґе, кІІ}	13 (29,55) ^{кІІ}	10 (22,73) ^{кІІ}
КІІ, n=30	1 (3,33) ^{нґе, кІ}	3 (10,00) ^{кІ}	27 (90,00) ^{кІ}

Примітки: 1. нґе, кІ, кІІ – вірогідна відмінність з групою НГЕ, КІ, КІІ (p<0,05); 2. У різних ділянках біоптатів ендометрія могла зустрічатися різна кількість мікрворсинок.

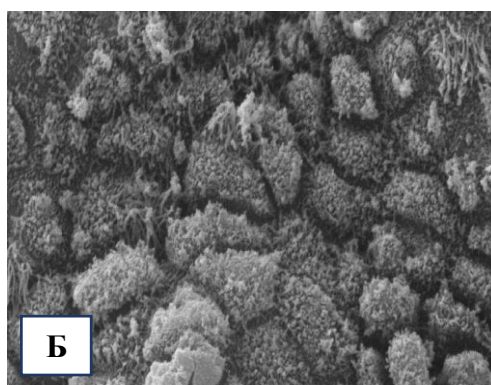
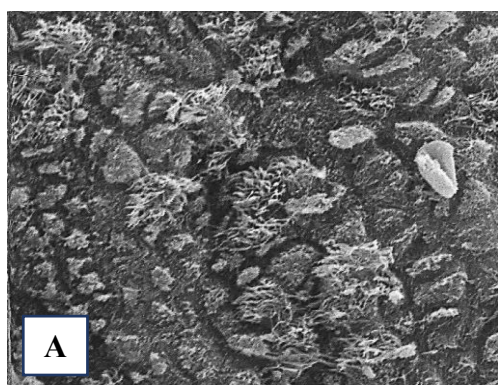


Рисунок 2–СЕМ ендометрія в період передбачуваного вікна імплантації: відставання та десинхронізація розвитку, мозаїцизм форми та розмірів, ділянки відсутності піноподій, безліч коротких, товстих мікрворсинок, наявність циліарних клітин: А – у жінки без хронологічної відповідності ендометрія дню менструального циклу і Б – у жінки з хронологічною відповідністю дню менструального циклу (Б). Шкала барів = 5 мкм.

Ендометрій є місцем імплантації та джерелом живлення для плода, що розвивається, і його змінені функції є основною причиною безпліддя. Однак через відсутність фізіологічно відповідної *in vitro* моделі людського ендометрія та динамічної природи цієї тканини, наше розуміння нормальної функції ендометрія впродовж менструального циклу залишається обмеженим [21].

Проведене дослідження показує, що у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрій спостерігається низька сприйнятливості ендометрія під час вікна імплантації, або вона повністю відсутня. У досліджених нами зразках ендометрія з формуванням змін, відповідних вікну імплантації, піноподії були помітні з дня LH+6, але спостерігалось відставання їх розвитку порівняно з контрольною групою або зовсім припинення розвитку на день LH+8. Серед пацієнок з неатиповою гіперплазією ендометрія вказані явища були більш виражені у жінок з надлишковою, ніж з нормальною масою тіла. Отримані дані співпадають з результатами J. Bellver et al. (2021) [23], які встановили, що з підвищенням ІМТ значно збільшується одноденне зміщення вікна імплантації, і значні відмінності спостерігаються між категоріями без ожиріння та ожирінням (9,7% проти 25,3% відповідно ($p=0,02$)). Автори вказують, що зміщення вікна імплантації було найбільш вираженим у пацієнтів з ожирінням II-III ступеня.

Якщо імплантація знаходиться за межами вікна імплантації, розвиток ендометрія та ембріона не є синхронним. Таким чином, стан ендометрія та його сприйнятливості не відповідають вимогам для імплантації заплідненої яйцеклітини, перешкоджають нідації ембріону в ендометрій [26].

Жінки з надлишковою масою тіла мають порушення плідності не тільки у природному, але й в циклі штучного запліднення. Дослідження показують, що незважаючи на якість ембріона, значне зниження імплантації, настання вагітності та живонародження було пов'язано зі збільшенням ІМТ, що свідчить про те, що ендометрій може бути основним фактором погіршення репродуктивного результату пацієнок з надлишковою масою тіла [27]. Клінічне дослідження, проведене в Іспанії, J. Bellver et al. (2010) [12] демонструє когорту з понад 6 500 циклів і доводить, що ожиріння реципієнта погіршує репродуктивні результати донорства ооцитів від донорів із нормальною вагою, що свідчить про сприйнятливості матки до пояснення невдачі імплантації та поганих репродуктивних результатів у жінок із ожирінням. У той же час, E. S. Jungheim et al. (2013) [16] провели систематичний огляд і мета-аналіз опублікованої літератури, визначеної в Medline, EMBASE та Scopus до грудня 2011 року для вирішення зв'язку між ІМТ і результатами для реципієнтів донорських ооцитів. За їх даними, ожиріння не впливає на результати запліднення *in vitro* (IVF) у жінок, які використовують донорські ооцити. Якість ооцитів, а не сприйнятливості ендометрія, може бути основним фактором, що впливає на результати IVF у жінок із ожирінням, які використовують аутологічні ооцити.

У дослідженні D.Hu et al. (2022) [14] оцінювався вплив підвищеного ІМТ на короткострокові та віддалені результати лікування IVFu 7229 пацієнтів. Результати показали, що для молодих жінок (<38 років) кумулятивний рівень живонароджуваності був значно знижений у групі з високим ІМТ порівняно з нормальним ІМТ у контрольній групі та супроводжувався меншою кількістю отриманих ооцитів і доступних ембріонів.

Виходячи з результатів проведеного дослідження та думки, що піноподії надзвичайно важливі для імплантації ембріона, можна зробити висновки про те, що у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія стає доцільним дослідження ендометрія і визначення його рецептивності з проведенням відповідної прекоцепційної підготовки, особливо при наявності надлишкової маси тіла. Прилікуванні безплідних пацієнок з неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною масою тіла в циклах ДРТ мабуть буде доцільним визначати вікно імплантації, здійснювативідстрочене перенесення ембріона на один або кілька днів відповідно встановленому вікну імплантації, або використовувати подвійний перенос.

Висновки

У жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія спостерігається зниження рецептивності ендометрія з відхиленнями у терміні розвитку, розмірах, формі, розподілі та кількості піноподій та їх мікрворсинок, появоюциліарних клітин. Надмірна вага тіла у

безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія посилює порушення рецептивності ендометрія, які притаманні гіперпластичним процесам ендометрія, що проявляється більшою затримкою розвитку піноподій, тобто більшим зміщенням вікна імплантації, збільшенням варіабельності форми, розмірів і кількості піноподій, більш вираженою десинхронізацією їх розвитку, збільшенням чисельності коротких, товстих мікрворослин та циліарних клітин.

Література

1. Носенко Е.Н. Особенности формирования пиноподий у бесплодных женщин с комплексной неатипической гиперплазией эндометрия в период предполагаемого окна имплантации / Е. Н.Носенко, В. Э.Дорошенко, О. И. Парницкая // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2013. – № 2, ч. 1 (62). – С. 164-167.
2. Особенности формирования пиноподий в эндометрии в зависимости от наличия в нем хронических воспалительных и гиперпролиферативных процессов у женщин хороших ответчиков с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в анамнезе / Е.Н.Носенко, А.И.Саенко, О.И.Парницкая, Е.П. Головатюк // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6; URL: www.science-education.ru/120-16549.
3. Топчиева О.И. Биопсии эндометрия / О.И. Топчиева, В.А. Прянишникова, З.П. Жемкова. – М.: Медицина, 1978. – 232 с.
4. Achache H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation / H.Achache, A.Revel // Hum. Reprod. Update. – 2006. –Vol. 12(6). – P.731-46.
5. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity / M.Blüher // Endocr. Rev. – 2020. – Vol. 41(3):bnaa004.
6. Broughton D. E. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact / D. E.Broughton, K. H. Moley // Fertil. Steril. – 2017. – Vol. 107(4). – P. 840-847.
7. Chooi Y. C. The epidemiology of obesity / Y. C.Chooi, C.Ding, F.Magkos // Metabolism. – 2019. –Vol. 92. – P. 6-10.
8. Effects of female obesity on conception, pregnancy and the health of offspring / Wei W., Zhang X., Zhou B. et al.// Front. Endocrinol (Lausanne). – 2022. –Vol. 13. – P. 949228.
9. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome / Bellver J., Martínez-Conejero J. A., Labarta E. et al.// Fertil Steril. – 2011. – Vol. 95(7). – P. 2335-41, 2341. – e1-8.
10. Expression of Pinopodes in the Endometrium from Recurrent Pregnancy Loss Women / D'Ippolito S., Di Nicuolo F., Papi M. et al. // Role of Thrombomodulin and Ezrin // J. Clin. Med. – 2020. –Vol. 9(8). – P. 2634.
11. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance / S.Marinelli, G.Napoletano, M.Straccamore, G.Basile //Acta Biomed. – 2022. –Vol. 93(4). – e2022278.
12. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality / Bellver J., Ayllón Y., Ferrando M. et al. // Fertil. Steril. – 2010. –Vol. 93(2). – P. 447-54.
13. Idelevich A. Mother and Embryo Cross-Communication / A.Idelevich, F.Vilella // Genes (Basel). – 2020. –Vol. 11(4). – P. 376.
14. Impact of elevated body mass index on cumulative live birth rate and obstetric safety in women undergoing assisted reproductive technology / Hu D., Huang B., Xiong M. et al. // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12(1). – P. 18858.
15. Integrins $\beta 1$ and $\beta 3$ are biomarkers of uterine condition for embryo transfer / Chen G., Xin A., Liu Y. et al. // J. Transl. Med. – 2016. – Vol. 14. – P. 303.
16. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis / Jungheim E. S., Schon S. B., Schulte M. B. et al. // Hum. Reprod. – 2013. –Vol. 28(10). – P. 2720-7.
17. Lipid metabolism and endometrial receptivity / T.Yang, J.Zhao, F.Liu, Y.Li // Hum. Reprod. Update. – 2022. –Vol. 28(6). – P. 858-889.
18. Localization of Mucin 1 in endometrial luminal epithelium and its expression in women with reproductive failure during implantation window / Wu F., Mao D., Liu Y. et al. // J. Mol. Histol. – 2019. –Vol. 50(6). – P. 563-572.

19. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application/ N.Mahajan // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 8(3). – P.121-9.
20. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptivity human endometrium: In vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence / Gipson I.K., Blalock T., Tisdale A. et al. // *Biol. Reprod.* – 2008. – Vol. 78. – P. 134-142.
21. Nikolakopoulou K. Investigation of infertility using endometrial organoids / K.Nikolakopoulou, M. Y.Turco // *Reproduction.* – 2021. –Vol. 161(5). – P. 113-127.
22. Noyes R.W. Reprint of: Dating the Endometrial Biopsy/R.W. Noyes, A.T.Hertig, J.Rock // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 112 (4 Suppl1). – P. 93-115.
23. Obesity Affects Endometrial Receptivity by Displacing the Window of Implantation / Bellver J., Marín C., Lathi R. B. et al. // *Reprod. Sci.* – 2021. –Vol. 28(11). – P. 3171-3180.
24. Pinopodes: Recent advancements, current perspectives, and future directions / K. E.Quinn, B. C.Matson, M.Wetendorf, K. M. Caron // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2020. – Vol. 501:110644.
25. Rarani F.Z. Endometrial pinopode biomarkers: Molecules and microRNAs / F.Z.Rarani, F.Borhani, B.Rashidi // *J. Cell Physiol.* – 2018. – Vol. 233. – P. 9145–9158.
26. Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review / Bai X., Zheng L., Li D. et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 19. – P. 122.
27. Schulte M. M. Obesity and PCOS: the effect of metabolic derangements on endometrial receptivity at the time of implantation / M. M.Schulte, J. H.Tsai, K. H. Moley // *Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 22(1). – P. 6-14.
28. Sonoelastography evaluation in the diagnosis of endometrial pathology combined with chronic endometritis in infertile women / Orishchak I. K., Makarchuk O. M., Henyk N. I. et al.// *J. Med. Life.* – 2022. – Vol. 15(3). – P. 397-404.
29. Ultrastructural Evaluation of Eutopic Endometrium of Infertile Women With and Without Endometriosis During the Window of Implantation: A Pilot Study / Da Broi M.G., Rocha C.V., Jr., Carvalho F.M. et al. // *Reprod. Sci.* – 2017. – Vol. 24. – P. 1469–1475.
30. Whitby S. Alterations in Epithelial Cell Polarity During Endometrial Receptivity: A Systematic Review / S.Whitby, W.Zhou, E.Dimitriadis // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 27, № 11: 596324.

References

1. Nosenko EN, Doroshenko VE, Parnitskaya OI. Peculiarities of pinopodium formation in infertile women with complex non-atypical endometrial hyperplasia during the expected implantation window. *Tauride Medical and Biological Bulletin.* 2013;2; part 1(62):164-167.
2. Nosenko EN, Saenko AI, Parnitskaya OI, Golovatyuk EP. Features of the formation of pinopodium in the endometrium depending on the presence of chronic inflammatory and hyperproliferative processes in it in women of good responders with a history of unsuccessful attempts at assisted reproductive technologies (ART). *Modern problems of science and education.* 2014;6;URL: www.science-education.ru/120-16549.
3. Topchieva OI, Pryanishnikova VA, Zhemkova ZP. biopsies of the endometrium. *Moscow: Medicine,* 1978. 232 p.
4. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update.* 2006 Nov-Dec;12(6):731-46. doi: 10.1093/humupd/dml004.
5. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020 May 1;41(3):bnaa004. doi: 10.1210/endrev/bnaa004.
6. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017 Apr;107(4):840-847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
7. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019 Mar;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.

8. Wei W, Zhang X, Zhou B, Ge B, Tian J, Chen J. Effects of female obesity on conception, pregnancy and the health of offspring. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 11;13:949228. doi: 10.3389/fendo.2022.949228.
9. Bellver J, Martínez-Conejero JA, Labarta E, Alamá P, Melo MA, Remohí J, et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2335-41, 2341.e1-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.021.
10. D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Papi M, Castellani R, Palmieri V, Masciullo V, et al. Expression of Pinopodes in the Endometrium from Recurrent Pregnancy Loss Women. Role of Thrombomodulin and Ezrin. *J Clin Med*. 2020 Aug 13;9(8):2634. doi: 10.3390/jcm9082634.
11. Marinelli S, Napoletano G, Straccamore M, Basile G. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed*. 2022 Aug 31;93(4):e2022278. doi: 10.23750/abm.v93i4.13466.
12. Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, Remohí J, Meseguer M. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril*. 2010 Feb;93(2):447-54. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.032.
13. Idelevich A, Vilella F. Mother and Embryo Cross-Communication. *Genes (Basel)*. 2020 Mar 31;11(4):376. doi: 10.3390/genes11040376.
14. Hu D, Huang B, Xiong M, Yao J, Yang S, Wu R, et al. Impact of elevated body mass index on cumulative live birth rate and obstetric safety in women undergoing assisted reproductive technology. *Sci Rep*. 2022 Nov 7;12(1):18858. doi: 10.1038/s41598-022-23576-0.
15. Chen G, Xin A, Liu Y, Shi C, Chen J, Tang X, et al. Integrins $\beta 1$ and $\beta 3$ are biomarkers of uterine condition for embryo transfer. *J Transl Med*. 2016 Oct 26;14(1):303. doi: 10.1186/s12967-016-1052-0.
16. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, DeUgarte DA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013 Oct;28(10):2720-7. doi: 10.1093/humrep/det292.
17. Yang T, Zhao J, Liu F, Li Y. Lipid metabolism and endometrial receptivity. *Hum Reprod Update*. 2022 Nov 2;28(6):858-889. doi: 10.1093/humupd/dmac026.
18. Wu F, Mao D, Liu Y, Chen X, Xu H, Li TC, Wang CC. Localization of Mucin 1 in endometrial luminal epithelium and its expression in women with reproductive failure during implantation window. *J Mol Histol*. 2019 Dec;50(6):563-572. doi: 10.1007/s10735-019-09848-6.
19. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J Hum Reprod Sci*. 2015 Jul-Sep;8(3):121-9. doi: 10.4103/0974-1208.165153.
20. Gipson IK, Blalock T, Tisdale A, Spurr-Michaud S, Allcorn S, Stavreus-Evers A, et al. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence. *Biol Reprod*. 2008 Jan;78(1):134-42. doi: 10.1095/biolreprod.106.058347.
21. Nikolakopoulou K, Turco MY. Investigation of infertility using endometrial organoids. *Reproduction*. 2021 May;161(5):R113-R127. doi: 10.1530/REP-20-0428.
22. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Reprint of: Dating the Endometrial Biopsy. *Fertil Steril*. 2019 Oct;112(4 Suppl1):e93-e115. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.079.
23. Bellver J, Marín C, Lathi RB, Murugappan G, Labarta E, Vidal C, et al. Obesity Affects Endometrial Receptivity by Displacing the Window of Implantation. *Reprod Sci*. 2021 Nov;28(11):3171-3180. doi: 10.1007/s43032-021-00631-1.
24. Quinn KE, Matson BC, Wetendorf M, Caron KM. Pinopodes: Recent advancements, current perspectives, and future directions. *Mol Cell Endocrinol*. 2020 Feb 5;501:110644. doi: 10.1016/j.mce.2019.110644.
25. Rarani FZ, Borhani F, Rashidi B. Endometrial pinopode biomarkers: Molecules and microRNAs. *J Cell Physiol*. 2018 Dec;233(12):9145-9158. doi: 10.1002/jcp.26852.
26. Bai X, Zheng L, Li D, Xu Y. Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Aug 6;19(1):122. doi: 10.1186/s12958-021-00802-4.

27. Schulte MM, Tsai JH, Moley KH. Obesity and PCOS: the effect of metabolic derangements on endometrial receptivity at the time of implantation. *Reprod Sci.* 2015 Jan;22(1):6-14. doi: 10.1177/1933719114561552.
28. Orishchak IK, Makarchuk OM, Henyk NI, Ostrovska OM, Havryliuk HM. Sonoelastography evaluation in the diagnosis of endometrial pathology combined with chronic endometritis in infertile women. *J Med Life.* 2022 Mar;15(3):397-404. doi: 10.25122/jml-2021-0358.
29. Da Broi MG, Rocha CV Jr, Carvalho FM, Martins WP, Ferriani RA, Navarro PA. Ultrastructural Evaluation of Eutopic Endometrium of Infertile Women With and Without Endometriosis During the Window of Implantation: A Pilot Study. *Reprod Sci.* 2017 Oct;24(10):1469-1475. doi: 10.1177/1933719117691142.
30. Whitby S, Zhou W, Dimitriadis E. Alterations in Epithelial Cell Polarity During Endometrial Receptivity: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 27;11:596324. doi: 10.3389/fendo.2020.596324.

Робота надійшла в редакцію 10.11.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.14-006:618.14-002

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569950>

¹К. В. Гаркавенко, ²О. В. Зуб

ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

¹Харківський національний медичний університет;

²Чернігівський медичний центр сучасної онкології, відділення клінічної онкології та гінекології

Гаркавенко К. В. ORCID 0000-0003-2636-4067

Summary. ¹Harkavenko K. V., ²Zub O. V. **DISORDERS OF MENSTRUAL FUNCTION IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME.** - ¹*Kharkiv National Medical University;* ²*Chernihiv Medical Center of Modern Oncology, Department of Clinical Oncology and Gynecology;* e-mail: tatyana.torak@gmail.com. Metabolic syndrome is an urgent problem of modern medicine. The combination of hyperinsulinemia, insulin resistance, abdominal obesity, arterial hypertension, and disorders of lipid metabolism negatively affect a woman's reproductive health. The purpose of the study is to study the peculiarities of menstrual cycle disorders and structural changes of the endometrium in women with metabolic syndrome. The results. It has been established that menstrual cycle disorders in the form of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age with metabolic syndrome occur more often with untimely menarche, inflammation of the genital organs, tumors of the ovaries and uterus, and are histologically characterized by glandular-polypous hyperplasia of the endometrium, glandular-cystic and angiomatous endometrial polyps with foci of necrosis and dysplasia, which requires timely diagnosis and treatment.

Key words: abnormal uterine bleeding, metabolic syndrome, ovarian-menstrual cycle

Реферат. Гаркавенко К. В., Зуб О. В. **ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.** Метаболічний синдром є актуальною проблемою сучасної медицини. Сполучення гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії, порушення ліпідного обміну негативно впливають на репродуктивне здоров'я жінки. **Мета дослідження** - вивчити особливості порушень менструального циклу та структурні зміни ендометрію у жінок з метаболічним синдромом. **Результати.** Встановлено, що порушення менструального циклу у вигляді аномальних маткових кровотеч в жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом частіше виникають при несвоєчасному менархе, запаленні статевих органів, пухлинах яєчників та матки, гістологічно вони характеризуються залозисто-поліпозною гіперплазією ендометрія, залозисто-кістозними та ангіоматозними поліпами ендометрія з вогнищами некрозу та дисплазії, що потребує своєчасної діагностики та лікування.

Ключові слова: аномальна маткова кровотеча, метаболічний синдром, оваріально-менструальний цикл

Актуальність теми. Відомо, що екстрагенітальні захворювання негативно впливають на менструальну та репродуктивну функції організму жінки, особливо під тиском постійно зростаючих стресогенних навантажень, що має важливе значення з урахуванням ситуації, яка склалася в Україні в теперешній час. Метаболічний синдром (МС), як один з соціально значущих патологічних станів, є надзвичайно актуальною проблемою сучасного суспільства і привертає увагу багатьох дослідників. Сполучення гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії, порушення ліпідного обміну негативно впливають на репродуктивне здоров'я жінки [1].

МС викликає зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковому комплексі, що проявляється симптомами дисгормональних розладів репродуктивної системи. МС характеризується накопиченням жирової тканини, яка вважається потужним ендокринним органом і синтезує не тільки лептин, а й інсуліноподібний фактор, метаболіти, ферменти, медіатори запалення. Високі дози лептину сприяють виробленню киспептину в нейронах гіпоталамусу, що стимулює пульсуючу секрецію гонадотропін рилізінг гормону з наступним впливом на оваріально-менструальний цикл хворої. Зниження чутливості тканин до інсуліну виникає в результаті підвищення рівня статевих гормонів, соматотропного гормону, кортизолу, що може призвести до гіперінсулінемії, транзиторної гіперандрогенемії, накопиченню вісцерального жиру. Андрогени через велику кількість жирової тканини ароматизуються в естрогени, які за принципом зворотного зв'язку впливають на продукцію гонадотропнів, що проявляється овуляторною та менструальною дисфункцією [2, 3].

Ожиріння сприяє зниженню чутливості тканин до інсуліну, а гіперандрогенія призводить до накопичення вісцерального жиру, що ще більше проявляється резистентістю до інсуліну та гіперінсулінемією, тим самим збільшуючи продукцію андрогенів, виникає замкнуте коло з прогресуванням репродуктивних та метаболічних порушень [4]. Ожиріння в поєднанні з гіперандрогенією та гіперінсулінізмом провокує розвиток синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), який виникає у 80% жінок з МС [5, 6]. Хронічна гіперестрогенія на тлі СПКЯ сприяє овуляторній та метаболічній дисфункції, розвитку раку ендометрія, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу (ЦД2) [7]. Враховуючи той факт що в США у 30% жінок з СКПЯ має місце МС Американська асоціація клінічних ендокринологів включила СПКЯ до факторів ризику МС [7, 8]. Існують дані, що менструальні та метаболічні порушення у жінок мають перименархальний початок та зумовлені дефіцитом вітаміну D [9, 10, 11]. Все більше розповсюдженим стає феномен "ожиріння при нормальній вазі", який полягає в присутності компонентів МС або повного симптомокомплексу МС за відсутності ожиріння за критеріями ВООЗ [3, 12]. Окрім аліментарних факторів існують генетичні та епігенетичні складові розвитку МС, обісогенні речовини навколишнього середовища, мікронутрієнти та гормональні фактори, в тому числі дефіцит вітаміну D. Доведений зворотній зв'язок між рівнем 25(OH) D та ожирінням,

діабетом, інсулінорезистентністю [10, 11].

Встановлено, що жінки з “метаболічно здоровим ожирінням” мали генетичну схильність до нього, яка реалізувалася в умовах сімейних традицій надмірного харчування, натомість жінки з МС на тлі ожиріння та без мали високу частоту епігенетичних факторів ризику, патології становлення репродуктивної функції та дисгормональних станів, навіть за умов виключення СПКЯ [2, 6]. Також визначені відмінності впливу різних фенотипових форм МС на функцію яєчників у жінок раннього активного репродуктивного віку без СПКЯ [3, 5, 13].

Поширеність МС у жінок коливається від 10% до 84%, призводячи до порушень репродуктивної функції у кожній третій хворій, у 70% пацієнток з МС відмічаються гіперпластичні процеси ендометрію [8, 14, 15]. Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, яка притаманна патогенезу МС, призводить до неадекватного дозрівання фолікулу, порушень у секреції фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, прогестерону, гіперандрогенії, у зв'язку з чим у жінок з МС спостерігається вторинне порушення менструальної функції на тлі збільшення маси тіла. Щонайменше 20-30% жінок з МС мають порушення менструального циклу, що проявляється дисменореєю, недостатністю лютеїнової фази, ановуляціями, безпліддям, внутрішньоматковою патологією, аномальними матковими кровотечами (АМК). У дівчат-підлітків з МС олігоменорея спостерігається у 60%, аменорея - у 28,3%, маткові кровотечі - у 48,3% [4].

Проблема аномальних маткових кровотеч (АМК) займає одне з провідних місць в гінекологічній практиці, тому що 30% жінок страждають на АМК, 65% пацієнток репродуктивного віку звертаються до стаціонару за допомогою. Не дивлячись на досягнення сучасної медицини частота оперативних втручань, зокрема гістеректомій, при маткових кровотечах залишається вкрай високою [15, 16]. Незважаючи на значну кількість наукових публікацій з проблем АМК, питання особливостей перебігу, клінічних проявів, гормонального гомеостазу, оптимізації методів діагностики та лікування АМК у жінок з метаболічним синдромом потребує більш глибокого вивчення та розробки методів профілактики та реабілітаційних заходів у таких хворих.

Таким чином, вивчення клініки, діагностики та патогенезу порушень менструального циклу у жінок з МС є важливим аспектом, що визначатиме їхній прогноз і профілактику та залишається актуальним завданням сучасної гінекології.

Мета дослідження - вивчити особливості порушень менструального циклу та структурні зміни ендометрію у жінок з метаболічним синдромом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувалося згідно плану НДР кафедри акушерства та гінекології №2 ХНМУ «Оптимізація діагностики, лікування захворювань репродуктивної системи та ускладнень вагітності у жінок з екстрагенітальною патологією» (№ державної реєстрації 0121U11923).

Матеріали та методи. Проведено обстеження 58 жінок репродуктивного віку з порушеннями менструального циклу, зокрема АМК, які знаходилися в гінекологічному відділенні КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» і отримували лікування відповідно до наказу МОЗ України №353 від 13.04.2016, з урахуванням рекомендацій вітчизняних та іноземних Асоціацій акушерів-гінекологів. Пацієнтки з АМК були поділені на 2 клінічні групи: 30 жінок з АМК мали ознаки МС (основна група), 28 жінок мали тільки симптоми АМК (група порівняння). Контрольну групу склали 15 жінок, які мали нормальний менструальний цикл та обстежувалися перед плановою вагітністю. Учасники дослідження були порівняні за віком, рівнем освіти, соціальним та економічним статусом.

Критеріями виключення з дослідження були перенесені оперативні втручання на статевих органах, бариатричні втручання, прийом гормональних, цитостатичних, вітамінних препаратів в останні 3 місяця перед включенням в дослідження, важкі соматичні захворювання, СПКЯ.

Також обстеження включало виявлення гормональних змін, порушень ліпідного обміну, УЗД та доплерометричне дослідження, проведення діагностичної/лікувальної гістроскопії, гістологічне дослідження ендометрію. Діагноз МС встановлювали разом з ендокринологом. Хоча в МКХ-10 діагноз МС відсутній, але за даними багатьох асоціацій діагностика МС здійснюється у відповідності до спільної позиції IDF, NHLBI, АНА, WHF,

IAS, IASO, EGIR, NCEP, WHO (2009) [3]. МС повинен відповідати 3 з 5 критеріям:

- 1) збільшена окружність талії - більше 88 см у жінок європейської популяції;
- 2) концентрація тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) або лікування гіпергліцеридемії;
- 3) концентрація ХС ЛПВЩ менше 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у жінок або лікування ліпідного порушення;
- 4) систолічний АТ більше 130 мм рт. ст. або діастолічний більше 85 мм рт. ст. або лікування АГ;
- 5) концентрація глюкози в плазмі натще більше 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) або лікування ЦД2.

Дослідження рівня глюкози натще, тригліцеридів та ЛПВЩ проводили спектрофотометричним методом, інсуліну — методом хемолюмінісцентного імуноаналізу.

Антропометричні дослідження включали вимірювання ваги (з точністю до 0,1 кг), зросту та окружності талії (до 0,5 см), на основі яких обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) — співвідношення маси тіла в кг і довжини тіла в м, зведеної в квадрат. Показники ІМТ оцінювали згідно класифікації ВООЗ: нормальна маса тіла (18,5-24,9 кг/м², надлишкова вага (25-29,9), ожиріння — більше 30).

Ультрасонографічне дослідження здійснювалося за допомогою сканеру «Philips HD 11 XE» (Японія) з використанням трансабдомінального (3,5 МГц) і трансвагінального датчиків (5-7,0 МГц) із застосуванням кольорового доплерівського картування та імпульсно-хвильової доплерометрії. Було оцінено розташування, розміри, форма матки, структура міометрію, М - ехо, наявність гіпер- та гіпоехогенних включень у порожнині матки та міометрії.

Гістероскопія виконувалася на апараті «Lawton 49-3772 Stainless» (Німеччина). Гістологічне дослідження виконано в патологоанатомічному відділенні ХОР «Обласна клінічна лікарня», яке є базою кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

При обробці результатів використані методи варіаційної статистики з застосуванням програми «Statistica 6.0» за допомогою персонального комп'ютера. Для порівняння показників використовували критерій Шапіро-Уїлка та критерій Стьюдента.

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики ХНМУ, 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. Вік пацієток коливався від 19 до 47 років, в основній групі середній вік дорівнював 35,8±4,7 років, в групі порівняння - 34,9±5,2 років, в контрольній групі - 31,4±3,6 років. У 18 (60%) жінок основної групи в анамнезі відмічались запальні захворювання внутрішніх статевих органів (хронічні аднексити, кольпіти). Серед супутніх гінекологічних захворювань відмічались позаматкова вагітність (6,7%), доброякісні кісти яєчників (16,7%), ендометріоз (3,3%), лейоміома матки (13,3%), порушення епітелія шийки матки (20%). В групі порівняння переважали лейоміома матки (7,1%), кісти яєчників (21,4%).

Менструальна функція в основній групі мала наступні особливості: менархе наступило передчасно у 7 жінок (26,7%), запізнило — у 5 (16,7%), в групі порівняння, відповідно, у 3 (10,7%) та 2 (7,1%) хворих. Міжменструальні кровотечі відмічали 14 (46,7%) хворих основної групи та 8 (28,6%) жінок групи порівняння. Гіперполіменорею відзначали 16 жінок (53,3%) основної групи та 16 (57,1%) хворих групи порівняння. 13 (43,3%) хворих з АМК на тлі МС мали 0(1) групу крові, в групі порівняння — 10 (35,7%).

Екстрагенітальна патологія включала в основній групі ожиріння (73,3%), дисліпідемію (70%), гіпертонічну хворобу (26,7%), ЦД 2 типу (13,3%), не дивлячись на відносно молодий репродуктивний вік.

Середній показник окружності талії в основній групі склала 106,2±6,2 см, в групі порівняння — 78,4±3,5 см, в контрольній групі — 76,1±5,7 см. ІМТ > 30 (31,9±1,4) в основній групі склав 85,7%, в групі порівняння ІМТ дорівнював 25,1±2,2. Обвід талії складав в основній групі — 101,6±5,7 см, в групі порівняння — 86,3±7,9 см.

Гіперглікемія відзначалися у 10% основної групи, гіпертензія у 16,7%, інсулінорезистентність 30%, дисліпідемія — зниження ЛПВЩ — у 26,7%, підвищення тригліцеридів у 23,3%. Висока частота інсулінорезистентності на думку Т.Ф.Татарчук та співавт. (2020) обумовлена збільшенням вісцеральної жирової тканини [6].

За даними УЗД поліпи ендометрія зустрічалися у 22 жінок основної групи (73,3%), гіперплазія ендометрія — у 14 (46,7%), лейоміома матки — у 5 (16,7%), що значно перевищували показники групи порівняння. Всім жінкам з АМК виконана гістерорезектоскопія з видаленням поліпів та біопсією ендометрія.

Гістологічне дослідження отриманого матеріалу в основній групі виявило залозисто-кістозні, ангіоматозні поліпи ендометрія з вогнищами некрозу та дисплазії, залозисто-поліпозна гіперплазія ендометрія; в групі порівняння — переважно залозисто-фіброзні поліпи проліферативного типу.

Аналізуючи отримані результати дослідження, звертає на себе увагу той факт, що не всі жінки з МС та АМК мали ожиріння; але не дивлячись на відносно молодий вік мали екстрагенітальну патологію (ЦД2, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія), вперше виявлену під час лікування АМК. Серед порушень оваріально- менструального циклу відмічалось раннє або пізнє менархе, гіперполіменорея майже у кожної другої хворої, пухлини статевих органів (кісти, міоми, поліпи, гіперплазія ендометрія). Виявлені відсутність або недостатнє лікування, не завжди ефективні рекомендації щодо харчування та фізичної активності, призвели к тому, що перше місце серед ознак МС у хворих на АМК посідало абдомінальне ожиріння, друге — артеріальна гіпертензія. Нажаль, в сучасних умовах не завжди своєчасно виявляється МС. Відомо, що нелікований МС призводить до ЦД2, гіпертонічної хвороби, передчасного розвитку атеросклерозу, за нашими даними - до АМК. Тому необхідно своєчасно проводити лікування окремих складових МС. Етіотропна терапія включає редукцію маси тіла та збільшення фізичної активності, а в осіб з предіабетом призначення метформіну [1].

За даними Татарчук (2019) у жінок з розладами репродуктивного здоров'я МС зустрічався у 13,72% на відміну від жінок без розладів РЗ (5,16%), що вказує на необхідність вивчення оваріально-менструальних порушень у хворих на МС [2]. Результати дослідження етіопатогенезу МС останніх років довели, що причинами МС можуть бути дисфункція жирової тканини, пренатальні та епігенетичні фактори, генетична схильність, фактори навколишнього середовища, преморбідний фон (гормональні порушення, гінекологічна патологія) [3]. Нажаль поки ще немає вичерпного пояснення феномена зв'язку гінекологічних захворювань з МС, можливо як спільні фактори ризику, так і певні причинно-наслідкові зв'язки, які необхідно вивчати в контексті розуміння патогенезу МС, розробки ефективних лікувально-профілактичних стратегій.

В результаті проведеного нами дослідження було виявлено наявність зв'язку міоми матки з ІМТ та розвитком МС, що можна пояснити за даними літератури, порушенням метаболізму стероїдних гормонів, інсулінорезистентністю і зниженням рівню глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Гіперінсулінемія сприяє підвищенню рівня інсулінподібного фактору росту 1 та епідермального фактору росту, які беруть участь у патогенезі міоми матки, сприяють проліферації міоцитів [2]. Доведений зв'язок гіперглікемії та лейоміоми матки (ВШ-1,45; 95% ДІ 1,10-1,89) [16].

Таким чином, порушення менструального циклу у жінок з метаболічним синдромом проявляються переважно у вигляді АМК, хворі мають в анамнезі раннє або запізнє менархе, запалення статевих органів, доброякісні пухлини яєчників та матки. При гістерорезектоскопії та наступному гістологічному дослідженні визначаються залозисто-кістозні, ангіоматозні поліпи ендометрія з вогнищами некрозу та дисплазії, залозисто-поліпозна гіперплазія ендометрія.

Висновок. Порушення менструального циклу у вигляді аномальних маткових кровотеч в жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом частіше виникають при несвоєчасному менархе, запаленні статевих органів, пухлинах яєчників та матки, гістологічно вони характеризуються залозисто-поліпозною гіперплазією ендометрія, залозисто-кістозними та ангіоматозними поліпами ендометрія з вогнищами некрозу та дисплазії, що потребує своєчасної діагностики та лікування.

Література:

1. Ткаченко В.І., Багро Т.О., Видиборець Н.В., Бондар О.К./Метаболічний синдром: діагностика та профілактика в практиці сімейного лікаря//Ліки України.-№1-2(197-8).-2016. С.
2. Роль порушень репродуктивного здоров'я в розвитку метаболічного синдрому у жінок /Т.Ф.Татарчук, Н.В.Косей, С.І.Регада, Тутченко Т.М., Гламазда М.І. // Журнал Національної академії медичних наук України.-2019.-Т.25.-№1.-С.77-87.
3. Татарчук Т.Ф. Особливості функції яєчників у жінок з метаболічним синдромом, діагностованим за гармонізованими критеріями 2009р./Збірник наук праць асоціації акушерів-гінекологів України.- 1(43)-2019.-С.95-99.
4. Синкіна А. А. Порушення менструального циклу в дівчат підліткового віку на тлі метаболічного синдрому (огляд літератури) / А. А. Синкіна, І. М. Нікітіна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2021. - № 2. - С. 114-119. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2021_2_19
5. Akre S, Sharma K, Chakole S, Wanjari MB. Recent Advances in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Review Article. Cureus Journal of Medical Science. 2022;14(8).
6. Teede HJ., Misso ML, Costello MF et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assesment and management of polycystic ovary syndrome //Human reproduction.2018.33(9) 1602—1618.
7. Белодед О.А. Синдром поликистозных яичников/ О.А.Белодед// Управление рисками, или риск-менеджмент.-2018.-№4(78).-С.8-14.
8. Rochlani Y., Pothineni NV, Kovelamudi S., Mehta JL Metabolic sndrome: pathophysiology, management,, and modulation by natural compounds./ Therpeutic advances in cardiovascular disease. 2017.-11(8).-215-225.
9. Заболотна І.Е. Ожиріння та надмірна маса тіла в дітей, критерії діагностики та статистика поширеності/ І.Е.Заболотна, Л.В.Ященко// Клінічна та профілактична медицина.-2019.-№8 (2).-С.36-46.
10. Павлишин Г.А. Забезпеченість вітаміном D і метаболічний синдром у дітей підліткового віку з ожирінням/ Г.А.Павлишин. А.-М. А. Шультгай // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.-2021.-№1.-С.12-19.
11. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регада С.І., Тутченко Т.М., Гламазда М.І. Дефіцит вітаміну Д при різних формах метаболічного синдрому у жінок раннього та активного репродуктивного віку// Збірник наук праць асоціації акушерів-гінекологів України.- 1(45)-2020.-С.61-67.
12. Franco LP, Morais CC, Cominetti C. Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications// Nutrition reviews.-2016.-74(9); 558-570.
13. Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2020;11.
14. Nilsson PM, Tuomilehto J.,Ruden L. The metabolic syndrome — What is it and how should it be managed? //European Journal of preventive cardiology.-2019.-26(2):33-46.
15. Aldarazi K, Omran H, Jassim NM. Endometrial hyperplasia in asymptomatic subfertile population. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2022;51(4).
16. Tak Y.J., Lee S.Y., Park S.K. et al. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndromein parous premenopausal women: a case-controlle study//Medicine (Baltimore).-2016.-Vol.95, no 46.-e5325

References:

1. Tkachenko V.I., Bagro T.O., Vidiborets N.V., Bondar O.K./Metabolic syndrome: diagnosis and prevention in the practice of a family doctor//Ukraine Medicines.-№1-2(197-8).-2016. WITH.
2. The role of reproductive health disorders in the development of metabolic syndrome in women / T.F. Tatarchuk, N.V. Kosei, S.I. Regeda, T.M. Tutchenko, M.I. Glamazda. // Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.-2019.-Т.25.-№1.-P.77-87.
3. Tatarchuk T.F. Peculiarities of ovarian function in women with metabolic syndrome

diagnosed according to the harmonized criteria of 2009/Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine.- 1(43)-2019.-P.95-99.

4. Sinkina A.A. Disruption of the menstrual cycle in teenage girls against the background of metabolic syndrome (literature review) / A.A. Sinkina, I.M. Nikitina // Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology. - 2021. - No. 2. - P. 114-119. - Access mode: http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2021_2_19

5. Akre S, Sharma K, Chakole S, Wanjari MB. Recent Advances in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Review Article. *Cureus Journal of Medical Science*. 2022;14(8).

6. Teede HJ., Misso MI, Costello MF et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Human reproduction*.2018.33(9) 1602—1618.

7. Beloded O.A. Polycystic ovary syndrome/ O.A. Beloded// Risk management, or risk management.-2018.-№4(78).-P.8-14.

8. Rochlani Y., Pothineni NV, Kovelamudi S., Mehta JL Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds./ *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2017.-11(8).-215-225.

9. Zabolotna I.E. Obesity and overweight in children, diagnostic criteria and prevalence statistics/ I.E. Zabolotna, L.V. Yashchenko// *Clinical and preventive medicine*.-2019.-№8 (2).-P.36-46.

10. Pavlyshyn G.A. Vitamin D supply and metabolic syndrome in obese adolescent children/ G.A. Pavlyshyn. A.-M. A. Shulgai // *Current issues of peliatry, obstetrics and gynecology*.-2021.-№1.-P.12-19.

11. Tatarчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Тутченко Т.М., Глამазда М.І. Deficiency of vitamin D in various forms of metabolic syndrome in women of early and active reproductive age// *Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*.- 1(45)-2020.-P.61-67.

12. Franco LP, Morais CC, Cominetti C. Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications// *Nutrition reviews*.-2016.-74(9); 558-570.

13. Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2020;11.

14. Nilsson PM, Tuomilehto J.,Ruden L. The metabolic syndrome — What is it and how should it be managed? // *European Journal of preventive cardiology*.-2019.-26(2):33-46.

15. Aldarazi K, Omran H, Jassim NM. Endometrial hyperplasia in asymptomatic subfertile population. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2022;51(4).

16. Tak Y.J., Lee S.Y., Park S.K. et al. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: a case-control study// *Medicine (Baltimore)*.-2016.-Vol.95, no 46.-e5325

Робота надійшла в редакцію 05.10.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

І. В. Сисоєва, В. Ю. Ільїна-Стогнієнко, Г. І. Черемних, С. В. Корнієнко, С. В. Руснак

ПОСТРЕАНІМАЦІЙНИЙ ХВОРОБА. ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ І ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ

Одеський національний медичний університет

Сисоєва Інна Вікторівна (Sisoieva Inna) ORCID: 0000-0002-3424-6258

Ільїна-Стогнієнко Вікторія Юрійвна (Ilyina – StohniienkoViktoriia) ORCID: 0000-0002-0564-9621

Черемних Геннадій Іванович (Hennadii Cheremnykh) ORCID: 0000-0001-7165-0746

Корнієнко Святослав Володимирович (Korniienko Sviatoslav) ORCID: 0000-0002-4615-7332)

Руснак Сергій Володимирович (Sergey Rusnak) ORCID: [0000-0003-1244-3821](https://orcid.org/0000-0003-1244-3821))

Summary. Sysoeva I. V., Ilyina-Stognienko V. Yu., Cheremnykh G. I., Kornienko S. V., Russnak S. V. **POST-RESUSCITATION SYNDROME. FEATURES OF PATIENTS' MANAGEMENT AND TREATMENT TACTICS.** - *Odessa National Medical University; e-mail:* Survival after cardiopulmonary resuscitation (CPR) is 29-40%. Post-resuscitation disease occurs in the first hours after CPR and lasts 7-10 days. The prognosis depends on how quickly CPR is started from the moment of circulatory arrest and how well it is performed. An important role in the development of postresuscitation disease is played by disturbances in peripheral blood circulation, immune status, metabolism, and the development of DVZ - syndrome. All complications are closely related to the long-term absence of blood circulation and its significant weakening in the post-resuscitation period. In the remote period of recovery, emotional disorders, cognitive disorders, fatigue, etc. are noted. Emotional problems are observed 3-6 months after cardiopulmonary resuscitation in 15-30% of cases. In 40 - 50% of patients after a successful SRL there are long-term disorders of memory, attention, speed of information processing and performance of analytical functions. The recovery period occurs within three months. Manifestations of depression are observed in 13-32% of patients up to 3-6 months, and later they decrease to 5-15% and last for 12 months. Symptoms of post-traumatic stress persist in approximately 25% of patients. Aggression or apathy, emotional lability are also observed. Fatigue with minimal physical exertion remains at 50% throughout the year. The main task in the treatment of post-resuscitation syndrome is to maintain an adequate level of brain perfusion.

Key words: cardiopulmonary resuscitation, post-resuscitation disease.

Реферат. Сисоєва І. В., Ільїна-Стогнієнко В. Ю., Черемних Г. І., Корнієнко С. В., Руснак С. В. **ПОСТРЕАНІМАЦІЙНИЙ ХВОРОБА. ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ І ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ.** Виживання після застосування серцево - легеневої реанімації (СЛР) становить 29 - 40%. Постреанімаційна хвороба настає в перші години після СЛР та триває 7 - 10 днів. Прогноз залежить від того, як швидко розпочато СЛР з моменту зупинки кровообігу та наскільки якісно вона виконується. Важливу роль у розвитку постреанімаційної хвороби відіграють порушення периферичного кровообігу, імунного статусу, обміну речовин, розвиток ДВЗ - синдрому. Всі ускладнення тісно пов'язані з тривалою відсутністю кровообігу і значним його ослабленням в постреанімаційному періоді. У віддаленому періоді одужання відзначаються емоційні розлади, когнітивні порушення, втота та інше. Емоційні проблеми спостерігаються через 3-6 місяців після серцево-легеневої реанімації у 15 - 30% випадків. У 40 - 50% пацієнтів після вдалої СРЛ мають місце тривалі порушення пам'яті, уваги, швидкості обробки інформації і виконання аналітичних функцій. Відновлювальний період настає протягом трьох місяців.

Прояви депресії спостерігаються у 13-32% пацієнтів до 3 - 6 місяців, а надалі вони зменшуються до 5 - 15% і тривають на протязі 12 місяців. Симптоми посттравматичного стресу зберігаються приблизно у 25% хворих. Також спостерігаються агресія або апатія, емоційна лабільність. Вдома при мінімальному фізичному навантаженні зберігається у 50% на протязі року. Основне завдання при лікуванні постреанімаційного синдрому - підтримувати адекватний рівень перфузії мозку.

Ключові слова: серцево - легеневої реанімації, постреанімаційна хвороба.

Актуальність. Кількість хворих, які потребують інтенсивної терапії та реанімаційних заходів збільшується, що можна пояснити зростанням середнього віку проживання людини і, як слід, збільшенням ускладнень у хворих, які потребують реанімаційних заходів [1, 2].

Пандемія на COVID-19 також збільшила кількість хворих у відділеннях інтенсивної терапії не тільки в Україні, але і у світі [3, 9, 12].

Мета роботи – надати рекомендації з лікування та особливостям ведення пацієнтів з постреанімаційною хворобою.

В даний час у міжнародному кодифікаторі хвороб десятого перегляду (МКХ-10) даний термін відсутній, що становить певні труднощі при проведенні епідеміологічних досліджень. У МКХ-10 представлені такі шифри, що частково відповідають визначенню ПРХ: аноксичне ураження головного мозку, не класифіковане в інших рубриках (G93.1), зупинка серця з успішним відновленням серцевої діяльності (I46.0). У зарубіжній літературі прийнято використовувати терміни post-cardiac arrest syndrome (PCAS), post-resuscitation syndrome (PRS), return of spontaneous circulation (ROSC), ROSC after cardiac arrest (RACA) та ін. [18]

Виходячи з мети роботи ми ставимо наступні завдання:

1. Проаналізувати основні патофізіологічні зміни на всіх стадіях постреанімаційної хвороби.
2. Розглянути основні етапи розвитку та лікування пацієнтів з постреанімаційною хворобою.

Постреанімаційна хвороба – це період від моменту припинення успішних первинних реанімаційних заходів до повної стабілізації функцій організму або повторного погіршення стану та смерті хворого. Тривалість постреанімаційної хвороби при сприятливому перебігу складає 5 - 7 діб, а при несприятливому може тривати довше внаслідок розвитку ускладнень.

Після вдалої реанімації в організмі зберігаються порушення функцій і патологічні зрушення, що розвинулися в тій чи іншій стадії термінального стану. Ці порушення можуть поглиблюватись, можуть виникати нові патологічні процеси. Всі ці ускладнення тісно пов'язані з тривалою відсутністю кровообігу і значним його послабленням в постреанімаційному періоді, а це призводить до кисневої недостатності різних органів і тканин.

Після реанімаційних заходів можуть спостерігатися важкі порушення гемодинаміки у наслідку ішемії - реперфузії тканин організму, що призводить до поліорганної недостатності та високого відсотку летальних випадків.

Встановлено V стадій перебігу цього стану.

I стадія настає в перші 6 - 8 годин після реанімації. Характеризується нестабільністю основних функцій організму - кровообігу та дихання. Для цієї стадії характерні знижений об'єм циркулюючої крові (ОЦК), малий приплив крові до правої половини серця і внаслідок цього мала серцева продуктивність (разова), що посилює подальше зниження ОЦК. Спостерігаються гіперперфузія периферичних тканин (за рахунок зниження кровообігу), в наслідок чого компенсаторно виникає тахікардія, тахіпное та гіпервентиляція. Розвивається гіпоксія змішаного типу і активується гліколіз, про що свідчить надлишок молочної кислоти в артеріальній крові. Гіпоксія підтримує підвищений рівень катехоламінів, глюкокортикоїдів, зниження активності анаболічних гормонів, порушення в системі згортання крові, активацію калікреїн-кінінової системи, підвищену концентрацію в плазмі

крові протеолітичних ферментів, високу токсичність плазми крові, а також порушення реологічних властивостей крові. Це призводить до поглиблення гіпоксії, посиленого розпаду жирової тканини, тканинних білків, порушень обміну води і електролітів, посилення ацидозу. Спостерігається напруження деяких компенсаторних реакцій і частина з них перетворюється в пошкоджуючі фактори. Так, значна активація фібринолізу, захищаючи організм від дисемінованого внутрішнього судинного згортання крові (ДВЗ-синдром), може викликати коагулопатичні кровотечі, від яких хворий може загинути. До інших причин смерті в цій стадії відносяться раптова зупинка серця, набряк легень та головного мозку.

II стадія - функції організму починають стабілізуватися, але поглиблюються патологічні зміни обміну речовин, що зберігаються за рахунок зниження ОЦК і порушення периферичного кровообігу, хоча і менш виражені. Спостерігаються зменшення об'єму сечі по відношенню до обсягу інфузій, активне виведення калію з сечею і затримка натрію в організмі. Поглиблюються порушення згортання крові, що сприяє виникненню розвитку ДВЗ - синдрому. У плазми крові зростає концентрація протеолітичних ферментів.

III стадія настає у кінці 1 – на початку 2 доби після реанімації. Ця стадія характеризується ураженням внутрішніх органів. На тлі поглиблення гіпоксії та гіперкоагуляції можливі розвитку гострої легеневої недостатності, ураження нирок, печінки. У певної кількості випадків можливий розвиток гострого психозу чи різкого психомоторного збудження, вторинні кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

IV стадія настає на 3 - 5 добу за сприятливих умов перебігу пост реанімаційної хвороби - стан пацієнтів покращується і усуваються прояви раніше порушених функцій.

При несприятливому перебігу постреанімаційного періоду процеси, що виникли у III стадії, прогресують. Приєднуються запальні та септичні ускладнення (пневмонія, гнійний перитоніт, та ін.), які розвиваються внаслідок зниження опірності організму на фоні виражених порушень клітинного і гуморального імунітету в умовах тривалої гіпоксії. Поглиблюються розлади мікроциркуляції та обмінних процесів. Також доволі часто спостерігається дисфункція міокарда і ознаки сепсису у вигляді гіповолемії, вазоплегії, ендотеліальної дисфункції та ін.

V стадія розвивається при несприятливому перебігу захворювання (іноді через багато днів, тижнів) і при тривалому проведенні штучної вентиляції легень. Характеризується незворотними змінами в органах і системах.

У значної частини пацієнтів після зупинки серця спостерігаються важкі порушення гемодинаміки, які можуть посилити ураження органів, приводячи до летального результату в перші години або дні. Всі ці ускладнення тісно пов'язані з тривалою відсутністю кровообігу і значним його ослабленням в постреанімаційному періоді, а це призводить до кисневої недостатності життєво важливих органів та систем.

Постреанімаційний шок спостерігається у 50-70% пацієнтів після зупинки серця [5].

Постреанімаційний шок - це раннє і минуше ускладнення постреанімаційної хвороби, яке часто призводить до поліорганної недостатності і супроводжується високою смертністю.

Патофізіологічно спостерігається процес ішемії - реперфузії тканин організму, обумовлений зупинкою кровообігу, реанімаційними заходами і відновленням спонтанного кровообігу.

Клінічне обстеження. Оцінка хворих за шкалою Глазго ≤ 3 (аномальне згинання або погіршення у відповідь на біль) повинна бути проведена на самому ранньому етапі.

У пацієнтів, які перебувають у комі більше 72 годин після СРЛ, застосовують тести для з'ясування неврологічного статусу :

- а) відсутність двостороннього стандартного зіничного рефлексу;
- б) кількісна зіницеетрія;
- в) відсутність двостороннього рогівкового рефлексу;
- г) наявність міоклонусу протягом протягом 72 годин.

Запис ЕЕГ за наявності міоклонічних посмикувань рекомендується для того, щоб можна було виявити будь-яку пов'язану епілептиформну активність або ЕЕГ- ознаки активності головного мозку, що вказує на можливість неврологічного відновлення.

Біомаркери. Серійні вимірювання рівня НСЕ (нейронна-специфічна енолаза) проводяться в комплексі з іншими методами. Збільшення значень цього важливого маркеру між 24 і 72 годинами свідчить про поганий прогноз.

У країнах, де WLST (відміна терапії підтримуючої життєдіяльність) не широко практикується, прогноз для пацієнтів, які все ще перебувають в комі або без свідомості через місяць після зупинки серця, несприятливий. Для пацієнтів з задовільним неврологічним статусом можливо застосування модифікованої шкали Ренкіна (mRS) або шкалу Глазго.

Основні етапи ведення та лікування хворих з ПРХ.

Цільовий рівень середнього артеріального тиску. Артеріальна гіпотензія є поганою прогностичною ознакою у пацієнтів після асистолії, оскільки пов'язана з ауторегуляцією мозкового кровообігу. Рекомендується, щоб корекція гемодинамічних показників визначалася адекватним артеріальним тиском.

Багатоцентрове та рандомізоване дослідження (coma CARE) у пацієнтів у комі після зупинки кровообігу, підтримуючи МАП (середній тиск у дихальних шляхах) низької норми (65-75 мм рт. ст.) та МАП (середній тиск у дихальних шляхах) високої норми (80-100 мм рт. ст.)

В інших дослідженнях було показано, що орієнтація на високий нормальний рівень середнього тиску у дихальних шляхах зменшує вивільнення тропоніну як маркера пошкодження міокарда.

Контроль вентиляції. При використанні менших об'ємів вентиляції (≤ 6 мл/кг) спостерігалися позитивний нейрокогнітивний результат і зменшення кількості днів штучної вентиляції легенів.

Багатоцентрове та рандомізоване дослідження - comaCARE у пацієнтів у комі після зупинки кровообігу, підтримуючи МАП (середній тиск у дихальних шляхах) низької норми (65-75 мм рт. ст.) та МАП (середній тиск у дихальних шляхах) високої норми (80-100 мм рт. ст.)

Рівень показника РЕЕР (позитивний тиск на кінці видиху) від $3,5 \pm 3$ до $6,5 \pm 3$ см вод. ст.

Гіпоксемія та гіперкапнія повинні уважно контролюватися, оскільки обидва патологічні стани можуть сприяти вторинному пошкодженню мозку навіть у пацієнтів, які отримують ЕКМО (екстракорпоральна мембранна оксигенація).

Рекомендується зберігати нормоксію і нормакапнію протягом перших 72 годин.

Цільовий контроль температури (ТТМ). Крім нейропротекторного ефекту, ТТМ може надавати і кардіопротекторну дію (на тлі пост реанімаційної дисфункції міокарда). Оптимальна цільова температура, та тривалість ТТМ у пацієнтів залишаються предметом дослідження і обговорення [6].

Лікування постреанімаційного шоку (ПРШ). Основне завдання: підтримувати адекватний рівень перфузії мозку.

Проводити постійне спостереження за пацієнтами та контролювати: ЕКГ, артеріальний тиск, сатурацію, капнографію, температуру та ін.

- Корекція гемодинамічних показників (з метою усунення тяжкої вазоплегії та вазодилатації):

а) інфузійна терапія;

б) вазопресори та/або інотропи [11];

Норадреналін, добутамін (вазопресори першої лінії, щоб уникнути аритмогенних ефектів інших катехоломінів)[13].

Не рекомендується регулярно використовувати стероїди після зупинки серця. Постійно контролювати електроліти крові. Гіпокаліємія призводить до шлуночкових аритмій. Гіперкаліємія часто виникає відразу після зупинки серця. Подальше вивільнення ендогенних катехоламінів і корекція метаболічного і респіраторного ацидозу сприяє

внутрішньоклітинному транспорту калію, викликаючи гіпокаліємію. Оптимальна концентрація калію в сироватці крові становить від 4,0 до 4,5 ммоль / л [14].

- Контроль вентиляції:

а) низькі об'єми вентиляції (6 -8 мл / кг);

б) рівень РЕЕР: $6,5 \pm 3$ см.

в) подача киснево-повітряної суміші під контролем сатурації, КЛБ (кисотно – лужний баланс), насичення газів крові і нормалізації або зниження лактату та інші показники.

За допомогою вентиляції досягають нормального артеріального парціального тиску вуглекислого газу (PaCO_2), тобто 4,5-6,0 кПа або 35-45 мм рт. ст. (PaO_2) < 8 кПа або 60 мм рт. (уникати гіпоксемії та гіпероксемії).

- Цільовий рівень середнього артеріального тиску - середній артеріальний тиск більше 65 мм рт. ст. для досягнення адекватного діурезу (> 0,5 мл / кг / годину).

- Рання коронарна ангіографія та коронарна реперфузія повинні лікуватися індивідуально у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (ST-ліфтинг) із задовільним неврологічним статусом (терміни проведення коронарної ангіографії у пацієнтів без елевації сегмента ST все ще знаходяться на стадії дослідження) [15].

- Цільовий контроль температури (ТТМ) при постійному рівні від 32 °С до 36°С протягом щонайменше 24 годин. Уникайте лихоманки (> 37,7°С) протягом щонайменше 72 годин після серцево-легеневої реанімації у пацієнтів, які залишаються у комі. Не рекомендовано застосування на догоспітальному етапі внутрішньовенного введення холодних розчинів.

- Методи механічної підтримки кровообігу: такі як внутрішньоаортальний балонний насос, допоміжний пристрій для лівого шлуночка або артеріовенозна екстракорпоральна мембранна оксигенація. Застосовується у гемодинамічно нестабільних хворих зі стійким кардіогенним шоком при лівошлуночкової недостатності, якщо попередні методи лікування не були ефективними.

Профілактика неврологічних розладів полягає у проведенні електроенцефалографії (ЕЕГ) для діагностики електрографічних змін у пацієнтів з судомними нападами і для контролю ефективності лікування.

Судоми реєструються у 20-30% хворих. Для їх лікування рекомендується застосовувати Леветірацетам або Вальпроат натрію в поєднанні з седативними препаратами. У профілактичних цілях ці препарати не призначаються.

Слід враховувати, що генералізований міоклонус у поєднанні з епілептиформною активністю може бути ранніми ознаками синдрому Ланса-Адамса, що сумісно з пробудженням пацієнтів є хорошим прогнозом. Рекомендується вживати седативні препарати короткої дії та опіоїди. Застосування нервово-м'язових блокувальників у пацієнтів, які проходять цільовий контроль температури ТТМ - суворо за показниками.

- Профілактика стресових виразок.

- Профілактика тромбозу глибоких вен.

- Контроль рівня глюкози у крові на рівні 7,8-10ммоль/л (уникати гіпоглікемії - <4,0ммоль/л). При необхідності використовують введення інсуліну в розрахованому дозуванні.

Починають ентеральне харчування на малих швидкостях через шлунковий зонд під час ТТМ і поступово збільшують швидкість після зігрівання пацієнта.

Призначення антибіотиків суворо за показниками.

Постреанімаційна допомога починається відразу після відновлення функціонального кровообігу (відновлення спонтанної циркуляції).

Дихальні шляхи і дихання.

1. Динамічний контроль за прохідністю верхніх дихальних шляхів і продовження підтримки вентиляції після відновлення спонтанної циркуляції. Бажано використовувати 100% кисень або максимально доступний. Прагнути до досягнення ступеню насичення артеріальної крові киснем 94-98% або парціального тиску кисню в артеріальній крові (PaO_2) 10-13 кПа або 75-100 мм рт. ст.

2. При короткочасній зупинці серця і швидкому відновленні всіх життєвих функцій – продовжувати подачу кисню через маску для обличчя, якщо SpO₂ менше 94%.

3. Якщо потерпілий перебуває в комі після СЛР, слід провести інтубацію трахеї і продовжити вентиляцію легенів, якщо це ще не було зроблено на початку реанімаційних заходів.

4. Вимірюють SpO₂ і гази артеріальної крові.

5. За показаннями проводиться медикаментозна седація [6].

Висновок: чим раніше розпочато реанімаційні заходи, та ефективніше вони були проведені - тим більше шансів на успішну серцево-легеневу реанімацію і сприятливий прогноз в постреанімаційному періоді [7].

Прогноз. Клініко-неврологічне обстеження є центральним елементом прогнозу і спрямоване на оцінку тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку. Щоб запобігти помилково песимістичного прогнозу, лікар повинен виключити основні фактори, що впливають на результат (наприклад, залишкова седація, застосування міорелаксантів, переохолодження та інш.)

Оцінка неврологічного статусу і подальшого прогнозу проводяться на підставі клінічного обстеження, електрофізіологічних досліджень, біомаркерів і даних об'єктивного обстеження [17].

Поганий результат ймовірний, якщо присутні два або більше з наступних предикторів:

- відсутність зіничних і рогівкових рефлексів після ≥ 72 год,
- двостороння відсутність хвилі N20 SSEP на ≥ 24 год,
- патологічні прояви біоелектричної активності на ЕЕГ в > 24 год,
- нейронна специфічна енолаза (NSE) > 60 мкг/л через 48 годин і / або 72 години,
- міоклонусний статус ≤ 72 год,
- наявність обширної черепно-мозкової травми на КТ/МРТ.

Висновки:

Стан хворого у постреанімаційному періоді має свої особливості з точки зору патофізіологічних змін.

При дотриманні рекомендацій щодо ведення пацієнтів цієї групи можливо досягти успіхів в лікуванні та профілактиці рецидиву.

Література:

1. Ярыгин Н. В., Гуменюк С.А, Бобылев П. С. Сердечно-легочная реанимация с использованием устройства автоматических компрессий в работе авиа-медицинских бригад // Вестник восстановительной медицины . – 2019.- N 3 (91): 78-80.

2. Резник О. Н. Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации в практике сердечно-легочной реанимации: обзор и перспективы технологии // Вестник хирургии им. И И Грекова.- 2018. – N 4 (177): 92-97.

3. Hossain Mohammad Rokibul, Fahmida Akhter, Mir Misnad Sultana. "SMEs in COVID - 19 crisis and combating strategies: a systematic literature review (SLR) and A case from emerging economy // Operations Research Perspectives/- Vol. 9 (2022): 100222.

4. Авраменко Е. А. Первичная аккредитация специалистов: второй этап, станция "сердечно-лёгочная реанимация" // Здоровье–основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения (2018): 13.1: 208-214.

5. Нолан Дж. С., Бернд В. Рекомендації Європейської ради з реанімації та Європейського товариства інтенсивної медицини 2021: постреанімаційна допомога.

6. Аласвенген М., Аллан Р. де Кан. Серцево-легеневої реанімації та невідкладна серцево-судинна допомога з рекомендаціями щодо лікування // Міжнародний консенсус (2017)

7. Jasmot Soar. Розширена підтримка життя дорослих: Міжнародний консенсус щодо серцево-легеневої реанімації та науки про невідкладну серцево-судинну допомогу з рекомендаціями щодо лікування (2020).

8. Gozhenko A.I., Kuznetsova O.S., Pavlega O.E., Ilyina-Stognienko V.Yu., Rusnak, S.V., Zukow, W. Endothelial dysfunction on patients after COVID-19. *Journal on Education, Health and Sport.* 2022;12(5):429-442. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.05.034>
9. Тромбоемболія легеневої артерії при COVID-19. Ільїна-Стогнієнко В.Ю., Насібуллін Б.А., Гоженко А. І, Бадюк Н.С., Гуца Г.С. // *Вісник морської медицини.* - 2021. - №4(93).- С. 12 - 16.
10. Структурні змін у головному мозку у хворих з SARS-COV-2, померлих від пневмонії /Гоженко А.І., Насібуллін Б.А., Барбарига С.Н., Ільїна-Стогнієнко В.Ю.// *Актуальні проблеми транспортної медицини.* -2021- №4 (66)—С. 60-63.
11. Особливості показників периферійної крові та структурної характеристики селезінки у хворих з SARS-CoV-2, обумовленою пневмонією / Насібуллін Б. А., Гоженко А. І., Бурлаченко В. П., Гуца С. Г., Ільїна-Стогнієнко В. Ю., Васюк В. Л., Барбарига С. Н.// *Вісник проблем біології і медицини.* – 2021. - №4(162).-С.136 - 140.
12. V. Yu. Ilyina-Stohnienko, Yu. P. Kharchenko, A. V. Zaretska, A. I. Savchuk, A. I. Kolotvin (2022). Pulmonary embolism in COVID-19. *Journal on Education, Health and Sport.* 2022; 12(2):285-291. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.02.030/>
13. Радюшин Д. О., О. А. Лоскутов. Постопераційний когнітивний дефіцит у хворих, що перенесли оперативне втручання аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика* 34 (2019): 36 - 45.
14. Циберкин А. И. Гипокалиемия и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных COVID-19 // *Артериальная гипертензия* 27.4 (2021): 457 - 463.
15. Гавриленко В. Ю. Развитие сердечно легочной реанимации // *Форсіре. Приложение* (2019): 211-212.
16. Потребко Н. Г., Л. Г. Захарова. Вероятность грудной интубации трахеи у пациенток акушерского стационара // *Форсіре Приложение* (2019): 226-227.
17. Рахимова Г. О., Х. Саримсокова. Основные осложнения после проведения сердечно-легочной реанимации. *Мировая наука* (2019): 5: 577-580.
18. Брагина Н. В., Маркова Т. Г., Горбачев В. И. Постреанимационная болезнь // *Анестезиология и реаниматология.* 2021;(4): 140-150. DOI: [10.17116/anaesthesiology2021041140](https://doi.org/10.17116/anaesthesiology2021041140)

References:

1. Yarygin N.V., Gumenyuk S.A., Bobylev P.S. Cardiopulmonary resuscitation using an automatic compression device in the work of air medical teams // *Bulletin of restorative medicine.* – 2019.- N 3 (91): 78-80.
2. Reznik O. N. The use of extracorporeal membrane oxygenation in the practice of cardiopulmonary resuscitation: a review and prospects for technology. *Vestnik khirurgii im. I I Grekova.* - 2018. - N 4 (177): 92-97
3. Hossain Mohammad Rokibul, Fahmida Akhter, Mir Misnad Sultana. "SMEs in COVID -19 crisis and combating strategies: a systematic literature review (SLR) and A case from emerging economy // *Operations Research Perspectives/- Vol. 9* (2022): 100222.
4. Avramenko E. A. Primary accreditation of specialists: the second stage, the station "cardiopulmonary resuscitation" // *Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them* (2018): 13.1: 208-214.
5. Nolan JS, Bernd W. Recommendations of the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine 2021: post-resuscitation care.
6. Alaswengen M., Allan R. de Kahn. Cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care with treatment recommendations // *International consensus* (2017)
7. Jasmiet Soar. Advanced Adult Life Support: International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Science with Treatment Guidelines (2020).
8. Gozhenko A.I., Kuznetsova O.S., Pavlega O.E., Ilyina-Stognienko V.Yu., Rusnak, S.V., Zukow, W. Endothelial dysfunction on patients after COVID-19. *Journal on Education, Health and Sport.* 2022;12(5):429-442. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.05.034>

9. Thromboembolism of the pulmonary artery with COVID-19. Ilyina-Stognienko V.Yu., Nasibullin B.A., Gozhenko A.I., Badyuk N.S., Gushcha G.S. // Herald of marine medicine. - 2021. - No. 4(93). - P. 12 - 16.
10. Structural changes in the brain in patients with SARS-COV-2 who died of pneumonia /Hozhenko A.I., Nasibullin B.A., Barbariga S.N., Ilyina-Stognienko V.Yu.// Actual problems of transport of medicine -2021- No. 4 (66)—S. 60-63.
11. Peculiarities of peripheral blood indicators and structural characteristics of the spleen in patients with SARS-CoV-2-induced pneumonia / Nasibullin B.A., Gozhenko A.I., Burlachenko V.P., Gushcha S.G., Ilyina-Stognienko V Yu., Vasyuk V. L., Barbariga S. N.// Herald of problems of biology and medicine. – 2021. - No. 4(162).-S.136 - 140.
12. V. Yu. Ilyina-Stognienko, Yu. P. Kharchenko, A. V. Zaretska, A. I. Savchuk, A. I. Kolotvin (2022). Pulmonary embolism in COVID-19. Journal on Education, Health and Sport. 2022; 12(2):285-291. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.02.030>
13. D. O. Radyushin, O. A. Loskutov. Postoperative cognitive deficit in patients who have undergone aortic bypass surgery in conditions of artificial blood circulation // Collection of scientific papers of the staff of the National Academy of Medical Sciences named after PL Shupyka 34 (2019): 36 - 45.
14. Tsiberkin A. I. Hypokalemia and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with COVID-19 // Arterial hypertension 27.4 (2021): 457 - 463.
15. Gavrilenko V. Yu. Development of cardiopulmonary resuscitation // Forcipe. Supplement (2019): 211-212.
16. Potrebko N. G., L. G. Zakharova. Probability of thoracic tracheal intubation in obstetric patients // Forcipe Supplement (2019): 226-227.
17. Rakhimova G. O., Kh. Sarimsokova. Major complications after cardiopulmonary resuscitation. World Science (2019): 5: 577-580.
18. Bragina N. V., Markova T. G., Gorbachev V. I. Postresuscitation disease // Anesthesiology and resuscitation. 2021;(4): 140-150. DOI: 10.17116/anaesthesiology2021041140

Робота надійшла в редакцію 17.11.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.3-06:616.8-009.24]-092
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569965>

Л. І. Берлінська

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ТА МАНІФЕСТАЦІЯ ДЕЯКИХ КЛІНІЧНИХ ФОРМ

Одеський національний медичний університет

Authors Information: ORCID 0000-0002-7571-1400

Summary. Berlinskaya L. I. **PATHOGENETIC FACTORS OF PREECLAMPSIA AND THE MANIFESTATION OF SOME CLINICAL FORMS.** – *The Odessa National Medical University; e-mail: ludaberlinskaja@gmail.com. The objective:* to determine the most important maternal risk factors depending on the clinical forms of the course of preeclampsia (PE) and to analyze the levels of serum cystatin C at the preclinical stage of the development of preeclampsia in clinical groups. **Materials and methods.** 91 pregnant women in the first trimester

of pregnancy were included in the analysis of a prospective cohort study. Of them, during pregnancy, preeclampsia developed in 26 (28.57%) women. In the cohort of pregnant women with PE, 3 groups were distinguished according to the clinical syndrome of the course: 16 (17.58%) pregnant women with acute renal failure were assigned to group I, 5 (5.49%) women with liver failure to group II, and group III there were 5 (5.49%) pregnant women with uteroplacental dysfunction. **Results and discussion.** The mean values of mean arterial pressure (MBP) in the preeclamptic group, which included 26 pregnant women, were equal to 114.9, the mean values of proteinuria in the group – 0.99 ± 1.67 (95% CI: 0.35 – 1.64). The highest mean SBP values were observed in the clinical form of liver failure (117.4) and the lowest in the clinical manifestation of uteroplacental dysfunction (112.4). Proteinuria levels were higher in renal failure – 1.29 ± 1.96 (95% CI: 0.33 – 2.25) and lowest in placental dysfunction – 0.18 ± 0.11 (95% CI: 0.09 – 0.28). The most important factors that led to PE according to clinical forms with the leading syndrome of renal failure: the location of the placenta on the front wall of the uterus (75%), the first pregnancy (46.15%), the age of the pregnant woman 35 years or more (37.5%), chronic history of kidney disease (31.25%), PE during previous births (20%) and interval between pregnancies <10 years (20%), BMI <30 kg/m² (18.75%), IVF (12.5%) and chronic hypertension (12.5%), APS (6.25%). In the leading syndrome of PE with liver failure: PE in previous childbirth (100%), first pregnancy (80%), location of the placenta on the front wall of the uterus (40%) and PE in the mother (40%), chronic kidney disease (20%). In the leading syndrome of PE with uteroplacental dysfunction: the location of the placenta on the front wall of the uterus (100%), the first pregnancy (60%) and BMI <30 kg/m² (60%), the age of the pregnant woman is 35 years or more (40%), PE in the mother (20%) and multiple pregnancy (20%). Regardless of the distribution by clinical forms of PE, the values of cystatin C, a biomarker of acute kidney damage, at the preclinical stage of PE implementation exceeded the reference indicators (1.0 mg/l) of healthy women. The average values of cystatin C in the group with PE were 1.46 ± 0.06 (95% CI: 1.35 – 1.57) and were in the range of 1.08 – 2.08 mg/l, $p < 0.001$. **Conclusions.** In all pre-eclampsia clinical groups the most important risk factors are anterior location of the placenta and the first pregnancy, the levels of serum cystatin C exceeding healthy women reference values. In the case of acute renal failure the presence of chronic kidney diseases in a pregnant woman and her age over 35 years and more has a key role. With liver failure syndrome, the presence of preeclampsia at previous births prevails. The impact on the development of the uteroplacental syndrome of preeclampsia was noted at BMI <30 kg/m² as well as the age over 35 y. o.

Key words: preeclampsia, renal insufficiency, hepatic failure, uteroplacental dysfunction, maternal factor, serum cystatin C.

Реферат. Берлінська Л. І. **ПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ТА МАНІФЕСТАЦІЯ ДЕЯКИХ КЛІНІЧНИХ ФОРМ.** **Мета:** визначити найвагоміші материнські фактори ризику в залежності від клінічних форм перебігу преекклampsії (ПЕ) та проаналізувати рівні сироваткового цистатину С на доклінічному етапі її розвитку в клінічних групах. **Матеріали та методи.** До проспективного когортного дослідження було включено 91 вагітна жінка у першому триместрі гестації. Впродовж вагітності преекклampsія розвилась у 26 (28,57%) пацієнок. В когорті вагітних з ПЕ було виділено 3 групи за ведучим клінічним синдромом перебігу: до I-ї групи віднесено 16 (17,58%) вагітних з гострою нирковою недостатністю, до II-ї – 5 (5,49%) жінок з печінковою недостатністю та III-я група складала 5 (5,49%) вагітних з матково-плацентарною дисфункцією. **Результати дослідження та їх обговорення.** Середнє значення артеріального тиску (САТ) в преекклampsичній групі ($n = 26$) становили 114,9 мм. рт. ст, середні значення протеїнурії – $0,99 \pm 1,67$ (95% ДІ: 0,35 – 1,64). Найвищі середні значення САТ спостерігалися при клінічній формі печінкової недостатності (117,4 мм. рт. ст) а найменші – при клінічній маніфестації матково-плацентарної дисфункції (112,4 мм. рт. ст.). Рівні протеїнурії були вище при нирковій недостатності – $1,29 \pm 1,96$ (95% ДІ: 0,33 – 2,25) та найнижче при плацентарній дисфункції – $0,18 \pm 0,11$ (95% ДІ: 0,09 – 0,28). Найвагоміші фактори, що призвели до ПЕ за клінічними формами при ведучому синдромі ниркової недостатності: розташування плаценти по передній стінці матки (75%), перша вагітність (46,15%), вік вагітної 35 років або більше (37,5%), хронічні захворювання нирок в анамнезі (31,25%), ПЕ

при попередніх пологах (20%) та інтервал між вагітностями <10 років (20%), ІМТ<30 кг/м² (18,75%), ЄКЗ (12,5%), хронічна гіпертензія (12,5%), АФС (6,25%). При ведучому синдромі ПЕ з печінковою недостатністю: ПЕ при попередніх пологах (100%), перша вагітність (80%), розташування плаценти по передній стінці матки (40%) та ПЕ у матері (40%), хронічні захворювання нирок (20%). При ведучому синдромі ПЕ з матково-плацентарною дисфункцією: розташування плаценти по передній стінці матки (100%), перша вагітність (60%) та ІМТ<30 кг/м² (60%), вік вагітної 35 років або більше (40%), ПЕ у матері (20%) та багатоплідна вагітність (20%). Незалежно від розподілу за клінічними формами ПЕ значення біомаркера гострого пошкодження нирок цистатину С на доклінічному етапі реалізації ПЕ перевищували референтні показники (1.0 мг/л) здорових жінок. Середні показники цистатину С в групі з ПЕ були 1,46±0,06 (95% ДІ: 1,35 - 1,57) та знаходилися в діапазоні 1,08 - 2,08 мг/л, p<0,001. **Висновки.** В усіх клінічних групах прееклампсії найвагоміші є переднє розташування плаценти та перша вагітність; рівні сироваткового цистатину С перевищували референтні значення здорових жінок. При гострій ниркової недостатності найвагомішими факторами ризику відзначено наявність у вагітних хронічних захворювань нирок та вік вагітної від 35 років та більше. При синдромі печінкової недостатності превалює наявність ПЕ у матері при попередніх пологах. Вплив на розвиток матково-плацентарного синдрому ПЕ відзначено при ІМТ< 30 кг/м² та вік вагітної 35 років або більше.

Ключові слова: прееклампсія, ниркова недостатність, печінкова недостатність, матково-плацентарна дисфункція, материнські чинники, цистатин С.

Вступ. Прееклампсія (ПЕ) – це гетерогенне ускладнення та мультисистемний розлад при вагітності, що призводить до поліорганної недостатності внаслідок генералізованого ендотеліозу. Чисельні наукові дослідження пошуку універсального специфічного предиктору ПЕ сумнівні та невіправдані в зв'язку з гетерогенністю цієї патології. Системний підхід у розробці багатфункціональних моделей, що об'єднає достеменно дослідженні предиктори, вважається найбільш виправданим [1].

Припускається, що аномальна плацентация на початку першого триместру сприяє розвитку материнського синдрому ПЕ у пізньому другому та третьому триместрах. В зв'язку з цим, запропоновано двоетапну модель розвитку ПЕ. На першій стадії розвитку захворювання відбувається порушення реорганізації спіралевидних артерій, що призводить до плацентарного гіпоксичного стану. Порушення інвазії трофобласта призводить до вивільнення таких маркерів як fms-подібної тирозинкінази 1-го типу (sFlt-1), судинного фактору росту ендотелію (VEGF) та плацентарного фактору росту (PlGF) [2]. Антіангіогенний фактор sFlt1 пов'язаний із регуляцією вільних рівнів VEGF та PlGF. VEGF є проангіогенним та мітогенним фактором ендотеліальних клітин, який експресується в основному плацентою, моноцитами та ендотелієм, стимулює неоангіогенез, а також індукуює вазопроникність та розширення судин [3]. PlGF, інший представник сімейства VEGF, продукується трофобластом і бере участь у васкулогенезі та вазодилатації шляхом зв'язування з Flt-1, під час ПЕ його рівні значно нижчі в першому триместрі, ніж у вагітних з нормальним перебігом вагітності. PlGF рекомендований міжнародними спільнотами до комплексного скринінгу I триместру, так як є найбільш дослідженим та найкращим біохімічним маркером ПЕ [4]. Високий рівень sFlt1 запобігає зв'язуванню VEGF з його рецепторами, що призводить до дисбалансу між розчинними проангіогенними та антіангіогенними речовинами та сприяє розвитку дисфункції ендотеліальних клітин в різних органах [5]. З початком системної дисфункції ендотелію безпосередньо пов'язана друга стадія розвитку ПЕ, що проявляється клінічно.

На теперішній час запропоновано виділяти ПЕ за клінічним фенотипом – з раннім (до 34 тижнів) та пізнім (після 34 тижнів) початком маніфестації [4].

Найбільш важкий перебіг та ускладнення ПЕ, як для матері так і плоду, асоціюється з ранішим початком. Припускається, що розвиток пов'язано з порушенням інвазії трофобласта та клінічно проявляється затримкою роста плода, малими розмірами плаценти, порушенням фетоплацентарного кровотоку та передчасними пологами. Тоді як пізня ПЕ

асоціюється з материнськими чинниками та характеризується нормальним кровотоком в маткових артеріях, достатнім обсягом плаценти та нормальною вагою плоду [2]. За результатами метааналізу, концентрація PlGF в материнській крові, що прогнозує ранню та пізню ПЕ, виявляється з частотою 56 % та 33% відповідно при хібнопозитивному результаті 10% [6]. Ці данні спонукають до висновку, що виявлення ПЕ, при скринінгу на першому триместрі вагітності, має низьку спроможність, особливо при пізньому її розвитку (материнська ПЕ).

Згідно рекомендаціям Міжнародного товариства з вивчення гіпертензії при вагітності (ISSHP) [7], визначення ПЕ розширено – гестаційна гіпертензія в поєднанні з ≥ 1 новопосталих на 20-му тижні вагітності або пізніше таких станів як: протеїнурія або ознаки інших патологічних станів (гостра ниркова недостатність, ураження печінки, неврологічні чи гематологічні ускладнення, або матково-плацентарна дисфункція). Таким чином, критерії діагностики збільшено, що дає змогу виявити атипову та синдромальну ПЕ і своєчасно розпочати лікування, знизив при цьому материнську та перинатальну захворюваність і смертність.

Незалежно від домінування форми перебігу ПЕ, у всіх загиблих пацієнток відзначені ознаки поліорганної недостатності у патологоанатомічних та патогістологічних висновках, особливо таких життєво важливих органів-мішеней як нирки, печінка та головний мозок [8].

Гістологічно преекламптична нирка визначається набряком ендотелію та помітним звуженням капілярів клубочків [9, 10, 11], що призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та підвищення таких ниркових маркерів як сечовина та креатинін. Однак, на ранніх стадіях порушення ниркової фільтрації показники рівнів креатиніну та сечовини залишаються в межах референтних значень норми здорових невагітних жінок. Підвищення цих показників відображають переважно тяжкі стадії ренальної дисфункції та визначаються лише при клінічній маніфестації ПЕ. З урахуванням низької інформативності використання рутинних маркерів в діагностиці функції нирок важливим є активне впровадження в клінічну практику сучасних маркерів гострого пошкодження нирок, що дозволить своєчасно, на доклінічному етапі маніфестації ПЕ, розпочати лікування та профілактику материнських і перинатальних ускладнень.

Одним із сучасних маркерів гострого пошкодження ендотелію клубочків нирок є цистатин С. Цистатин С – білок сімейства цистатинів, інгібітор цистеїнових протеаз, що пригнічує протеолітичну активність клітин при запаленні та сприяє підтримці цілісності епітеліального бар'єру; синтезується усіма вивченими клітинами, що володіють ядром, формується з постійною швидкістю і легко фільтрується здоровими нирками. Вимірювання рівнів цистатину С у сироватці крові відображає гломерулярну функцію, її динаміку в усьому діапазоні ШКФ — від гіперфільтрації до ранніх стадій гіпофільтрації [12]. Підвищення рівнів цистатину С вище референтних (1.0 ммоль/л) значень передуює появі протеїнурії та визначається на доклінічному етапі розвитку пошкодження нирок [13].

Мета: Визначити найвагоміші материнські фактори ризику в залежності від клінічних форм перебігу прееклампсії та проаналізувати рівні сироваткового цистатину С на доклінічному етапі розвитку прееклампсії в клінічних групах.

Матеріали та методи

До аналізу проспективного когортного дослідження було включено 91 вагітна жінка у першому триместрі гестації. Критерії відбору до аналізу базувались на рекомендованих міжнародними спілками материнських чинників, що до виявлення групи ризику розвитку ПЕ. За результатами аналізу до основної групи віднесено 56 (61.54 %) вагітних з ризиком ПЕ та 35 (38.46 %) вагітних – до контрольної групи (здорові). Впродовж вагітності, прееклампсія розвилась у 26 (28,57%) жінок: 21 (23,08%) вагітна з основної та 5 (5,5%) з контрольної групи. В подальшому було виділено 3 групи за клінічним синдромом перебігу ПЕ: до I-ї групи віднесено 16 (17.58%) вагітних з гострою нирковою недостатністю, до II-ї – 5 (5.49%) жінок з печінковою недостатністю та III-я група складала 5 (5.49%) вагітних з матково-плацентарною дисфункцією. Критерії для відбору за клінічними групами базувались на рекомендаціях ISSHP [7]. Так, першу групу склали жінки з класичною формою ниркової недостатності: гіпертензія, підвищені рівні сироваткового креатиніну, набряки та протеїнурія; друга група жінок (печінкова недостатність): гіпертензія, скарги на

нудоту та біль в епігастральній ділянці, підвищення трансаміназ печінки; до третьої увійшли жінки з матково-плацентарною дисфункцією: гіпертензія, порушення кровотоку фето-плацентарного комплексу різного ступеню, затримка розвитку плода.

Всім пацієнткам при госпіталізації до пологового будинку проводилось повне клініко-лабораторне дослідження, яке включало: загальні, біохімічні і гемостазіологічні дослідження крові та сечі; доплерографічне дослідження фето-плацентарного комплексу та гемодинаміки плода.

Середній артеріальний тиск (САТ) визначали за формулою: $САТ = \text{діастолічний тиск} + (\text{систоличний тиск} - \text{діастолічний тиск})/3$.

Для діагностики доклінічного гострого пошкодження нирок при ПЕ використовували сироватковий цистатин С, дослідження якого проводилося одноразово з 18 по 35 тижень гестації, середній термін склав $32,22 \pm 0,41$ тижня вагітності ($p=0,011$).

Дані, що отримані в дослідженні, були введені в базу MS-Excel та проаналізовані за допомогою статистичної програми MedCalc для ПК, версія 12.7.0 (MedCalcSoftware, Бельгія). Між групами порівняння проводилися одним із способів ANOVA. Відмінності частоти зустрічаємості аналізованої ознаки $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати та обговорювання

Розподіл вагітних з ПЕ на групи за ведучим клінічним синдромом

Середні значення середнього артеріального тиску (САТ) в преекламптичній групі, до складу якої увійшло 26 вагітних, дорівнювали 114,9, середні значення протеїнурії в групі – $0,99 \pm 1,67$ (95% ДІ: 0,35 – 1,64).

Після визначення клінічних груп ПЕ було порівняно основні середні значення САТ, протеїнурії танірикових (сироватковий креатинін та ШКФ за креатиніном) і печінкових (аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатамінотрансфераза (АСТ)) лабораторних показників.

Середні значення САТ в I^ї групі дорівнювали 115,06, в II^ї – 117,4 та в III^ї – 112,4. Таким чином, серед жінок з ПЕ, найвищий САТ спостерігався при клінічній формі печінкової недостатності та найменший при клінічній маніфестації матково-плацентарної дисфункції.

Рівні протеїнурії в I^ї групі склали $1,29 \pm 1,96$ (95% ДІ: 0,33 – 2,25), в II^ї – $0,85 \pm 1,37$ (95% ДІ: -0,35 – 2,05) та в III^ї – $0,18 \pm 0,11$ (95% ДІ: 0,09 – 0,28). Таким чином, при розподілі за клінічними формами маніфестації, рівні протеїнурії були вище при нирковій недостатності та нижче при плацентарній дисфункції, що підтверджує найбільше пошкодження нирок при розподілі на клінічні групи.

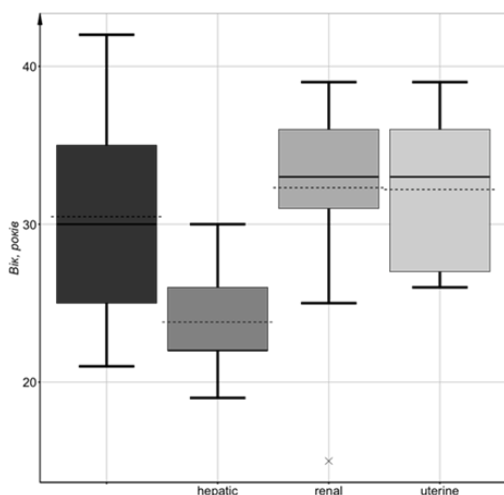
Рівні сироваткового креатиніну в I^ї групі – $98,64 \pm 13,32$ (95% ДІ: 92,12 – 105,17) зі ШКФ $65,56 \pm 10,2$ (95% ДІ: 60,57 – 70,56), в II^ї групі – $89,72 \pm 9,45$ (95% ДІ: 81,44 – 98) зі ШКФ $78,6 \pm 10,11$ (95% ДІ: 69,73 – 87,47), в III^ї групі – $86,42 \pm 12,78$ (95% ДІ: 75,22 – 97,62) зі ШКФ $79,4 \pm 19,88$ (95% ДІ: 61,97 – 96,83). Таким чином, до першої групи було віднесено вагітних з найвищим рівнем креатиніну (референтні значення нормисироваткового креатиніну 53-97 мкмоль/л), що відзначено на зниженню ШКФ.

Середні значення печінкових трансаміназ при аналізі визначено: в I^ї групі АЛТ – $15,34 \pm 8,56$ (95% ДІ: 11,15 – 19,54) та АСТ – $21,95 \pm 5,84$ (95% ДІ: 19,09 – 24,81); в другій АЛТ – $57,17 \pm 21,27$ (95% ДІ: 38,53 – 75,81) та АСТ – $52,56 \pm 33,32$ (95% ДІ: 23,36 – 81,76); в третій АЛТ – $14,76 \pm 2,3$ (95% ДІ: 12,75 – 16,77) та АСТ – $18,74 \pm 4,28$ (95% ДІ: 14,99 – 22,49), (референтні значення норми АСТ до 31 О/л, АЛТ до 32 О/л). При аналізі визначено перевищення показників референтних значень трансаміназ в групі з печінковою недостатністю (Діаграма 1).

Діаграма 1. Розподіл показників середнього артеріального тиску, ниркових та печінкових лабораторних досліджень в залежності від клінічних груп преєклампсії



Середній вік пацієнток загальної групи (91 вагітна) складав $30,53 \pm 5,95$ (95% ДІ: 29,3 – 31,75) та знаходився в діапазоні від 15 до 42 років. З них, в I-й групі середній вік на рівні $32,31 \pm 5,88$ (95% ДІ: 29,43 – 35,2) $p=0,188$, в II-й групі – $23,8 \pm 4,27$ (95% ДІ: 20,06 – 27,54) $p^*=0,009$ та $32,2 \pm 5,63$ (95% ДІ: 27,26 – 37,14) $p=0,521$ відповідно до III-ї групи. Вагітні віком 35 років та більше увійшли до I (6 (6,59%)) та III 2 (2,2%) груп. Таким чином, в нашому дослідженні, середній вік менше 30 років відзначено у жінок з превалюючим синдромом печінкової недостатності при ПЕ та є статистично значимим, тоді як при клінічних формах ниркової та матково-плацентарної дисфункції середній вік вагітних більше 30 років (Рис. 1).

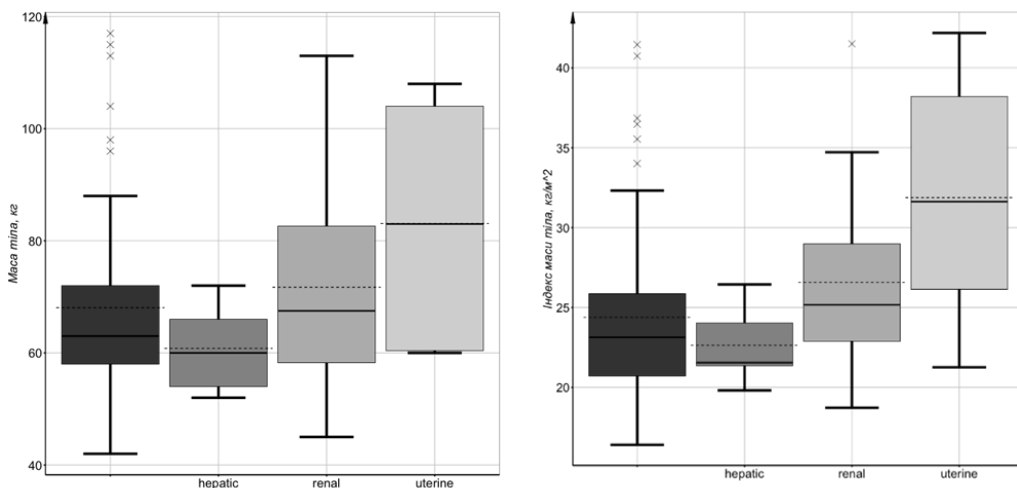


- Загальна група;
- Hepatic – клінічна група з гострою печінковою недостатністю;
- Renal – клінічна група з гострою нирковою недостатністю;
- Uterine – клінічна група з матково-плацентарною дисфункцією.

$P^*=0.039$

Рис. 1. Характеристика вікового складу вагітних у загальній та клінічних групах преєклампсії

Середня вага жінок в загальній групі до вагітності складала $69,14 \pm 16,51$ (95% ДІ: 65,74 – 72,53); в I групі $71,72 \pm 18,42$ (95% ДІ: 62,69 – 80,74) $p=0,494$, в II – $60,8 \pm 8,32$ (95% ДІ: 53,51 – 68,09) $p=0,248$ та в III – $83,08 \pm 22,94$ (95% ДІ: 62,97 – 103,19) $p=0,052$, але в загальній групі $p=0.137$, що не є статистично значимим (Рис. 2).



- Загальна група;
- Hepatic – клінічна група з гострою печінковою недостатністю;
- Renal – клінічна група з гострою нирковою недостатністю;
- Uterine – клінічна група з матково-плацентарною дисфункцією.

Рис. 2. Характеристика ваги та ІМТ вагітних у загальній та клінічних групах преєклампсії.

При аналізі ІМТ середні показники в загальній групі склали $25,08 \pm 5,86$ (95% ДІ: 23,88 – 26,29): в I групі $26,57 \pm 6,03$ (95% ДІ: 23,61 – 29,52) $p=0,267$, в II – $22,64 \pm 2,61$ (95% ДІ: 20,35 – 24,93) $p=0,34$ та в III – $31,88 \pm 8,54$ (95% ДІ: 24,39 – 39,37) $p^*=0,007$ (Рис. 2).

В групі з ПЕ ІМТ <30 $\text{кг}/\text{м}^2$ відзначено у 6 (6,6%) вагітних, з них в I групі (16 (17,58%)) – 3 та в III^а (5(5,49%)) – 3 вагітних. У жінок, що віднесено до II – і групи, ожиріння не відзначено. Таким чином, можливо припустити, що на розвиток ПЕ при розподілу за клінічними синдромами, ожиріння має вплив на маніфестацію ниркової недостатності та особливо при дисфункції матково-плацентарного комплексу. В преєкламптичній групі жінок з синдромом печінкової недостатності ожиріння в якості чинника ПЕ не відзначено.

При проведенні ультразвукового дослідження, щодо розміщення плаценти, було відзначено 100% передню плацентацію в групі з матково-плацентарною дисфункцією. Тоді як при нирковій формі показник передньої плацентації склав 75% та 40% при печінковій недостатності. Загалом, в преєкламптичній групі, передне розташування плаценти при ультразвуковому дослідженні діагностовано у 73% вагітних, тоді як лише у 27% вагітних з ПЕ – заднє розташування плаценти. Ризик розвитку ПЕ в нашому дослідженні при передній плацентації у 3,95 разів більше ніж при задньому прикріпленні плаценти, чутливість 84,09%, специфічність 40,43%, точність 61,54%, $p=0,019$ [14].

Найвагоміші фактори, що призвели до ПЕ за клінічними формами, можливо виділити у напрямку зниження важливості наступним чином:

При ведучому синдромі ниркової недостатності:

1. розташування плаценти по передній стінці матки (75%),
2. перша вагітність (46,15%),
3. вік вагітної 35 років або більше (37,5%),
4. хронічні захворювання нирок в анамнезі (31,25%),
5. ПЕ при попередніх пологах (20%) та інтервал між вагітностями <10 років (20%),
6. ІМТ <30 $\text{кг}/\text{м}^2$ (18,75%),
7. ЄКЗ (12,5%) та хронічна гіпертензія (12,5%),
8. АФС (6,25%).

При ведучому синдромі ПЕ з печінковою недостатністю:

1. ПЕ при попередніх пологах (100%),
2. перша вагітність (80%),

3. розташування плаценти по передній стінці матки (40%) та ПЕ у матері (40%),
4. хронічні захворювання нирок (20%).

При ведучому синдромі ПЕ з матково-плацентарною дисфункцією:

1. розташування плаценти по передній стінці матки (100%),
2. перша вагітність (60%) та ІМТ < 30 кг/м² (60%),
3. вік вагітної 35 років або більше (40%),
4. ПЕ у матері (20%) та багатоплідна вагітність (20%).

Таким чином, найвагомішими факторами ПЕ в усіх клінічних групах є розташування плаценти по передній стінці матки та перша вагітність. Вік вагітної 35 років або більше вплинув на розвиток ПЕ в I^ї та III^ї групах. ХЗН в анамнезі вплинули на розвиток ниркової та печінкової недостатності при ПЕ. ПЕ при попередніх пологах та ПЕ у матері мали високий вплив на розвиток печінкового синдрому (діаграма 2).



Рання ПЕ розвилась у 30,76% вагітних. Найвагоміший вплив на розвиток ранньої ПЕ відзначено в групі вагітних з синдромом печінкової недостатності (40%). При клінічних синдромах ниркової недостатності та матково-плацентарної дисфункції показник ранньої ПЕ склав 29,41% та 25% відповідно.

Незалежно від розподілу за клінічними формами ПЕ значення біомаркера гострого пошкодження нирок цистатину С на доклінічному етапі реалізації ПЕ перевищували референтні показники (1.0 мг/л) здорових жінок. Середні показники цистатину С в групі з ПЕ були 1,46±0,06 (95% ДІ: 1,35 - 1,57) та знаходилися в діапазоні 1,08 - 2,08 мг/л, p<0,001. Для максимальних значень цистатину С 1,12 мг/л у розвитку ПЕ на доклінічному етапі маніфестації відзначено чутливість 92,86%, специфічність 98,48% та точність 96,81% (Рис. 3).

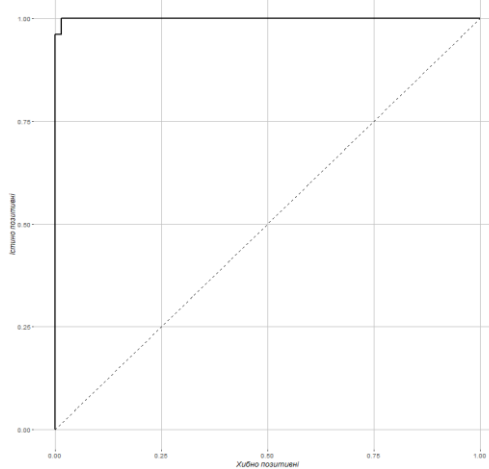
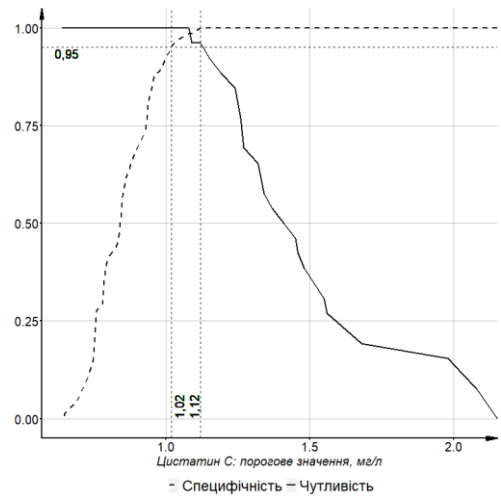
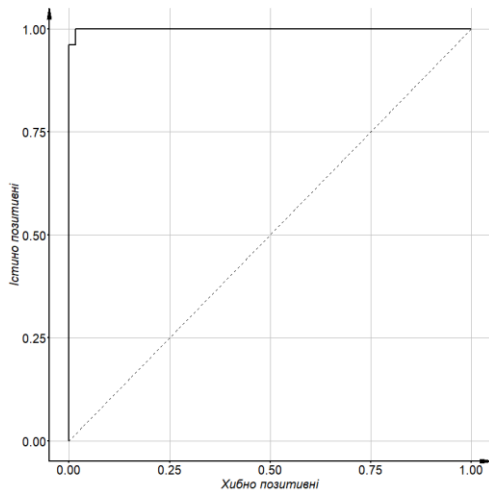


Рис. 3. Крива ROC для визначення діагностичної корисності цистатину-С на доклінічному етапі Прееклампсії з пороговим значенням 1,12.

Висновок

При розподілі факторів ризику, що вплинули на розвиток ПЕ, за ведучими клінічними формами перебігу, в усіх групах найвагоміші є – передне розташування плаценти та перша вагітність.

1. При клінічному синдромі гострої ниркової недостатності відзначено наявність у вагітних хронічних захворювань нирок та вік вагітної 35 років або більше.
2. При преекламптичному синдромі печінкової недостатності превалює наявність прееклампсії у матері та при попередніх пологах.
3. Вплив на розвиток матково-плацентарного синдрому прееклампсії відзначено при ІМТ>30 кг/м² та вік вагітної 35 років або більше.
4. На доклінічному етапі розвитку прееклампсії, незалежно від клінічних форм, рівні сироваткового цистатину С перевищують референтні значення здорових жінок.

Література/References:

1. Ukah UV, DeSilva DA, Payne B, Magee LA, Hutcheon JA, Brown H, Ansermino JM, Lee T, vonDadelszen P. Prediction on adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders on pregnancy: A systematic review, *Pregnancy Hypertension*. 2018;11:115-123.<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.11.006>
2. Navolotskaya VK, Lyashko ES, Shifman EM, Konysheva OV, Kulikov AV, Arustamyan RR, Pylaeva NYu. Possibilities for prediction on preeclampsia complications. *Russian Journal on Human Reproduction* (2019), Vol. 25, № 1 - P. 34- 41

3. Melincovici CS, Bosca AB, Susman S, Marginean M, Miha C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Miha CM, Vascular endothelial growth factor(VEGF)—key factor on normal and pathological angiogenesis, *Rom. J. Morphol.Embryol.* 59 (2) (2018) 455–467.
4. Poon L. C. The International Federation on Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L. C. A. Poon Shennan. *Int. J. Gynecol. Obstet* (2019). – Vol. 145, S1. – P. 1–33.
5. Hakimeh Moghaddas Sani, Sepideh Zununi Vahed, Mohammad reza Ardalan. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 109 (2019) 408–416.
6. Zhong Y., Zhu F., Ding Y. Serum screening on first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta - analysis. *BMC Pregnancy Child Birth.* 2015; 15: 191.
7. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C. The hypertensive disorders on pregnancy: ISSHP classification, diagnosis and management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 291–310.
8. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Коноплянников А.Г., Симухина М.А. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2018. Т. 6, № 4. С. 25–30. doi: 10.24411/2303-9698-2018-14002 [Savelyeva G.M., Shalina R.I., Konoplyannikov A.G., Simukhina M.A. *Preeclampsia and eclampsia: new approaches to diagnosis and assessment of severity. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2018. V. 6, No. 4. S. 25–30. doi: 10.24411/2303-9698-2018-14002.]
9. L.L. Jardim, D.R. Rios, L.O. Perucci, L.P. deSousa, K.B. Gomes, L.M. Dusse, Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? *Clin. Chim. Acta* 447 (2015) 34–38.
10. Andrea G. Kattah, Vesna D. Garovic. From Delivery to Dialysis: Does Preeclampsia Count? *AJKD* Vol 71, Iss 5, May 2018
11. Mikhaleva L. M., Konoplyannikov A. G., Kudryavtseva Ya. Yu., Olenov A.S., Gracheva N.A., Biryukov A.E., Mikhalev S.A., Songolova E.N., Kryuchkova D.I.. Obstetrical causes on maternal mortality. Results on pathoanatomical examinations. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2020, volume 19, No 4, P. 99–109
12. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Актуальність використання сучасних ниркових біомаркерів для скринінгу раннього розвитку преєклампсії. *Нирки.* 2018, Том 7, № 2, С. 23 - 28 [Artyomenko V.V., Berlinska L.I. *The relevance of using modern renal biomarkers for screening early development of preeclampsia. Kidneys* 2018, Volume 7, No. 2, P. 23-28]
13. Марічереда В.Г., Голубенко М.Ю., Берлінська Л.І. Пріоритетність цистатину С поміж ниркових біомаркерів в діагностиці преєклампсії. *Нирки.* 2020. – 9(2), С. 9 – 13 [Marichereda V.G., Golubenko M. Yu., Berlinska L. I. *The priority of cystatin C among renal biomarkers in the diagnosis of preeclampsia. Kidneys* (2020). – 9(2), P. 9 – 13]
14. Berlinska LI, Marichereda VG, Pavlovska OM, Petrovskiy YY. Anterior place and position as a causing factor on pre-eclampsia. *Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology.* 2020; 2(26):191 – 196.

Робота надійшла в редакцію 07.12.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Г. В. Левицька, І. В. Савицький

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ РЕГМАТОГЕННОГО ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», м. Київ

Authors information:

Левицька Галина Василівна – <https://orcid.org/0000-0003-2974-0267>

Савицький Іван Володимирович - <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

Summary. Levytska G. V., Savytskyi I. V. **PROSPECTS OF THE USE OF ANTIOXIDANT THERAPY IN THE TREATMENT OF RHEMATOGENIC RETINAL DETACHMENT** –*International Academy of Ecology and Medicine, Kyiv; e-mail: prof.s.i.v@ukr.net*. Rhegmatogenous retinal detachment continues to be one of the urgent problems of modern ophthalmology. One of the promising areas of modern ophthalmology is the combined use of medicines. The **goal** is to study the state of lipid peroxidation and antioxidant protection during pharmacocorrection of rhegmatogenous retinal detachment. **Research materials and methods.** Experimental studies were carried out on 42 brown Norwegian male rats: 1 group – without retinal detachment (hereinafter referred to as intact animals); group 2 – rats that were reproduced rhegmatogenous retinal detachment by the method (control pathology) based on the study of apoptosis through its induction by the AIF factor (apoptosis-inducing factor); 3-7 groups - animals that were reproduced simulated pathology and then underwent therapy. The analysis of antioxidant protection and the system of lipid peroxidation was carried out using the following indicators: the level of diene conjugates, TBC-reactants, which are the product of the degradation of unsaturated fatty acids of membrane phospholipids. The concentration of malondialdehyde, the content of catalase, superoxide dismutase and reduced glutathione were also investigated. **Results of the research.** One of the key predictors of the development of rhegmatogenous retinal detachment is a violation of the pro-oxidant-antioxidant balance. It was established that under conditions of simulated pathology in rats, there is an increase in the level of diene conjugates, TBC-AP with a simultaneous decrease in malondialdehyde and reduced glutathione. The possibility of influencing antioxidant protection and lipid peroxidation in rats with simulated rhegmatogenous retinal detachment was established by carrying out complex therapy with dexamethasone, resveratrol, erythropoietin and edaravone. The most pronounced therapeutic effectiveness was established against the background of treatment for 5 days with some decrease already on the 7th day. **Conclusions.** The pronounced effect of the combined therapy is due to the pharmacological activity of the components of this therapeutic scheme and is characterized by the synergistic effect of each of them on the key links of the pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment.

Key words: rhegmatogenous retinal detachment, antioxidant protection, lipid peroxidation, free-radical oxidation.

Реферат. Левицька Г. В., Савицький І. В. **ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ РЕГМАТОГЕННОГО ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ.** Регматогенне відшарування сітківки продовжує залишатися однією з актуальних проблем сучасної офтальмології. Одним з перспективних

напрямків сучасної офтальмології є комбіноване використання лікарських засобів. **Мета** – вивчення стану перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту при фармакокорекції регматогенного відшарування сітківки. **Матеріали та методи дослідження.** Експериментальні дослідження проводили на 42 коричневих норвезьких щурах-самцях: 1 група – без відшарування сітківки (далі по тексту інтактні тварини); 2 група – щури, яким відтворювали регматогенне відшарування сітківки за методом (контрольна патологія), що базується на вивченні апоптозу шляхом його індукції фактором AIF (apoptosis-inducing factor); 3-7 групи – тварини, яким відтворювали змодельовану патологію і потім проводили терапію. Аналіз антиоксидантного захисту та системиперекисного окиснення ліпідів проводили з використанням наступних показників: рівень дієнових кон'югатів, ТБК-реактивів, які є кінцевим продуктом деградації ненасичених жирних кислот мембранних фосfolіпідів. Також досліджували концентрацію малонового діальдегіду, вміст каталази, супероксиддисмутази та відновленого глутатіону. **Результати дослідження.** Одним із ключових предикторів розвитку регматогенного відшарування сітківки є порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Встановлено, що за умов змодельованої патології у щурів спостерігається підвищення рівня дієнових кон'югатів, ТБК-АП з одночасним зниженням малонового діальдегіду та відновленого глутатіону. Встановлено можливість впливу на антиоксидантний захист та перекисного окиснення ліпідів у щурів із змодельованим регматогенним відшаруванням сітківки шляхом проведення комплексної терапії дексаметазоном, ресвератролом, еритропоєтином та едаравоном. Найбільш виражену терапевтичну ефективність було встановлено на тлі лікування протягом 5-ти діб з деяким пониженням вже 7-му добу. **Висновки.** Виразений вплив проведеної комбінованої терапії обумовлений синергічним впливом кожного із них на ключові ланки патогенезу регматогенного відшарування сітківки.

Ключові слова: регматогенне відшарування сітківки, антиоксидантний захист, перекисне окиснення ліпідів, вільно-радикальне окиснення.

Вступ. Регматогенне відшарування сітківки (РВС) продовжує залишатися однією з актуальних проблем сучасної офтальмології. Поширеність захворювання складає 6,3-17,9 на 100 000 населення в рік [1, 8]. Актуальність і соціальна значущість даної проблеми обумовлена тяжкістю патологічного процесу і високою ймовірністю рецидиву захворювання. Як правило, РВС розвивається у осіб працездатного віку і нерідко призводить до тимчасової або стійкої втрати працездатності.

Сучасні методи лікування РВС дозволяють досягти анатомічного прилягання в 93-99% випадків [11, 12], при цьому лише у 40 % пацієнтів гострота зору складає після операції 0,5-1 %, а у 60 % залишається на тому ж рівні, що і до операції, або покращується в незначній мірі. Такі низькі функціональні результати зумовлені терміном розвитку відшарування сітківки, її розповсюдженістю, тяжкістю проліферативного синдрому, наявністю відшарування сітківки в макулярній зоні, кількістю проведених операцій та їх ускладненнями [7, 8, 10].

Однією з важливих ланок патогенезу відшарування сітківки є ішемія та дистрофія, яка виникає в відшарованій сітківці і посилюється при оперативному втручанні [1, 2]. Не менш важливу роль у розвитку РВС відіграють гіпоксія та гіпоглікемія.

Одним з перспективних напрямків сучасної офтальмології є комбіноване використання лікарських засобів, які б одночасно призводили до відновлення капілярного кровотоку у поєднанні з широким спектром антиоксидантної, протизапальної та антигіпоксичної дії. Враховуючи проведені раніше дослідження встановлено, що при моделюванні РВС у експериментальних тварин активізувалися процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та порушувався антиоксидантний захист (АОЗ).

Тому метою нашої роботи було вивчення стану ПОЛ та АОЗ при фармакокорекції РВС.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проводили на 42

коричневих норвезьких шурах-самцях (*MaleBrownNorway*), які були розподілені на 7 груп (по 6 тварин в кожній групі): 1 група – без відшарування сітківки, тобто умовно інтактний контроль (далі по тексту інтактні тварини) – тварини, яким робили парацентез передньої камери з видаленням її вологи та прокол сітківки без введення під сітківку будь-якої речовини; 2 група – шури, яким відтворювали РВС за методом [5] (контрольна патологія), що базується на вивченні апоптозу шляхом його індукції фактором AIF (apoptosis-inducing factor). З цією метою після пункції передньої камери через лімб рогівки аби знизити внутрішньоочний тиск, приблизно половину супероназально-нижньоскроневої нейросенсорної сітківки відокремлювали субретинальною ін'єкцією 1 % гіалуронату натрію в субретинальний простір; 3-7 групи – тварини, яким відтворювали змодельовану патологію і потім проводили терапію: шури 3-ї групи отримували дексаметазон (внутрішньом'язово дозою 0,2 мл розчину з розрахунку 1 мг/кг маси тіла тварини); 4-ї групи – дексаметазон в комбінації з еритропоетином (внутрішньоочеревинно суберитростимулюючою дозою 50 МО/кг маси тварини); 5-ї групи – дексаметазон в комплексі з едаравоном (внутрішньоочеревинно дозою 10 мг/кг маси тіла тварини); 6-ї групи – дексаметазон в комбінації з еритропоетином та едаравоном; 7-ї групи – дексаметазон в комплексі з природним біофлавоноїдом, виділеним із винограду та виноградних кісточок – ресвератролом (внутрішньошлунково дозою 1500 мг/кг маси тварини). Дози досліджуваних препаратів вводили в перерахунку з урахуванням загальноприйнятих в експериментальній фармакології коефіцієнтів видової стійкості Ю. Р. Риболовлева один раз на добу [4]. Щурів виводили з експерименту на 7 добу після завершення курсу ін'єкцій.

Аналіз АОЗ та системи ПОЛ проводили з використанням наступних показників: рівень дієнових кон'югатів (ДК), ТБК-реактивів, які є кінцевим продуктом деградації ненасичених жирних кислот мембранних фосfolіпідів. Також досліджували концентрацію малованого діальдегіду (МДА), вміст каталази, СОД та відновленого глутатіону (ВГ) [3].

Первинними продуктами ПОЛ є гідроперекиси ліпідів, при утворенні яких в молекулі жирної кислоти формуються кон'юговані дієни. Ліпідні екстракти, які містять гідроперекиси поліненасичених жирних кислот з такими поєднаннями в своїй структурі, володіють поглинанням в УФ-ділянці спектру: для кон'югованих дієнів при $\lambda=232$ нм. Результат виражали в одиницях оптичної щільності на 1 мг ліпідів або 1 мл сироватки. Інтенсифікацію вільнорадикальних процесів у ПЗ оцінювали за вмістом у гомогенаті ТБК-реактивів, принцип методу якого ґрунтується на утворенні забарвлених комплексів, які екстрагуються бутанолом, при взаємодії продуктів ПОЛ з тіобарбітуровою кислотою [3].

Вміст ВГ визначали за методом, принцип якого оснований на реакції сульфгідрильних груп з реактивом Елмана. Розрахунок вмісту загального глутатіону проводили стандартною процедурою. Активність каталази досліджували за методом Гіріна С. В., принцип якого ґрунтується на зниженні вмісту перекису водню в інкубаційному середовищі, оскільки каталаза розщеплює перекис водню [3].

Концентрацію МДА визначали за ТБК-методом, принцип якого полягає в утворенні забарвленого комплексу при взаємодії МДА з тіобарбітуровою кислотою. Активність СОД визначали за реакцією відновлення нітротетразолія синього за наявності феназину метасульфату [3].

При роботі з тваринами дотримувалися Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes, закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [9]

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 8.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критерієм Стьюдента [6].

Результати та їх обговорення. При введенні дексаметазону протягом 7-ми діб вірогідних відмінностей показника ДК відносно групи контрольної патології не встановлено (рис. 1). Рівень ДК протягом всього терміну експериментальних досліджень

також не вірогідно відрізнявся від аналогічного показника в групі нелікованих тварин при застосуванні терапевтичної схеми та дексаметагоз+ еритропоетин.

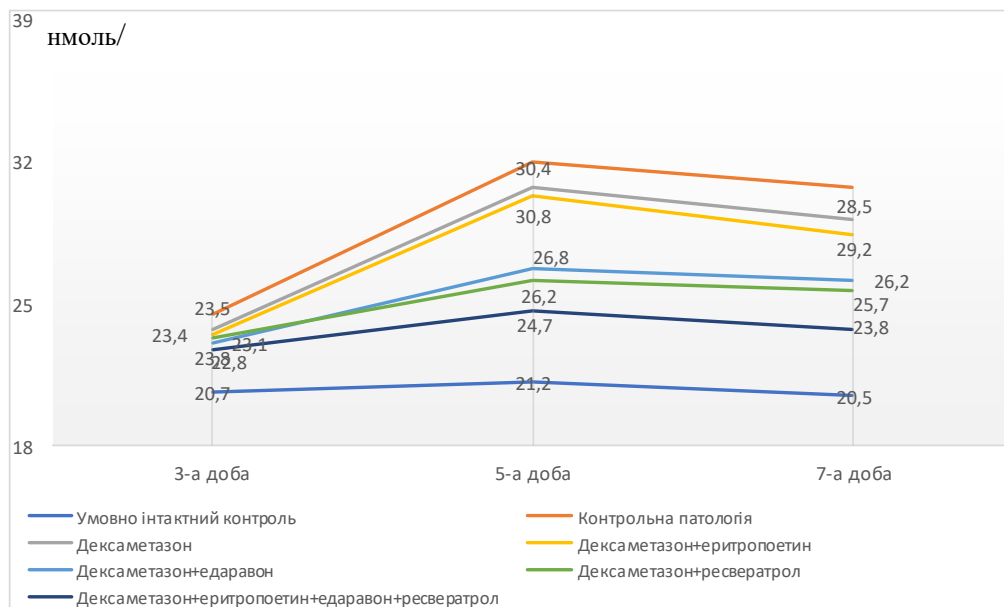


Рис. 1. Рівень ДК у щурів з експериментальним РВС

*Примітка.** - $p < 0,05$ відносно показників умовно інтактної групи.

У тварин, які отримували дексаметазон та едаравон, а також дексаметазон та ресвератрол відмічався аналогічний фармакологічний ефект: вже на 5-у добу встановлено зниження рівня ДК в 1,2 рази, що вказує на помірний антиоксидантний ефект даної комбінації лікарських засобів.

При застосуванні комбінації дексаметазон+еритропоетин+едаравон+ресвератрол у експериментальних тварин на 3-ю добу рівень ДК знижувався в 1,1 рази, на 5-ю добу – в 1,5 разів ($p < 0,05$), а на 7-ю добу – в 1,3 рази ($p < 0,05$) порівняно із нелікованими тваринами.

При вивченні впливу фармакотерапевтичних підходів на рівень ТБК-АП та ВГ встановлено наступні закономірності: застосування дексаметазону не призводило до змін досліджуваних показників протягом всього терміну дослідження (табл. 1). Аналогічна тенденція відмічалася у групах тварин, які отримували комбінованого лікування дексаметазон та еритропоетин.

Застосування комбінації дексаметазон та едаравон призводило до змін рівня як ТБК-АП, так і ВГ. Зокрема, на 5-у добу дослідження рівень ТБК-АП у даній групі лікованих тварин знижувався в 1,6 разів ($p < 0,05$), а рівень ВГ – підвищувався в 1,5 разів ($p < 0,05$). На 7-ю добу відмічалася подальше зниження ТБК-АП в 1,7 разів ($p < 0,05$) та зростання рівня ВГ в 2,3 рази ($p < 0,05$) порівняно із групою тварин із РВС.

Введення протягом 5-ти діб дексаметазону в комбінації з ресвератролом призводило до зниження рівня ТБК-АП в 1,6 разів ($p < 0,05$), а на 7-ю добу – в 1,8 разів ($p < 0,05$) відносно групи нелікованих тварин. Рівень ВГ при застосуванні даної терапії також достовірно змінювався: на 5-у добу підвищувався в 1,4 рази ($p < 0,05$), а на 7-ю добу – в 2,2 рази ($p < 0,05$).

Деяко вищу фармакотерапевтичну активність виявлено при застосуванні комбінації дексаметазон+еритропоетин+едаравон+ресвератрол: на 5-у добу рівень ТБК-АП знижувався в 1,7 разів ($p < 0,05$), а на 7-ю добу – в 1,9 разів ($p < 0,05$) відносно групи нелікованих тварин. Концентрація ВГ при застосуванні даної комбінованої терапії на 5-ю добу проведення дослідження підвищувалася в 1,4 рази ($p < 0,05$), а на 7-ю добу – в 2,4 рази ($p < 0,05$) відносно групи тварин із змодельованим РВС.

Таблиця 1

Рівень ТБК-АП та ВГ у щурів з експериментальним РВС ($X \pm S_x$, $n=6$)

Група тварин	ТБК-АП, нмоль/г	ВГ, мкмоль/г
<i>на 3-у добу експерименту</i>		
Умовно інтактні тварини	2,71±0,34	2,85±0,26
Контрольна патологія	3,29±0,28	1,95±0,18
Дексаметазон	3,23±0,25	2,15±0,16
Дексаметазон+еритропоетин	3,25±0,25	2,05±0,13
Дексаметазон+едаравон	3,02±0,21	2,29±0,15
Дексаметазон+ресвератрол	3,19±0,18	2,15±0,11
Дексаметазон+еритропоетин+едаравон+ресвератрол	3,08±0,16	2,17±0,12
<i>на 5-у добу експерименту</i>		
Умовно інтактні тварини	2,63±0,35	2,91±0,31
Контрольна патологія	4,85±0,25*	1,71±0,15*
Дексаметазон	4,23±0,28*	2,08±0,11
Дексаметазон+еритропоетин	4,15±0,31*	2,01±0,11
Дексаметазон+едаравон	3,12±0,19**	2,55±0,12**
Дексаметазон+ресвератрол	3,05±0,14**	2,35±0,15**
Дексаметазон+еритропоетин+едаравон+ресвератрол	2,88±0,17**	2,47±0,17**
<i>на 7-у добу експерименту</i>		
Умовно інтактні тварини	2,67±0,32	2,93±0,34
Контрольна патологія	5,41±0,21*	1,08±0,06*
Дексаметазон	5,21±0,31*	1,38±0,04*
Дексаметазон+еритропоетин	4,25±0,32*	1,42±0,05*
Дексаметазон+едаравон	3,23±0,21*	2,47±0,06*
Дексаметазон+ресвератрол	3,07±0,16**	2,42±0,16**
Дексаметазон+еритропоетин+едаравон+ресвератрол	2,82±0,17**	2,56±0,18**

Примітки:

- 1.* - $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою тварин;
2. ** - $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою тварин;
3. n – кількість тварин в кожній групі ($n=6$).

При вивченні показників, що характеризують систему ПОЛ змін рівня МДА та каталази при застосуванні дексаметазону не виявлено (табл. 2). Введення експериментальним тваринам комбінації та дексаметазон+еритропоетин також не призводило до статистично вірогідних змін даних показників, що свідчить про відсутність антиоксидантного ефекту.

При застосуванні комбінації дексаметазон та едаравон встановлено, що рівень МДА на 5-у добу знижувався в 1,7 разів ($p < 0,05$), а на 7-у добу – 2,8 рази ($p < 0,05$) відносно групи нелікованих тварин, в той час як рівень каталази вже починаючи з 3-ої доби практично відповідає діапазону фізіологічних коливань.

Введення комбінації дексаметазон та ресвератрол на 3-у добу не призводило до статистично вірогідних змін рівня МДА та каталази, одна на 5-у добу дослідження концентрація МДА знижувалася в 1,6 разів ($p < 0,05$), а рівень каталази підвищувався в 1,3 рази ($p < 0,05$) порівняно із групою нелікованих тварин. На 7-у добу експерименту в даній групі лікованих тварин встановлено, що рівень МДА знижувався в 2,2 рази ($p < 0,05$), а каталази – підвищувався 2,1 рази ($p < 0,05$).

Лікування змодельованої патології комбінацією дексаметазон+еритропоетин+едаравон+ресвератрол призводило до зниження рівня МДА на 3-у добу дослідження в 1,1 рази, на 5-у добу – в 1,6 разів ($p < 0,05$), на 7-у добу – в 2,6 рази ($p < 0,05$) порівняно із групою контрольної патології. Концентрація каталази також змінювалася протягом всього терміну

дослідження під впливом даної терапії: на 5-у добу її рівень знижувався в 1,4 рази ($p < 0,05$), а на 7-у добу – в 2,2 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показники ПОЛ при експериментальному РВС у щурів ($X \pm Sx$, $n=6$)

Група тварин	МДА, мкмоль/л	Каталаза, ммоль/л
<i>на 3-у добу експерименту</i>		
Умовно інтактні тварини	4,6±0,31	0,41±0,04
Контрольна патологія	6,05±0,42	0,37±0,03
Дексаметазон	5,95±0,40	0,36±0,03
Дексаметазон+еритропоетин	5,87±0,42	0,34±0,02
Дексаметазон+едаравон	5,48±0,32	0,39±0,02
Дексаметазон+ресвератрол	5,65±0,38	0,39±0,03
Дексаметазон+еритропоетин+едаравон+ресвератрол	5,38±0,31	0,38±0,02
<i>на 5-у добу експерименту</i>		
Умовно інтактні тварини	4,7±0,33	0,44±0,03
Контрольна патологія	14,75±0,53*	0,31±0,06*
Дексаметазон	13,45±0,51*	0,34±0,02
Дексаметазон+еритропоетин	13,65±0,52*	0,33±0,03
Дексаметазон+едаравон	8,65±0,42**	0,40±0,03
Дексаметазон+ресвератрол	9,25±0,42*/**	0,40±0,03**
Дексаметазон+еритропоетин+едаравон+ресвератрол	9,05±0,41*/**	0,42±0,01**
<i>на 7-у добу експерименту</i>		
Умовно інтактні тварини	4,8±0,32	0,46±0,04
Контрольна патологія	18,02±0,41*/**	0,2±0,03*
Дексаметазон	14,39±0,67*	0,28±0,02
Дексаметазон+еритропоетин	14,65±0,51*	0,31±0,03
Дексаметазон+едаравон	6,50±0,61**	0,45±0,03
Дексаметазон+ресвератрол	8,15±0,38*/**	0,41±0,03**
Дексаметазон+еритропоетин+едаравон+ресвератрол	7,03±0,32*/**	0,44±0,01**

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою тварин;
2. ** - $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою тварин;
3. n – кількість тварин в кожній групі ($n=6$).

Виразена антиоксидантна дія при застосуванні комбінації дексаметазон та едаравон пояснюється тим, що едаравон є потужним антиоксидантом, в основі дії якого лежить його здатність віддавати електрон різним формам активних форм кисню, у першу чергу пероксильному радикалу, що розриває ланцюг окиснення ліпідів у мембранах клітин та ліпопротеїдів у системному кровотоці, зменшує концентрацію гідроксильних та пероксильних радикалів за умов ішемії. Едаравон, стабілізує мРНК NO-синтази, відновлює її експресію на ендотеліальних клітинах, що, у свою чергу, підвищує синтез оксиду азоту, відновлює функцію ендотелію та може захистити тканини в умовах ішемії. Важлива складова ефекту препарату – активація природних антиоксидантних систем у тканинах. Отже, едаравон можна вважати універсальним та багатогранним антиоксидантом, який має ще й цитопротекторний ефект, демонструє також протизапальний ефект та позитивно впливає на судинну стінку.

Високий фармакологічний ефект від застосування комбінації дексаметазону та ресвератролу був досягнутий за рахунок вираженої антиоксидантної дії ресвератролу, що підтверджується низкою наукових робіток. Модуючий вплив ресвератролу забезпечується декількома механізмами. Одним з них є зменшення експресії активації ядерного апарату капша-β. Крім того, у дослідженнях доведено, що ресвератрол підвищує

вміст Nrf2 – ключового транскрипційного фактора, що контролює детоксикаційні ферменти, які беруть участь у відповіді клітини на ОС ізабезпечують її захист від апоптозу під дією індукторів ОС.

У дослідженнях *invitro* ресвератрол перешкоджає реакціям ПОЛ. З іншого боку, під впливом ресвератролу збільшується синтез таких антиоксидантних ферментів, як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза і каталаза.

Найвищий фармакологічний антиоксидантний ефект при РВС проявила комбінація лікарських засобів дексаметазон+еритропоєтин+ едаравон+ ресвератрол, що пояснюється синергічним впливом компонентів даної терапії.

Висновки. Одним із ключових предикторів розвитку регматогенного відшарування сітківки є порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Встановлено, що за умов змодельованої патології у щурів спостерігається підвищення рівня ДК, ТБК-АП з одночасним зниженням МДА та ВГ. Встановлено можливість впливу на АОЗ та ПОЛ у щурів із змодельованим РВС шляхом проведення комплексної терапії дексаметазоном, ресвератролом, еритропоєтином та едаравоном. Найбільш виражену терапевтичну ефективність було встановлено на тлі лікування протягом 5-ти діб з деяким пониженням вже 7-му добу. Виражений вплив проведеної комбінованої терапії обумовлений фармакологічною активністю компонентів даної терапевтичної схеми та характеризується синергічним впливом кожного із них на ключові ланки патогенезу РВС.

Література/References:

1. Аванесова Т. А. Регматогенная отслойка сетчатки: современное состояние проблемы. *Офтальмология*. 2015. № 1 (12). С. 24–32. [*Avanesova T. A. Rhegmatogenous retinal detachment: current state of the problem. Ophthalmology*. 2015. No. 1 (12). P. 24–32.]
2. Ankamah E., Sebag J., Ng E., Nolan J. M. Vitreous antioxidants, degeneration, and vitreo-rethiopathy: exploring the links / E. Ankamah, J. Sebag, E. Ng, J. M. Nolan. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9 (1). doi: 10.3390/antiox9010007
3. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь та ін.; під ред. Б. Д. Луцика. – 2-е вид. К.: Медицина, 2018. 288 с. [*Clinical laboratory diagnostics: a study guide / B. D. Lutsik, L. E. Lapovets, G. B. Lebed, etc.; under the editorship B. D. Lutsyk. - 2nd edition. K.: Medicine, 2018. 288 p.*]
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. К. : Авіценна, 2001. 528 с. [*Preclinical studies on medicinal products: method. rec. / edited by member-cor. National Academy on Sciences on Ukraine, Acad. O. V. Stefanov. K.: Avicenna, 2001. 528 p.*]
5. Hisatomi T. et al. Relocalization of apoptosis-inducing factor in photoreceptor apoptosis induced by retinal detachment in vivo / T Hisatomi et al. *The American Journal of Pathology*. 2001. № 4 (158). P. 1271–1278.
6. Методы статистической обработки медицинских данных: метод. рек. / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, И. В. Жиров и др. М.: РКНПК, 2012. 42 с. [*Methods on statistical processing on medical data: method. rec. / A. G. Kochetov, O. V. Liang, I. V. Zhirov and others, Moscow: RKNPK, 2012. 42 p.*]
7. Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *J. Br J Ophthalmol*. 2010; 94(6): 678–84.
8. Регматогенная отслойка сетчатки: современные подходы к лечению / А. В. Дога, Д. О. Шкворченко, Л. А. Крыль и др. *Клиническая офтальмология*. 2020. № 2 (20). С. 72–78. [*Rhegmatogenous retinal detachment: modern approaches to treatment / A. V. Doga, D. O. Shkvorchenko, L. A. Kryl et al. Clinical ophthalmology*. 2020. No. 2 (20). P. 72–78.]
9. Резніков О. Г., Соловійов А. І., Стефанов О. В. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. Вісник фармакології і фармації. 2006. № 7. С. 47–61. [*Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination on preclinical and other scientific studies performed on animals: method. Recommendations Herald of pharmacology and pharmacy*. 2006. No. 7. P. 47–61.]

10. Schwartz S., Flynn H., Mieler W. Update on retinal detachment surgery. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2013. Vol. 24 (3). P. 255–261.

11. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations / D. Mitry, D. G. Charteris, B. W. Fleck et al. *J. Br. J. Ophthalmol.* 2010. Vol. 94 (6). P. 678–684.

12. Sirman Ya. V., Preys N. I., Savitsky I. V., Badiuk N. S., Blavatska O. M, Hrytsan I. I., Tsypoviaz S. V. Dynamics of vasoconstrictor-vasodilation potential on the background of the development of experimental diabetic retinopathy / *PharmacologyOnLine; Archives* - 2021 - vol.1 – 90-95.

Робота надійшла в редакцію 07.11.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.315-001-008.9-092.4

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569980>

Ю. Л. Чулак

СИСТЕМНІ МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТРАВМІ ПІДНЕБІННЯ

Міжнародний гуманітарний університет, м. Одеса

Summary. Chulak Yu. L. **SYSTEMIC METABOLIC CHANGES IN THE BODY DURING EXPERIMENTAL PALATE INJURY.** - *International Humanitarian University, Odessa; SE "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport of the Ministry of Health Care of Ukraine", Odessa; e-mail: prof.gozhenko@gmail.com.* A comprehensive study of structural changes in the dynamics of the wound process of the hard palate and changes in metabolic parameters in the body of 51 outbred white Wistar rats was carried out. Work with animals was carried out in accordance with the requirements of the regulatory documents of the European Union and the Ministry of Education and Culture of Ukraine. The conducted studies determined that in the trauma zone in the acute observation period on the 3rd day, all the signs of stage I and II inflammation are observed, which are accompanied by systemic metabolic disorders.

Key words: cleft palate, oxidative stress, liver, kidneys, inflammation.

Реферат. Чулак Ю. Л. **СИСТЕМНІ МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТРАВМІ ПІДНЕБІННЯ.** Здійснено комплексне дослідження структурних змін в динаміці раньового процесу твердого піднебіння і змін метаболічних показників в організмі 51 білого щура лінії Вістар аутбредного розведення. Робота з тваринами здійснювалась відповідно вимогам нормативних документів Євросоюзу та МОН України. Проведені дослідження визначили, що в зоні травми у гострому періоді спостереження на 3-й день спостерігаються усі ознаки запалення I та II стадії, які супроводжуються системними порушеннями метаболізму.

Ключові слова: рана піднебіння, оксидативний стрес, печінка, нирки, запалення.

Друга половина ХХ сторіччя та початок ХХІ вважають часом «епідемії травматизму, так як розповсюдженість і частота травм підтримується на високому рівні і не спостерігається тенденції до їхнього зменшення. Найбільш розповсюджені травматичні ушкодження зовнішніх покривів людини (шкіри, слизові) [1].

Сучасна практика щелепно - обличної хірургії досить часто стикається з проблемою деформуючих (патологічних) рубців, які виникають в області твердого піднебіння. Виникнення таких рубців пов'язують з травмою цієї області або з хірургічним втручанням в цій області при корегуванні її природних недоліків [2, 3, 4].

Раньовий процес, під час якого можливі деформуючі рубцові пошкодження, не є тільки місцевою (локальною) проблемою, оскільки перебіг захворювання передбачає участь багатьох функціональних систем організму. Отже вихідний стан цих систем, а також їхня перебудова в динаміці раньового процесу можуть мати значення для формування рубця [5-9].

Також слід зазначити, що раньовий процес – етапний процес, тому на кожному етапі можуть бути задіяні різні функціональні системи організму, що обумовлює різні умови для забезпечення якості рубцювання.

Мета дослідження: встановити взаємозв'язок особливостей структурних характеристик гострого періоду раньового процесу і системних змін метаболізму при механічній травмі піднебіння у щурів.

Матеріали та методи досліджень. Матеріалами роботи слугували дані, отримані при дослідженні 51 білого щура лінії Вістар аутобредного розведення масою тіла 180-200 г. Робота з тваринами та умови їхнього утримання здійснювали відповідно вимогам Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, які використовуються для наукових досліджень» та наказу МОН, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р.

Згідно з завданнями роботи тварин ранжували на 2 групи.

I група – 15 щурів, які утримувались в умовах віварію, але ніяким впливом не піддавались (контроль).

II група – 36 щурів, яким під ефірним наркозом травмували слизову твердого піднебіння. Травма твердого піднебіння здійснювалась тупим отсепаруванням слизової розміром 0,5-0,7 см².

Щурів виводили з експерименту на 3 день після травм декапітацією під ефірним наркозом. Під час виведення з досліду у тварин забирали 5 мл крові для проведення біохімічних і лабораторних досліджень. Також вилучали частину верхньої щелепи з області травми.

Матеріал верхньої щелепи фіксували 24 години в 4% розчині параформальдегіду, промивали водою водою і декальценували 5% розчином азотної кислоти. Після декальцинації матеріал промивали водою і обробляли 48 годин в 2% розчині алюкалієвих квасців.

Потім матеріал зневоднювали спиртами і заливали в целоїдин за загально прийнятою методикою. З отриманих блоків виготовляли мікротомні зрізи 7-9 мкм завтовшки, які фарбували гематоксилін-екзином і піддавали мікроскопічному дослідженню. Оцінювали структурні зміни тканин твердого піднебіння в зоні травми.

Біохімічними методами досліджували у плазмі крові фібринолітичну активність, вміст плазміну, плазміногену, малонового діальдегіду, креатиніну та активність каталази.

Результати біохімічних досліджень піддавали статистичній обробці з використанням коефіцієнта Стьюдента і зводили в таблиці.

Результати досліджень та їхнє обговорення. Комплексне морфологічне дослідження зони травмування твердого піднебіння визначало таке.

У гострому періоді мікроскопічно слизова зони травми набрякло виступає в порожнину рота, пальпаторно болюча, рухома. Поверхня її напружена, блідочервоного кольору, волога.

При гістологічному дослідженні в губчастій кістці внутрішньої частини твердого піднебіння її зовнішня пластина щільна, темно еозинофільна з поодинокими фіброзними волокнами, ядра остеочитів темні (рис.1). Надкісниця дещо потовщена за рахунок набряку цитоплазми її клітин. Ядра дрібні, округлі, темні, зустрічаються ділянки, де клітини надкісниці формують «напливи». В губчастій частині багато чисельні балки формують комірчини, в яких визначаються лімфоїдні елементи та еритроцити. Між кісткою і власною пластиною слизової – шар еозинофільної гомогенної речовини з лімфоїдними елементами і еритроцитами. Судини, які спостерігаються, підвищеного кровонаповнення. Фіброзні пучки власної пластини набрякло розпорошені, частина укорочена, потовщена (рис.2).

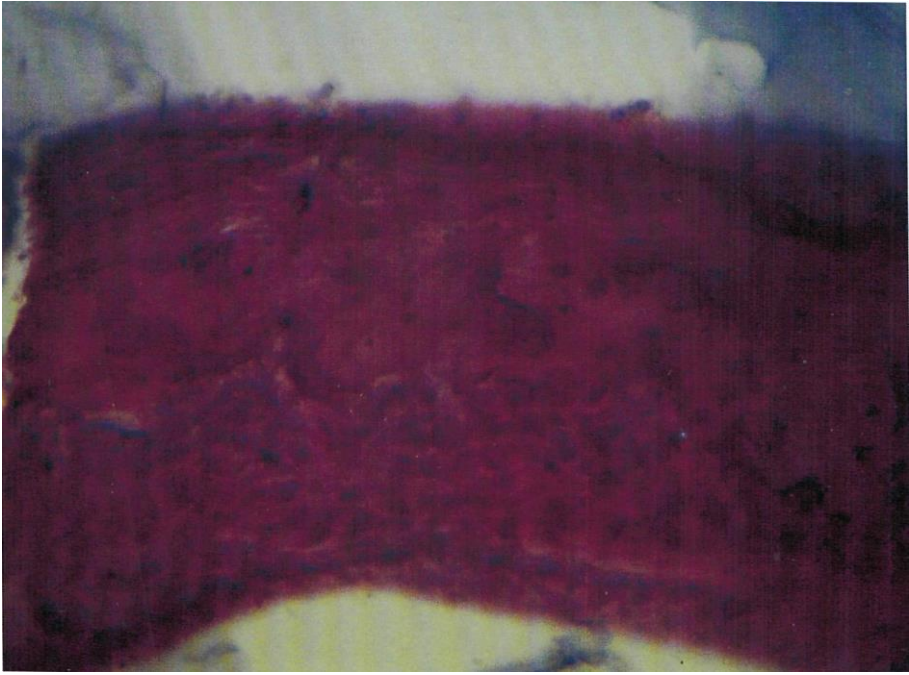


Рис. 1 Верхня щелепа щура з травмою піднебіння. Зовнішня пластина кістки на 3 добу раньового процесу. Багаточисельні остеоцити з темними ядрами, поодинокі фіброзні волокна. Фарб.: гематоксилін – еозин. Зб.: $\times 300$.

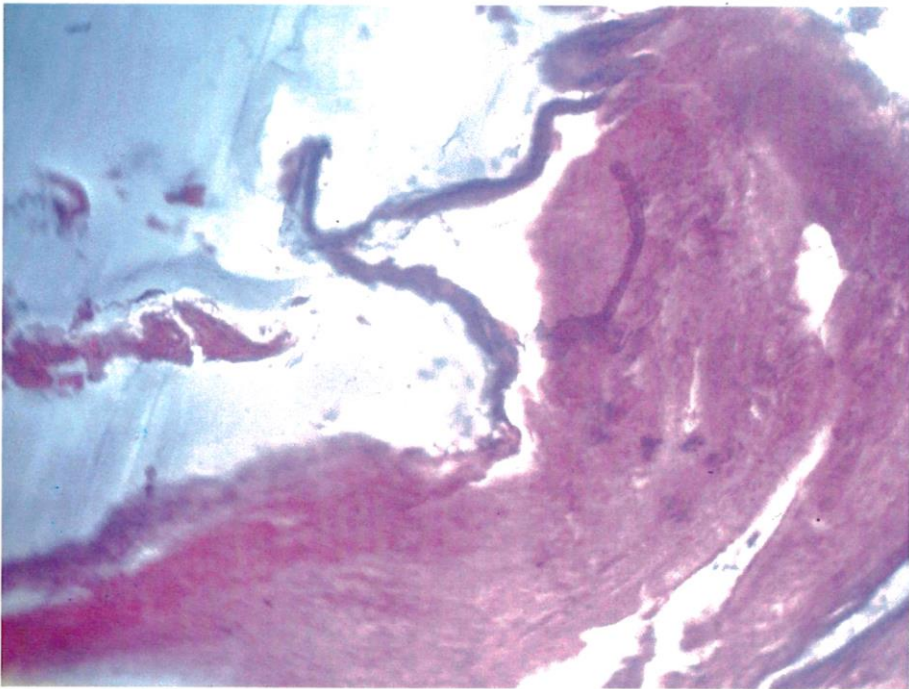


Рис. 2 Верхня щелепа щура з травмою піднебіння. 3 доба експерименту. Фрагмент власної пластини слизової. Еозинофільна гомогенна речовина, фіброзні волокна, окремі лімфоїдні елементи, набряк. Фарб.: гематоксилін – еозин. Зб.: $\times 300$.

Сама пластина згладжена. В епітелії знижуються, або місцями зникають піпки. Базальний шар епітелію тонкий, ядра клітин невеликі, темно забарвлені. В проміжному шарі клітини розпорушені за рахунок набряку. Поверхневий шар на деяких ділянках відсутній.

Встановлено, що у гострому періоді розвитку раньового процесу в організмі щурів відбуваються системні порушення метаболізму. Особливу увагу звертає на себе значне зростання в плазмі крові малонового альдегіду, яке вказує, що одним з можливих механізмів системних реакцій в організмі при травмі можуть бути процеси, що виникають внаслідок розвитку оксидативного стресу.

Тому накопичення малонового діальдегіду є наслідком активації процесів вільнорадикальних реакцій, а також зменшення функціональних можливостей антиоксидантної системи, судячи по зниженню активності каталази. Одночасно виявлено зменшення активності фібринолітичної системи, що скоріше всього відбувається за рахунок падіння вмісту плазміногену, яке приводить до зниження вмісту плазміну. Ці зміни фібринолізу можуть бути результатом порушення синтезу плазміногену печінкою, яка реагує на раньовий процес. Ознаки можливого порушення печінки відбуваються на фоні нормального стану нирок, судячи по показнику вмісту креатиніну, який не відрізняється від контролю. Тобто можна вважати, що при нормальному стані нирок участь урокінази у порушенні фібринолізу малоймовірна. Можна допустити, що порушення метаболізму, у виникненні якого можливу участь приймає печінка, при раньовому процесі при травмі твердого піднебіння можуть бути наслідком системних проявів запалення при локальній локальній травмі піднебіння.

Вищенаведене свідчить про те, що при діагностиці та лікуванні травм твердого піднебіння слід враховувати і корегувати системні порушення метаболізму.

Таким чином, результати наших досліджень встановили, що перебіг раньового процесу у гострому періоді в зоні травмування твердого піднебіння супроводжується появою, накопиченням і збереженням міжуткової речовини в вогнищах запалення, змінених (скорочених та огрублених) фіброзних волокон, порушенням їхнього розташування, тобто формуються умови для утворення грубих рубців. Ці структурні зміни корелюють з суттєвими системними метаболічними змінами і зниженням фібринолітичної активності; зменшенням вмісту плазміну і плазміногену; посиленням перекисного окислення ліпідів (табл. 1).

Таблиця 1 - Динаміка деяких показників системного метаболізму у щурів у гострий період травми твердого піднебіння

Показники/Групи	Контроль	3 доба травми
МДА, ммоль/кг	6,32 ± 0,24	9,46 ± 0,54
Каталаза, ум. од.	65,17 ± 1,98	45,62 ± 3,47
Фібринолітична активність, %%	100 ± 18	75,54 ± 10,4
Плазмін, %%	100 ± 12	24,49 ± 3,9
Плазміноген, %%	100 ± 18	16,67 ± 0,59
Креатинін, ммоль/л	47,8 ± 0,63	50,23 ± 6,1

Можливо, що виявлені зміни метаболізму вочевидь пов'язані з дизрегуляторною патологією у зв'язку з тим, що при травмуванні виникають умови не тільки для формування патологічних структурних елементів, але запалення супроводжується рядом системних порушень. Можливо вважати, що перебудови метаболізму при травмі – є важливим патогенетичним чинником, корегування якого треба здійснювати від самого початку раньового процесу для попередження утворення патологічних рубців.

Література/ References:

1. Lindholm C., Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency: Int Wound J. 2016 Jul; 13 Suppl 2 (Suppl 2): 5-15. doi:

10.1111/iwj.12623.

2. Бабаева А. Г. Регенерация: факты и перспективы. Москва: Изд-во РАМН. – 2009 – 336 с. [*Babaeva A. G. Regeneration: facts and prospects. Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2009 – 336 p.*]

3. Белоусов А. Е. Рубцы как глобальная проблема пластической хирургии. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической медицины.* – 2004. – №4. – С. 41-43 [*Belousov A. E. Scars as a global problem of plastic surgery. Annals of plastic, reconstructive and aesthetic medicine. - 2004. - No. 4. - S. 41-43.*]

4. Sharobaro V.I., Romanets O.P., Grechishnikov M.I., Baeva A.A. Optimization of treatment and prevention of scars. *Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2015; (9): 85-90. doi: 10.17116/hirurgiya2015985-90. (In Russ).

5. Панов Б. В. Причины развития инфекционных осложнений после косметических оперативных вмешательств на лице и подходы к их профилактике. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической медицины.* – 2001. - № 3. – С. 18 –20. [*Panov BV Causes of development of infectious complications after cosmetic surgery on the face and approaches to their prevention. Annals of plastic, reconstructive and aesthetic medicine. - 2001. - No. 3. - S. 18-20*]

6. Su L., Zheng J., Wang Y., Hu D. Emerging progress on the mechanism and technology in wound repair. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019; 117,109191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109191>.

7. Bordoni B., Zanier E., Skin, fascias and scars: symptoms and systemic connections. *J Multidiscip Health.* 2013 Dec 28;7:11-24. doi: 10.2147/JMDH.S52870.

8. Al-Attar A., Mess S., Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Jan; 117(1):286-300. doi: 10.1097/01.prs.0000195073.73580.46.

9. Nebogatov S.S., Chulak L.D., Shuturminsky V.G., Chulak O.L., Tatarina O.V., Badiuk N. S. Dental aesthetic inlay core – practical evaluation / *PharmacologyOnLine; Archives* - 2021 - Vol. 2 – 742-752.

Робота надійшла в редакцію 15.11.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

В. І. Савицький

РОЛЬ ГОСТРОФАЗОВИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ В ІМУНОПАТОГЕНЕЗІ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ ТА ЗА УМОВ ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса

Савицький Володимир Іванович - <https://orcid.org/0000-0002-4261-3759>

Summary. Savytskyi V. I. **THE ROLE OF ACUTE PHASE MARKERS OF INFLAMMATION IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND THE CONDITIONS OF ITS CORRECTION.** – *Odessa National Medical University, Odessa. e-mail: prof.s.i.v@ukr.net*. Inflammatory markers may act as a predictor of future vascular complications in patients with antiphospholipid syndrome (APS). To date, the pathogenetic role of acute-phase indicators in this disease has not been sufficiently studied. **The goal** is to study changes in acute-phase indicators of inflammation and their involvement in the mechanism of APS development. **Research materials and methods.** The research was conducted on 100 outbred male rats weighing 180-220 g, grown in the nursery of Odessa National Medical University, which were divided into 5 groups (20 animals each): 1st group – intact animals; 2nd group – rats that were modeled by APS; The 3rd group - animals that, against the background of simulated pathology, received correction by intraperitoneal injection of human immunoglobulin in a dose and intragastric injection of L-arginine solution; 4th group - animals that, against the background of simulated pathology, received warfarin intragastrically and human immunoglobulin intraperitoneally; The 5th group - animals that, against the background of simulated pathology, received correction with warfarin, intraperitoneal injection of human immunoglobulin and intragastric injection of L-arginine solution. The study of acute phase indicators included the study of the level of CRP, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), tissue growth factor 1 β 2 (TGF-1 β 2), which is conducted according to generally accepted methods. **Research results.** In animals with simulated APS, there was a probable increase in the level of CRP by 3.7 times ($p < 0.05$), IL-6 by 3.1 times ($p < 0.05$), TNF- α – by 4.0 times ($p < 0.05$), TGF- β -1 – 2.9 times ($p < 0.05$) relative to the intact group of animals. Hyperproduction of different classes of AFA is associated with increased levels of markers of the inflammatory process and increased severity of organ damage. In experimental group No. 5, the use of complex correction of warfarin, human immunoglobulin, and L-arginine solution was the most effective compared to groups No. 3 and No. 4. **Conclusions.** The complex use of warfarin, human immunoglobulin and L-arginine solution is effective in the therapy of APS due to the pathogenetic effect on the pro-inflammatory link of the disease development.

Key words: antiphospholipid syndrome, pathogenesis, inflammation, correction.

Реферет. Савицький В. І. **РОЛЬ ГОСТРОФАЗОВИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ В ІМУНОПАТОГЕНЕЗІ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ ТА ЗА УМОВ ЙОГО КОРЕКЦІЇ.** Маркери запалення можуть виступати у ролі предиктора майбутніх судинних ускладнень у пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом (АФС). На сьогодні патогенетична роль гострофазових показників при даному захворюванні вивчена недостатньо. **Мета** – вивчення змін гострофазових показників запалення та їх участь в механізмі розвитку АФС. **Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведені на 100 безпородних щура-самцях масою 180-220 г, вирощених у розпліднику Одеського національного медичного університету, які були розподілені на 5 груп (по 20 тварин в кожній):

1-а група – інтактні тварини; 2-а група – щури, яким моделювали АФС; 3-я група – тварини, які на тлі змодельованої патології отримували корекцію введенням внутрішньочеревинно імунглобулін людини дозою та внутрішньошлунковим введенням розчину L-аргініну; 4-а група – тварини, які на тлі змодельованої патології отримували внутрішньошлунково варфарин та внутрішньочеревинно імунглобулін людини; 5-а група – тварини, які на тлі змодельованої патології отримували корекцію варфарином, введенням внутрішньочеревинно імунглобулін людини та внутрішньошлунковим введенням розчину L-аргініну. Дослідження гострофазових показників включало вивчення рівня СРБ, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), тканинного фактору росту β 2 (ТФР- β 2), яке проводили за загальноприйнятими методами. **Результати дослідження.** У тварин зі змодельованим АФС відмічалось вірогідне зростання рівня СРБ в 3,7 разів ($p < 0,05$), ІЛ-6 в 3,1 рази ($p < 0,05$), ФНП- α – в 4,0 рази ($p < 0,05$), ТФР- β -1 – в 2,9 рази ($p < 0,05$) відносно інтактної групи тварин. Гіперпродукція різного класу АФА асоціюється із підвищенням рівнів маркерів запального процесу та зростанням тяжкості органних уражень. У експериментальній групі № 5 застосування комплексної корекції варфарину, імунглобуліну людини та розчину L-аргініну було найбільш ефективним порівняно із групою № 3 та № 4. **Висновки.** Комплекс незастосування варфарину, імунглобуліну людини та розчину L-аргініну є ефективним в терапії АФС за рахунок патогенетичного впливу на прозапальну ланку розвитку захворювання.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, патогенез, запалення, корекція.

Вступ. Відповідно сучасним дослідженням основним пусковим фактором розвитку атеросклерозу є запальний процес, первинно локалізований у судинній стінці. Локальне запалення в інтимі судин, яке виникає у відповідь на пошкодження ендотелію різноманітними факторами, призводить до генералізації цілого каскаду запальних реакцій, результатом яких є системний запальний процес в організмі. Вважається, що маркери запалення можуть виступати у ролі предиктора майбутніх судинних ускладнень у пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом (АФС). Однак патогенетичні механізми участі С-реактивного білка (СРБ) та інших маркерів запалення в розвитку АФС до кінця не вивчені. Є повідомлення про тісний взаємозв'язок між антифосфоліпідними антитілами (АФА) і підвищеними маркерами запального процесу у пацієнтів із АФС, причому саме АФА стимулюють синтез прозапальних цитокінів. У літературі наявні повідомлення, що підвищений рівень СРБ є незалежним предиктором інсульту і транзиторної ішемічної атаки АФА-позитивних пацієнтів із неврологічною патологією. Водночас деякі автори не підтверджують взаємозв'язків між запальним процесом та розвитком судинних ускладнень у цих хворих [0]. Тому дослідження патогенетичних особливостей маркерів запалення в розвитку АФС є особливо актуальним. Крім цього зниження рівня СРБ при застосуванні методів корекції є першочерговим завданням корекції АФС.

Мета роботи: вивчити зміни гострофазових показників запалення та їх участь в механізмі розвитку АФС.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведені на 100 безпородних щурах-самцях масою 180-220 г, вирощених у розпліднику Одеського національного медичного університету, які були розподілені на 5 груп: 1-а група – інтактні тварини, які знаходились на стандартному раціоні віварію та отримували фізіологічний розчин об'ємом 1 мл ($n=20$); 2-а група – щури, яким моделювали АФС ($n=20$); 3-я група – тварини, які на тлі змодельованої патології отримували корекцію введенням внутрішньочеревинно імунглобулін людини дозою 0,5 г/кг ваги та внутрішньошлунковим введенням розчину L-аргініну на 0,9 % розчині натрія хлориду дозою 500 мг/кг ($n=20$); 4-а група – тварини, які на тлі змодельованої патології отримували внутрішньошлунково варфарин дозою 10 мг/кг маси тіла щура та внутрішньочеревинно імунглобулін людини дозою 0,5 г/кг ваги ($n=20$); 5-а група – тварини, які на тлі змодельованої патології отримували корекцію варфарином (внутрішньошлунково дозою 10 мг/кг), введенням внутрішньочеревинно імунглобулін людини дозою 0,5 г/кг ваги та внутрішньошлунковим введенням розчину L-аргініну на 0,9 % розчині натрія хлориду дозою 500 мг/кг ($n=20$).

Антифосфоліпідний синдром моделювали шляхом підшкірного введення кардіоліпінового антигену («Sigma», США) сумарною дозою 0,2-0,4 мг на одного щура через день протягом трьох тижнів. Дослідження тривало 8 тижнів, протягом яких тварини були під наглядом та/або лікуванням [19,0, 19, 21, 22].

Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [17].

Дослідження гострофазових показників включало вивчення рівня СРБ, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), тканинного фактору росту $1\beta 2$ (ТФР- $1\beta 2$), яке проводили згідно інструкціям до наборів реагентів [9].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$ [15].

Результати та їх обговорення. Встановлено, що у тварин зі змодельованим АФС, рівень СРБ вірогідно зростав в 3,7 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами. У тварин, які отримували терапію за схемою № 3, даний гострофазовий маркер вірогідно перевищував дані інтактних щурів – в 2,9 разів ($p < 0,05$) та вірогідно нижчим в 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно тварин зі змодельованим АФС (Рис. 1).

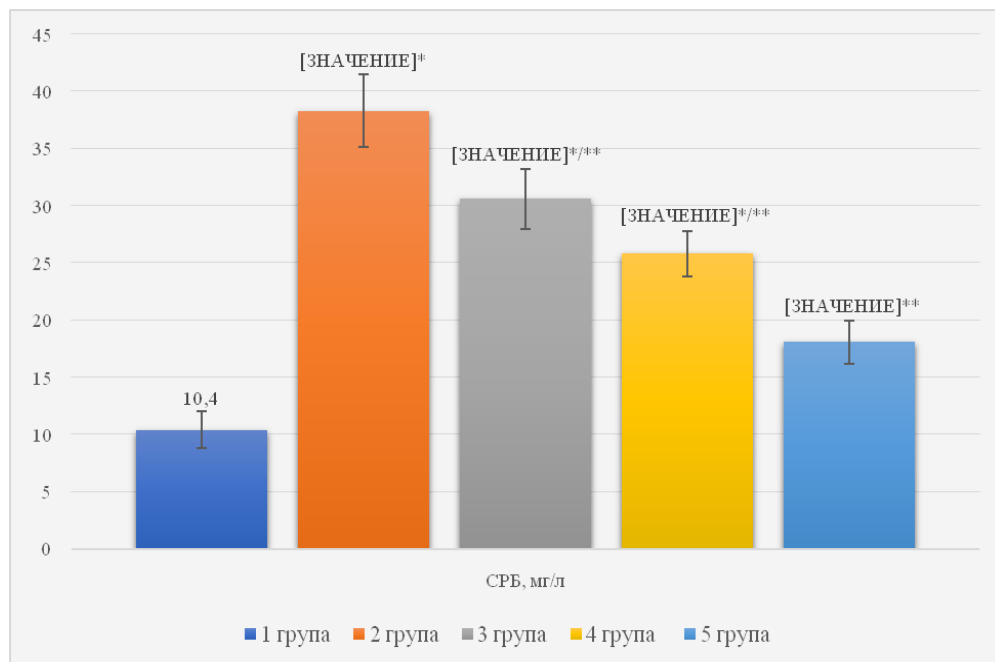


Рис. 1. Концентрація С-реактивного білка у сироватці крові експериментальних щурів зі змодельованим антифосфоліпідним синдромом та при його корекції

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
2. ** – $p < 0,05$ порівняно з даними, групи тварин зі змодельованим АФС;
3. n – кількість експериментальних тварин.

У щурів групи № 5 рівень СРБ вірогідно знижувалася в 2,1 рази ($p < 0,05$) порівняно із тваринами з АФС та практично досягав рівня фізіологічного діапазону. Також встановлено, що у даній експериментальній групі, введення комплексної корекції було найбільш ефективним порівняно із групою № 3 та № 4.

Рівень СРБ в сироватці крові є найбільш чутливим показником інтенсивності запального процесу та супутнього пошкодження тканин. СРБ – не лише маркер запального процесу при атеросклерозі, але і сам є активним фактором атеротромбозу. Взаємодія СРБ та клітин ендотелію призводить до зниження eNOS, синтезу простагліцину, підвищення продукції інгібітору активатора плазміногену 1 типу, ендотеліну-1, ІЛ-6, деяких молекул клітинної адгезії, які провокують міграцію макрофагів в субендотеліальний шар. Проатерогенна дія СРБ на гладком'язові клітини проявляється прискоренням їх проліферації, посиленням експресії ангіотензину 1 типу, підвищенням рівня індукційної NO-синтази. Макрофаги під впливом СРБ більш активно продукують вільні радикали, цитокіни, тканинний фактор тощо [0].

Оскільки тривалий запальний процес, характерний для аутоімунних захворювань, в тому числі і при АФС, супроводжується зростанням продукції медіаторів запалення, нами було проведено поглиблене вивчення змін балансу цитокінів в патогенезі АФС [0].

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення змін цитокінів у крові експериментальних щурів зі змодельованим АФС та при його корекції. Результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Рівень цитокінів у крові експериментальних щурів зі змодельованим антифосфоліпідним синдромом та при його корекції ($M \pm m$)

Показник	Експериментальні групи тварин				
	1-а група	2-а група	3-я група	4-а група	5-а група
ІЛ-6, пг/мл	6,53±0,38	20,5±1,6*	16,4±1,3*/**	14,3±1,0*/**	8,02±0,31**
ФНП-α, пг/мл	4,8±0,36	19,1±0,82*	16,8±0,75*	12,6±0,64*/**	7,1±0,43*/**
ТФР-β-1, пг/мл	25,8±3,2	74,3±6,7*	66,8±5,2*	48,4±4,3*/**	30,6±3,3**

Примітки:

- * – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- ** – $p < 0,05$ порівняно з даними, групи тварин зі змодельованим АФС;
- n – кількість експериментальних тварин.

У тварин зі змодельованим АФС відмічалася вірогідне зростання рівня ІЛ-6 в 3,1 рази ($p < 0,05$), ФНП-α – в 4,0 рази ($p < 0,05$), ТФР-β-1 – в 2,9 рази ($p < 0,05$) відносно інтактною групи тварин.

У групі тварин № 3 спостерігалася вірогідне підвищення також всіх маркерів відносно як групи інтактного контролю, однак ці показники були дещо не вірогідно нижчими за дані тварин з експериментальним АФС: зокрема, рівень ІЛ-6 зростав в 2,5 разів ($p < 0,05$) та 1,3 рази ($p < 0,05$); рівень ФНП-α – в 3,5 разів ($p < 0,05$) та в 1,1 рази; концентрація ТФР-β-1 – в 2,6 рази ($p < 0,05$) та 1,1 рази відповідно.

Враховуючи відсутність вірогідної різниці між показниками в групі № 3 та щурами із групи контрольної патології щодо рівнів ФНП-α та ТФР-β-1 можна стверджувати, що дана схема корекції практично не впливає на дану патогенетичну ланку АФС.

У тварин експериментальної групи № 4 рівень ІЛ-6 був вірогідно вищим в 2,2 рази ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами та нижчим в 1,4 рази ($p < 0,05$) відносно даних щурів зі змодельованим АФС. Рівень ФНП-α та ТФР-β-1 в даній експериментальній групі тварин мав аналогічну тенденцію: зокрема, концентрація ФНП-α підвищувалася в 2,6 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами та нижчим в 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно щурів з експериментальним АФС. Показник ТФР-β-1 зростав в 1,9 разів ($p < 0,05$) відносно інтактних тварин та знижувався в 1,5 разів ($p < 0,05$) порівняно із групою контрольної патології. Одержані дані вказують на те, що застосування корекції за схемою № 4, впливає на гострофазові показники та відмічається тенденція до врівноваження даних маркерів запального процесу. Однак, враховуючи вірогідність одержаних результатів стверджувати про високу ефективність даної корекції неможливо.

У щурів групи № 5 відзначали достовірні відмінності порівняно із групою контрольної патології: зниження рівня ІЛ-6 в 2,6 разів ($p < 0,05$), концентрації ФНП- α – в 2,7 разів ($p < 0,05$), ТФР- β -1 – в 2,4 рази ($p < 0,05$). Вірогідних відмінностей між показниками групи № 5 та інтактними тваринами не встановлено, що вказує на високу ефективність корекції за даною схемою.

ІЛ-6 – поліпептид, що проявляє високу біологічну активність не тільки по відношенню до β -клітин, але й до цілого ряду інших тканин та клітин. ІЛ-6 є ключовим активатором відповіді гострої фази – тобто він регулює синтез СРБ у гепатоцитах та опосередковано може активувати систему комплементу та інтенсивно продукується при посиленій продукції тромбіну, СРБ, ІЛ-1, ФНП- α , а також як відповідь на механічне ушкодження, гіпоксію, ОС та тепловий шок. ІЛ-6 також стимулює реакції гемопоезу та проліферацію Т-лімфоцитів. Дуже вагома роль ІЛ-6 у кардіоваскулярній патології, у якій він разом із СРБ має велике значення, як діагностичний показник при атеросклерозі та серцево-судинних захворюваннях. За даними деяких авторів ІЛ-6 є більш яскравим предиктором, аніж СРБ, при кардіоваскулярних ускладненнях. Підвищення його концентрації є не тільки маркером атеросклерозу, але й фактором ризику його розвитку системного червоного вовчак [0, 1, 2].

На сьогодні відомі наукові праці щодо дослідження рівня ІЛ-6 у пацієнтів з АФС, однак за умов експериментальних досліджень результати відсутні.

Відомо, що ФНП- α – є ключовим цитокином імунної системи, в нормі, виконує гомеостатичну функцію та регулює більшість біологічних процесів, включаючи проліферацію, диференціацію, апоптоз різних клітин, формування структури різних органів і систем. В результаті зв'язування ФНП- α із специфічними мембранними рецепторами, запускають сигнальні каскади, які призводять до активації синтезу простагландинів та інших медіаторів запалення, а також викликають запрограмовану загибель клітин. Окрім цього значне підвищення рівня ФНП- α у вогнищі запалення підсилює прогресування аутоімунних реакцій [4, 5, 6, 7, 9].

В механізмах оклозії судин при АФС обговорюється роль атеросклерозу, а також участь АФА в атеротромбозі. Викликаючи активацію ендотеліальних клітин та моноцитів (джерела прозапальних цитокинів – ФНП- α , ІЛ-1 та ІЛ-6), АФА можуть викликати розвиток запального каскаду на гемодинамічно вразливих ділянках артерій, тим самим індукуючи початковий етап атеросклеротичного процесу [10, 0, 0]. Незважаючи на відсутність ознак запалення при АФС, в сироватці крові нами встановлено підвищення рівнів гострофазових показників – СРБ, ФНП- α та ІЛ-6.

ТФР- β -1 – мультипотентний цитокін, який є важливим модулятором клітинного росту, проліферації і диференціації, а також запалення, позаклітинного матричного депонування і апоптозу. ТФР- β -1 – маркер, який також опосередковано може свідчити про порушення скелетно-м'язового апарату і тим самим призводити до розвитку яскраво вираженої клінічної маніфестації АФС [14].

Можливість асоціативних взаємозв'язків між синтезом АФА та активацією системного запального процесу підтверджують дані багатьох дослідників. Вважається, що СРБ може слугувати предиктором персистенції АФА [0], а також виступати у ролі предиктора майбутніх судинних ускладнень у пацієнтів з АФС. Гіперпродукцію маркерів запалення при АФС підтверджують також A.Farzaneh-Far та спів., які показали, що у пацієнтів із АФС, а також носіїв АФА рівень ФНП- α та його розчинних рецепторів значно вищий порівняно з концентрацією цих маркерів у здорових осіб [20].

Враховуючи одержані експериментальним шляхом результати, можна стверджувати, що несприятлива дія системного запального процесу при АФС реалізується як за рахунок ініціювання та акселерації атеротромбозу в судинах, так і за рахунок прямого негативного впливу медіаторів запалення на ендотелій судин.

Висновки. У тварин зі змодельованим АФС відмічалось вірогідне зростання рівня СРБ в 3,7 разів ($p < 0,05$), ІЛ-6 в 3,1 рази ($p < 0,05$), ФНП- α – в 4,0 рази ($p < 0,05$), ТФР- β -1 – в 2,9 рази ($p < 0,05$) відносно інтактної групи тварин. Гіперпродукція різного класу АФА асоціюється із підвищенням рівнів маркерів запального процесу та зростанням тяжкості органних уражень. У експериментальній групі № 5 застосування комплексної корекції

варфарину, імуноглобуліну людини та розчину L-аргініну було найбільш ефективним порівняно із групою № 3 та № 4.

Література/ References:

1. Antiphospholipid syndrome: a case report with an unusual wide spectrum of clinical manifestations / C. Mazzocchi, D. Comitangelo, A. D'introno et al. *Autoimmunity Highlights*. 2019. Vol. 10. e9.

1. Arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome (APS): clinical approach and treatment / C. Cheng, G. Y. Cheng, G. Denas, V. Pengo. *Blood reviews*. 2021. Vol. 48. e100788.

2. Becarevic M. B., Nikolic B. S., Ignjatovic S. D. Adiponectin: a therapeutic target in the antiphospholipid syndrome? *Rheumatology international*. 2019. Vol. 39 (9). P. 1519–1525.

3. Брындына И. Г., Уракова М. А., Лебедева Н. В. Фосфолипиды эритроцитов, плазмы крови, сурфактанта и коагуляционная активность легких при экспериментальном антифосфолипидном синдроме. *Медицинская иммунология*. 2015. № 5 (17). С. 122. [Bryndina I. G., Urakova M. A., Lebedeva N. V. Phospholipids of erythrocytes, blood plasma, surfactant and coagulation activity of the lungs in experimental antiphospholipid syndrome. *Medical immunology*. 2015. No. 5 (17). S. 122.]

4. Cervera R., Rodriguez-Pinto I., Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2018. Vol. 92. P. 1–11.

5. Chighizola C. B., Raimondo M. G., Meroni P. L. Management of thrombotic antiphospholipid syndrome. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2018. Vol. 44 (5). P. 419–426.

6. Clinical and immunological features of antiphospholipid syndrome in the elderly: a retrospective national multicentre study / F. Grimaud, C. Yelnik, M. Pineton de Chambrun et al. *Rheumatology*. 2019. Vol. 58 (6). P. 1006–1010.

7. Clinical and therapeutic value of the adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score in primary obstetric antiphospholipid syndrome / S. Udry, S. M. Perez, C. Belizna et al. *Lupus*. 2022. Vol. 31 (3). P. 354–362.

8. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь та ін.; під ред. Б. Д. Луцика. – 2-е вид. К.: Медицина, 2018. 288 с. [Clinical laboratory diagnostics: a study guide / B. D. Lutsik, L. E. Lapovets, G. B. Lebed, etc.; under the editorship B. D. Lutsyk. - 2nd edition. K.: Medicine, 2018. 288 p.]

9. Comparison of non-criteria antiphospholipid syndrome with definite antiphospholipid syndrome: A systematic review / G. Pires da Rosa, E. Ferreira, B. Sousa-Pinto et al. *Frontiers Immunol*. 2022. Vol. 13. 967178.

10. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: a narrative review / L. Bertoletti, Y. Benhamou, Y. Bejot et al. *Blood reviews*. 2018. Vol. 32 (4). P. 272–279.

12. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: a real life case series / J. F. Betancur, F. Bonilla-Abadia, A. A. Hormaza et al. *Lupus*. 2016. Vol. 25 (6). P. 658–662.

13. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: systematic review and meta-analysis / N. Koval, M. Alves, R. Placido et al. *RMD open*. 2021. Vol. 7 (2). e001678.

14. Galli M. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Auto Immun Highlights*. 2013. Vol. 5. P. 1–7.

15. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с. [Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistical methods in medical and biological investigations with using Excel. - K.: MORION, 2000. 320 p.]

16. Radway-Bright E. L., Inane M., Isenberg D. A. Animal models of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 1999. Vol. 38. P. 591–601.

17. Резніков О. Г., Соловйов А. І., Стефанов О. В. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. *Вісник фармакології і фармації*. 2006. № 7. С. 47–61. [Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V.

Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. Vol. 7. P. 47–61.]

18. Twito O., Reshef T., Ellis M.H.C-reactive protein level as a predictor of transient vs sustained anticardiolipin antibody positivity. *Eur. J. Haematol.* 2006. Vol. 76. P. 206–209.

19. Уракова М. А., Брындина И. Г. Метаболическая активность и водный баланс легких при моделировании аутоиммунной патологии у крыс. *Вестник ТвГУ. Биология и экология.* 2013. № 29. С. 272–276. [*Urakova M. A., Bryndina I. G. Metabolic activity and water balance of the lungs in modeling autoimmune pathology in rats. Bulletin of TVGU. Biology and ecology.* 2013. No. 29. P. 272–276.]

20. Zepf F. D., Stewart R. M. Inflammation, immunity and suicidality: a potential role for autoantibodies against neurotransmitters and antiphospholipid syndrome? *Acta psychiatrica Scandinavica.* 2016. Vol. 133 (3). P. 249–250.

21. Yakymenko O. O., Savytskyi V. I., Klochko V. V., Savytskyi I. V., Mykhailiuk M. M., Gerasymenko T. V., Badiuk N. S. Dynamics of markers of endothelial dysfunction in experimental antiphospholipid syndrome / *PharmacologyOnline*; Archives - 2021 - vol.1 – 74-81.

22. Yakymenko O. O., Savytskyi V. I., Klochko V. V., Savytskyi I. V., Badiuk N.S. Changes in vasoconstrictor-vasodilation potential of vessels in experimental antiphospholipid syndrome / *PharmacologyOnline*; Archives - 2021 - vol. 2 – 819-826

Робота надійшла в редакцію 15.10.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.65-036.12: 616.97: 615.272

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569985>

О. А. Каштелян, І. В. Савицький

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАТНИЙ БАЛАНС В ПЕРЕДМІХУРОВІЙ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», м. Київ

Authors information:

Каштелян Олег Аркадійович – <https://orcid.org/0000-0001-9922-4554>

Савицький Іван Володимирович – <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

Summary. Kashtelyan O. A., Savytskyi I. V. **PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN THE PROSTATE GLAND OF RATS UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CHRONIC PROSTATITIS.** –*International Academy of Ecology and Medicine, Kyiv; e-mail: prof.s.i.v@ukr.net.* In recent years, in the pathogenesis of many diseases, great importance is attached to oxidative stress and the imbalance of antioxidant defense processes. **The goal** is to study the changes in parameters characterizing the system of antioxidant protection and lipid peroxidation in rats under conditions of experimental chronic prostatitis. **Research materials and methods.** The research was conducted on 30 white sexually mature male rats, which were divided into 2 groups: 1 group – intact animals, 2 group – rats with experimental chronic prostatitis, the model of which was based on a single rectal injection of a mixture of dimexide and turpentine. The study of indicators characterizing antioxidant protection and lipid peroxidation was carried out according to generally accepted methods.

Research results. When studying the level of diene conjugates, it was established that on the 21st day of observation, their level probably increased 1.4 times ($p < 0.05$) relative to the similar indicator in the intact group of animals, which indicates damage to the lipids of the membranes of the glandular particles of the prostate gland, since the above-mentioned compounds are intermediate and final products of lipid peroxidation. The development of chronic prostatitis was correlated with the depletion of antioxidant protection: on the 24th day, a decrease in the content of reduced glutathione was observed by 2.2 times ($p < 0.05$) and a probable increase in TBA-reactants by 2.0 times ($p < 0.05$) compared to with intact control animals. In rats with experimental chronic prostatitis, an increase in the level of malondialdehyde was observed 3.4 times ($p < 0.05$) relative to the similar indicator in the group of intact control animals, which indicated the activation of the free-radical oxidation system. The content of catalase in rats with chronic prostatitis decreased by 1.4 times ($p < 0.05$), and the level of superoxide dismutase – by 1.5 times ($p < 0.05$) compared to the group of intact animals. **Conclusions.** The obtained results demonstrate systemic activation of lipid peroxidation processes in rats with experimental chronic prostatitis.

Key words: chronic prostatitis, antioxidant protection, lipid peroxidation, free radical oxidation.

Реферат. Каштелян О. А., Савицький І. В. **ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАТНИЙ БАЛАНС В ПЕРЕДМІХУРОВІЙ ЗАЛОЗІ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ.** В останні роки у патогенезі багатьох захворювань велике значення приділяється оксидативного стресу та дисбалансу процесів антиоксидантного захисту. **Мета** – вивчення змін показників, що характеризують систему антиоксидантного захисту та перекисного окиснення ліпідів у щурів за умов експериментального хронічного простатиту. **Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводили на 30 білих статевозрілих щурах-самцях, які були розподілені на 2 групи: 1 група – інтактні тварини, 2 група – щури із експериментальним хронічним простатитом, модель якого базувалася на одноразовому ректальному введенні суміші димексиду та скипидару. Дослідження показників, що характеризують антиоксидантний захист та перекисне окиснення ліпідів проводили за загальноприйнятими методиками. **Результати дослідження.** При вивченні рівня дієнових кон'югатів встановлено, що на 21-у добу спостереження їх рівень вірогідно підвищувався 1,4 раза ($p < 0,05$) відносно аналогічного показника у інтактної групи тварин, що свідчить про ушкодження ліпідів мембран залозистих частинок ПЗ, оскільки вищезазначені сполуки є проміжними та кінцевими продуктами перекисного окиснення ліпідів. Розвиток хронічного простатиту корелював із виснаженням антиоксидантного захисту: на 24-у добу спостерігалось зниження вмісту відновленого глутатіону в 2,2 раза ($p < 0,05$) та вірогідне підвищення ТБК-реактантів в 2,0 раза ($p < 0,05$) порівняно із тваринами інтактного контролю. У щурів із експериментальним хронічним простатитом спостерігалось підвищення рівня малонового діальдегідів 3,4 раза ($p < 0,05$) відносно аналогічного показника у групі тварин інтактного контролю, що вказувало на активацію системи вільно-радикального окиснення. Вміст каталази у щурів з хронічним простатитом знижувався в 1,4 раза ($p < 0,05$), а рівень супероксиддисмутази – в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою інтактних тварин. **Висновки.** Отримані результати демонструють системну активацію процесів перекисного окиснення ліпідів у щурів з експериментальним хронічним простатитом.

Ключові слова: хронічний простатит, антиоксидантний захист, перекисне окиснення ліпідів, вільно-радикальне окиснення.

Вступ. В останні роки у патогенезі багатьох захворювань велике значення приділяється оксидативного стресу (ОС) та дисбалансу процесів антиоксидантного захисту (АОЗ). Інтенсифікація утворення вільних радикалів, активних форм кисню, прооксидантів призводить до підвищення проникності та пошкодження клітинних мембран, пригнічення поділу та регенерації клітин, порушення внутрішньоклітинного метаболізму. Універсальність процесів ліпопероксидації дозволяє припустити важливість розвитку ОС як

патогенетичного чинника різних запальних процесів у передміхуровій залозі (ПЗ) [7, 9].

У багатьох клінічних та експериментальних дослідженнях встановлено тісний кореляційний зв'язок між рівнем ОС та виразністю запального процесу при хронічному простатиті (ХП). В патогенезі ХП важливе місце належить мембранопатологічним процесам, обумовленим порушенням перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та функціональної активності системи АОЗ. Однак дані щодо стану ПОЛ та АОЗ при ХП суперечливі [2, 7, 8].

Тому **метою нашого дослідження** було вивчення показників, що характеризують прооксидантно-антиоксидантний баланс у щурів з експериментальним ХП.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводили на 30 білих статевозрілих щурах-самцях:

1 група (n=6) – інтактні тварини (щури, які перебували на стандартному водному раціоні та харчуванні);

2 група (n=24) – щури із експериментальним ХП.

Для дослідження ХП у щурів використовували інформативну та просту у виконанні модель, яка базується на одноразовому ректальному введенні суміші димексиду та скипидару. Тварині вводили ректально 1 мл (0,75–1,25 мл) суміші 0,5 % скипидару та 5 % димексиду в об'ємному співвідношенні 1:4. В подальшому відтворювали гіпокінетичний стрес протягом 10 діб шляхом розміщення самців поодиноці у спеціальні клітини-пенали [3, 5].

Щурів виводили з експерименту на 1-удобу після закінчення моделювання ХП (на 12-у добу дослідження), на 7-у добу (на 18-у добу від початку всього дослідження), на 14-у (на 25-у добу від початку дослідження) та 21-у добу розвитку експериментального ХП (на 32-у добу від початку моделювання) [3, 5].

Аналіз АОЗ та системи ПОЛ проводили з використанням наступних показників: рівень дієних кон'югатів (ДК), ТБК-реактивів, які є кінцевим продуктом деградації ненасичених жирних кислот мембранних фосfolіпідів. Також досліджували концентрацію малонового диальдегіду (МДА), вміст каталази, СОД та відновленого глутатіону (ВГ) [4].

Первинними продуктами ПОЛ є гідроперекиси ліпідів, при утворенні яких в молекулі жирної кислоти формуються кон'юговані дієни. Ліпідні екстракти, які містять гідроперекиси поліненасичених жирних кислот з такими поєднаннями в своїй структурі, володіють поглинанням в УФ-ділянці спектру: для кон'югованих дієнів при $\lambda=232$ нм. Результат виражали в одиницях оптичної щільності на 1 мг ліпідів або 1 мл сироватки. Інтенсифікацію вільнорадикальних процесів у ПЗ оцінювали за вмістом у гомогенаті ТБК-реактивів, принцип методу якого ґрунтується на утворенні забарвлених комплексів, які екстрагуються бутанолом, при взаємодії продуктів ПОЛ з тіобарбітуровою кислотою [4].

Вміст ВГ визначали за методом, принцип якого оснований на реакції сульфгідрильних груп з реактивом Елмана. Розрахунок вмісту загального глутатіону проводили стандартною процедурою. Активність каталази досліджували за методом Гіріна С. В., принцип якого ґрунтується на зниженні вмісту перекису водню в інкубаційному середовищі, оскільки каталаза розщеплює перекис водню [4].

Концентрацію МДА визначали за ТБК-методом, принцип якого полягає в утворенні забарвленого комплексу при взаємодії МДА з тіобарбітуровою кислотою. Активність СОД визначали за реакцією відновлення нітротетразоліа синього за наявності феназину метасульфату [4].

При роботі з тваринами дотримувалися Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються за експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [10]

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$ [6].

Результати та їх обговорення. Підвищений рівень ДК поряд із збільшенням

вільнорадикальної активності є одним із факторів, що бере участь в механізмі мікроциркуляторних розладів на тлі розвитку ХП (рис. 1). При вивченні рівня ДК встановлено, що в першу добу спостереження їх рівень вірогідно підвищувався в 1,7 раза ($p < 0,05$), на 7-у добу – в 1,6 раза ($p < 0,05$), на 14-у добу – в 1,5 раза ($p < 0,05$), на 21-у добу – в 1,4 раза ($p < 0,05$) відносно аналогічного показника у інтактній групі тварин. Одержані результати свідчать про ушкодження ліпідів мембран залозистих частинок ПЗ, оскільки вищезазначені сполуки є проміжними та кінцевими продуктами ПОЛ [4, 9].



Рис. 1. Рівень дієнових кон'югатів у крові щурів з експериментальним хронічним простатитом (нмоль/г)

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно із групою інтактних тварин.

При дослідженні рівня ТБК-АП отримано наступні результати (рис. 2): у щурів із експериментальним ХП в першу добу спостерігалось його вірогідне підвищення в 1,7 раза ($p < 0,05$); на 7-у добу – в 1,8 раза ($p < 0,05$); на 14-у добу – в 1,8 раза ($p < 0,05$); на 21-у добу – в 2,0 раза ($p < 0,05$) порівняно із тваринами інтактного контролю.

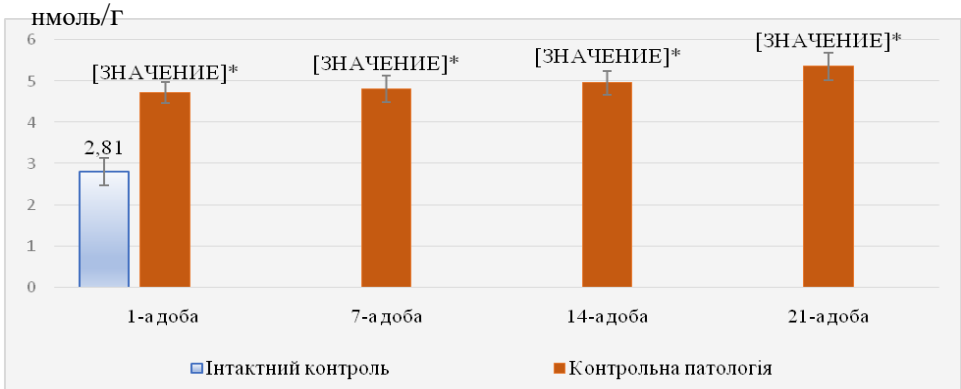


Рис. 2. Вміст ТБК-АП у тварин із експериментальним хронічним простатитом (нмоль/г)

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно із групою інтактних тварин.

Розвиток ХП корелював із виснаженням АОЗ: в першу добу спостерігалось зниження вмісту ВГ у 1,8 раза ($p < 0,05$); на 7-у добу – в 1,8 раза ($p < 0,05$); на 14-у добу – в 2,0 раза ($p < 0,05$); на 21-у добу – в 2,2 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою інтактних тварин (рис. 3).

У щурів із експериментальним ХП спостерігалось підвищення рівня МДА, що вказувало на активацію системи вільно-радикального окиснення (табл. 1). В першу добу у групі контрольної патології відмічалось підвищення вмісту МДА в 4,0 раза ($p < 0,05$); на 7-у

добу – в 3,8 раза ($p < 0,05$); на 14-у добу – в 3,6 раза ($p < 0,05$); на 21-у добу – в 3,4 раза ($p < 0,05$) відносно аналогічного показника у групі тварин інтактного контролю.

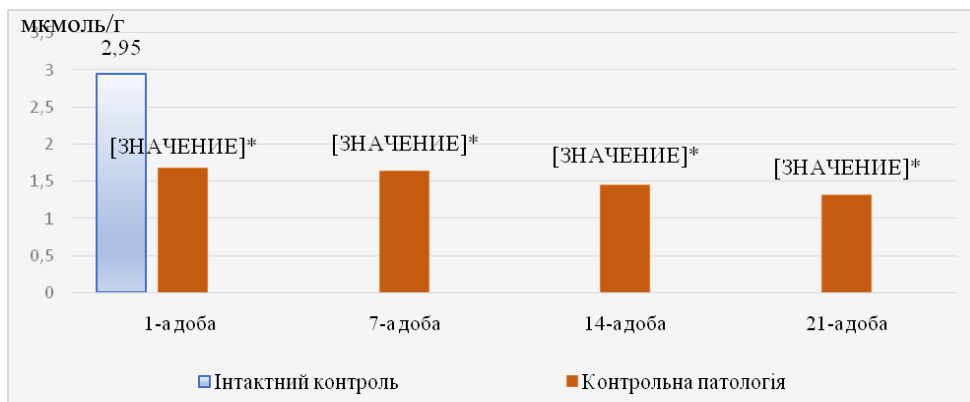


Рис. 3. Рівень відновленого глутатіону у щурів із експериментальним хронічним простатитом (мкмоль/г)

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно із групою інтактних тварин.

Таблиця 1

Показники системи ПОЛ при експериментальному хронічному простатиті у щурів ($X \pm Sx$, $n=6$)

Показник	Інтактні тварини	Контрольна патологія			
		1-а доба	7-а доба	14-а доба	21-а доба
МДА, мкмоль/л	4,4±0,31	17,6±1,1*	16,6±1,4*	15,9±1,2*	14,75±1,1*
Каталаза, ммоль/л	0,41±0,04	0,22±0,02*	0,26±0,03*	0,24±0,02*	0,29±0,01*
СОД, МО/мг	0,64±0,06	0,32±0,05*	0,33±0,04*	0,37±0,03*	0,44±0,06*

Примітки:

- * - $p < 0,05$ порівняно із групою інтактних тварин;
- n – кількість тварин у групі.

Вміст каталази у щурів з ХП в першу добу експерименту знижувався в 1,9 раза ($p < 0,05$); на 7-у добу – в 1,6 раза ($p < 0,05$); на 14-у добу – в 1,4 раза ($p < 0,05$); на 21-у добу – в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою інтактних тварин.

Рівень СОД у групі тварин з експериментальним ХП знижувався в першу добу в 2,0 раза ($p < 0,05$); на 7-у добу – в 1,9 раза ($p < 0,05$); на 14-у добу – в 1,7 раза ($p < 0,05$); на 21-у добу – в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою інтактних тварин.

Отже отримані результати демонструють системну активацію процесів ПОЛ у щурів з ХП. Посилення процесів ПОЛ супроводжується ослабленням АОЗ, що проявляється зниженням активності СОД, яка каталізує дисмутацію супероксидних аніон-радикалів та антиоксидантного бар'єру першої лінії захисту – каталази – це засвідчує значне послаблення захисту клітин простати при ХП від накопичення АФК [1, 8].

На ранніх етапах (1-а, 7-а доба) перебігу ХП інтенсифікація продуктів ПОЛ є незначною. По мірі прогресування захворювання активізація ПОЛ стає більш вагомою, що частково можна пояснити ослабленням функціонування антиоксидантних механізмів [8].

Активізація оксидативних механізмів у щурів з експериментальним ХП поряд із прямою токсичністю (деградація ДНК, запуск ланцюгової реакції ПОЛ), опосередковано впливає на велику кількість інших негативних процесів в організмі: пошкоджуються фібробласти, знижується активність місцевого захисту, стимулюється утворення тромбоксану, підвищується проникність епітелію і ендотелію, підсилюється секреція слизу та ін. Викликане окисним пошкодженням інгібування активності мембранних ферментів поглиблюється змінами фізико-хімічних властивостей ліпідного бішару. Такий механізм лежить в основі процесів ОС і є однією із ланок патогенезу ХП [7].

Висновки. При вивченні рівня ДК встановлено, що на 21-у добу спостереження їх рівень вірогідно підвищувався 1,4 раза ($p < 0,05$) відносно аналогічного показника у інтактної групи тварин, що свідчить про ушкодження ліпідів мембран залозистих частинок ПЗ, оскільки вищезазначені сполуки є проміжними та кінцевими продуктами ПОЛ. Розвиток ХП корелював із виснаженням АОЗ: на 24-у добу спостерігалось зниження вмісту ВГ в 2,2 раза ($p < 0,05$) та вірогідне підвищення ТБК-АП в 2,0 раза ($p < 0,05$) порівняно із тваринами інтактного контролю. У щурів із експериментальним ХП спостерігалось підвищення рівня МДАв 3,4 раза ($p < 0,05$) відносно аналогічного показника у групі тварин інтактного контролю, що вказувало на активацію системи вільно-радикального окиснення. Вміст каталази у щурів з ХП знижувався в 1,4 раза ($p < 0,05$), а рівень СОД – в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою інтактних тварин. Отримані результати демонструють системну активацію процесів ПОЛ у щурів з експериментальним ХП.

Література/ References:

1. Chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome-related and their impact on sexual functioning / B. Evans-Duran, D. A. Tripp, J. Campbell et al. *Canadian Urological Association Journal*. 2022. Vol. 16 (6). P. 222–227.
2. Chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: a literature review of NIH III Prostatitis / T. Farmer, J. Max, A. Milica et al. *Current Bladder Dysfunction Reports*. 2019. Vol. 14. P. 83–89.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. К. : Авіценна, 2001. 528 с. [*Doclinical investigation of medicines: metod. reccom. / by edition of member-cor. National Academy of Sciences of Ukraine, Acad. O. V. Stefanov. K.: Avicenna, 2001. 528 p.*]
4. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь та ін.; під ред. Б. Д. Луцика. – 2-е вид. К.: Медицина, 2018. 288 с. [*Clinical laboratory diagnostics: a study guide / B. D. Lutsik, L. E. Lapovets, G. B. Lebed, etc.; under the editorship B. D. Lutsyk. - 2nd edition. K.: Medicine, 2018. 288 p.*]
5. Experimental chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome increases anxiety-like behavior: the role of brain oxidative stress, serum corticosterone, and hippocampal parvalbumin-positive interneurons / N. Sutulovic, Z. Grubac, S. Suvakov et al. *Epilepsy research*. 2021. e6687493.
6. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с. [*Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistical methods in medical and biological investigations with using Excel. - K.: MORION, 2000. 320 p.*]
7. Oxidative stress – cause or consequence of male genital tract / T. Kullisaar, S. Turk, M. Punab, R. Mandar. *Prostate*. 2012. Vol. 72 (9). P. 977–983.
8. Paulis G. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in prostatitis: the possible role of antioxidant therapy. *Research and Reports in Urology*. 2018. Vol. 10. P. 75–87.
9. Простатит – актуальна проблема сучасної урології (огляд літератури) / М. В. Новіков, Ф. І. Костев, В. С. Гойдик, В. В. Шухтін. *Актуальні проблеми медицини транспорту*. 2016. № 1 (43). С. 7–12. [*Prostatitis – an actual problem of modern urology (literature review) / M. V. Novikov, F. I. Kostev, V. S. Hoydyk, V. V. Shukhtin. Actual problems of transport medicine. 2016. No. 1 (43). P. 7–12.*]
10. Резніков О. Г., Соловйов А. І., Стефанов О. В. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. *Вісник фармакології і фармації*. 2006. № 7. С. 47–61. [*Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. Vol. 7. P. 47–61.*]

Робота надійшла в редакцію 25.11.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

М. С. Рехеда, П. В. Олекшій

ВПЛИВ ТІОЦЕТАМУ НА ПОРУШЕНІ ПОКАЗНИКИ ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРАДОНТИТУ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

Львівський медичний університет

Summary. Reheda M. S., Olekshij P. V. **THE INFLUENCE OF THIO CETAM ON THE DISTURBED INDICATORS OF THE PROTEINASE-INHIBITORY SYSTEM IN PERIODONTAL TISSUES UNDER THE CONDITIONS OF THE EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AND IMMOBILIZATION STRESS FORMATION.** - *Lviv Medical University, Ukraine; e-mail: lvivmedinst@gmail.com.* **The aim:** to study the state of the proteinase-inhibitory system in the periodontal tissues in the dynamics of the development of experimental periodontitis (EP) and immobilization stress (IS) against the background of the use of thioacetam. **Material and methods.** Experimental studies were performed on 50 guinea pigs (males), were divided into four groups (10 in each): the first - intact animals - control; the second (experimental) group - animals with experimental periodontitis under conditions of immobilization stress (3rd day), the third group included guinea pigs with EP and IS on the 5th day of the combined model process, to IV - animals with EP and IS 15th day and up to V - animals on the 15th day of experiment with EP and IS after the use of thioacetam. Experimental periodontitis was modeled by the method of ZR Jogan (1983). Immobilization stress was reproduced by the method of PD Horizontov (1996). To correct disorders in group V, the drug was administered thioacetam at a rate of 250 mg / kg intramuscularly from the 6th day of the experiment for 10 days. Condition of proteinase-inhibitory system in periodontal tissues was determined by lysis of the azoalbumin, azocasein and azocollagen and maintenance content of $\alpha 1$ -protease inhibitor, $\alpha 2$ -macroglobulin by method of Veremeenko K.N., Goloborodko O.P. (1988). **Results and discussion.** Evaluating the research results, it can be concluded that under the conditions of the development of experimental periodontitis and immobilization stress, there is a violation of the functional state of the proteinase-inhibitor system, which is manifested by excessive activation of the proteinase potential (the level of azoalbumin, azocasein, and azocollagen increases) and the depression of protease inhibitors. This leads to the development of a proteinase-inhibitory imbalance, in particular, and a violation of cellular homeostasis, in general. The use of thioacetam showed its corrective effect on the changed indicators of proteolysis, a significant increase in inhibitory protection in the periodontal tissues of guinea pigs under the conditions of the development of EP and IS.

Key words: periodontitis, stress, azoalbumin, azocasein, azocollagen, $\alpha 1$ -protease inhibitor, $\alpha 2$ -macroglobulin, thioacetam.

Реферат. Рехеда М. С., Олекшій П. В. **ВПЛИВ ТІОЦЕТАМУ НА ПОРУШЕНІ ПОКАЗНИКИ ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРАДОНТИТУ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ.** **Мета дослідження:** вивчити стан протеїназо-інгібіторної системи в тканинах пародонта в динаміці розвитку експериментального пародонтиту (ЕП) та іммобілізаційного стресу (ІС) на фоні застосування тіоцетаму. **Матеріал та методи досліджень.** Експериментальні дослідження проводились на 50 морських свинках (самцях), які розподіляли на чотири групи (по 10 у кожній): перша – інтактні тварини – контроль; друга (дослідна) група - тварини з

експериментальним пародонтитом за умов іммобілізаційного стресу (3-я доба), до III групи відносили морські свинки з ЕП та ІС на 5-у добу комбінованого модельного процесу, до IV - тварини з ЕП та ІС (15-а доба) і до V – тварини з ЕП та ІС на 15-у добу експерименту після застосування тіоцетаму. Експериментальний пародонтит моделювали за методом З.Р.Жоган (1983). Іммобілізаційний стрес відтворювали за методом П.Д. Горизонтова (1996). Для корекції порушень V групі тварин вводився препарат тіоцетам з розрахунку 250 мг/кг внутрішньом'язово з 6-ої доби експерименту впродовж 10 днів. Стан протеїназо-інгібіторної системи оцінювали за загальною протеолітичною активністю – за лізисом азоальбуміну, азоказеїну і азоколагену та інгібіторів протеолізу за вмістом альфа 1-інгібітора протеїназ, альфа-2-макроглобуліну за методом Веремеєнко К.Н., Голобородько О.П., 1988. Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента. **Результати дослідження та їх обговорення.** Оцінюючи результати досліджень, можна зробити висновок про те, що за умов розвитку експериментального пародонтита та іммобілізаційного стресу відбувається порушення функціонального стану протеїназо-інгібіторної системи, яке проявляється надмірною активацією протеїназного потенціалу (зростає рівень азоальбуміна, азоказеїна та азоколагена) і депресією інгібіторів протеаз. Це призводить до розвитку протеїназо-інгібіторного дисбалансу, зокрема і порушення клітинного гомеостазу, в цілому. Застосування тіоцетаму показало його коригуючий вплив на змінені показники протеолізу, суттєве збільшення інгібіторного захисту в тканинах пародонта морських свинок за умов розвитку ЕП та ІС.

Ключові слова: пародонтит, стрес, азоальбумін, азоказеїн, азоколаген, α 1-інгібітор протеаз, α 2-макроглобулін, тіоцетам.

Вступ. Захворювання пародонта є актуальною проблемою в Україні та світі. За розповсюдженістю вони посідають друге місце серед стоматологічних захворювань поряд з карієсом і його ускладненнями. У літературі ведеться активна дискусія щодо патогенезу, діагностики та лікування цього захворювання [4]. Однак усі патогенетичні механізми, що зумовлюють прогресування генералізованого пародонтита, досі залишаються не вивчені [5]. Великий інтерес для досліджень у галузі медицини та біології становить вивчення протеолітичних ферментів, які виконують важливу роль у життєдіяльності живого організму тому, що вони приймають участь не тільки в обміні білків, деградації їх аномальних молекул, поповненні амінокислотного пула клітини, але й у регуляторних процесах та в процесах проліферації та трансформації клітин [6]. В останні роки особливу увагу привертають глікопротеїди плазми крові, яким притаманна здатність зв'язувати протеолітичні ферменти, котрі відіграють ключову роль в обміні речовин. З дією ферментів протеолізу пов'язані різноманітні функції організму – гемостаз, фібриноліз, кініногенез, утворення активних форм білків, пептидів, імунні реакції, обмін сполучної тканини та ін. [7, 8]. Крім того, протеїнази беруть участь у запальних і алергічних реакціях, онкогенній трансформації, розвитку вірусних інфекцій, тощо [4, 6].

Рання діагностика та проведення необхідних лікувально-профілактичних заходів запобігає прогресуванню патологічного процесу в тканинах пародонта та сприяє збереженню здоров'я пацієнтів.

Мета дослідження: вивчити стан протеїназо-інгібіторної системи в тканинах пародонта в динаміці розвитку експериментального пародонтиту (ЕП) та іммобілізаційного стресу (ІС) на фоні застосування тіоцетаму.

Матеріал та методи досліджень. Експериментальні дослідження проводились на 50 морських свинках (самцях), що утримувалися на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Робота з тваринами та умови їхнього утримання здійснювали відповідно вимогам Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, які використовуються для наукових досліджень» та наказу МОН, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р.

Морські свинки розподіляли на п'ять груп (по 10 у кожній): перша – інтактні тварини – контроль; друга (дослідна) група - тварини з експериментальним пародонтитом та

імобілізаційним стресом (3-я доба), до III групи відносили морські свинки з ЕП та ІС на 5-у добу комбінованого модельного процесу, до IV - тварини з ЕП та ІС на 15-у добу (без лікування тіоцетамом) і до V – тварини з ЕП та ІС на 15-у добу експерименту після застосування тіоцетаму.

Експериментальний пародонтит моделювали за методом З.Р.Жоган (1983) [3]. Імобілізаційний стрес відтворювали за методом П.Д. Горизонтова (1996) [2]. Для корекції порушень V групі тварин вводився препарат тіоцетам з розрахунку 250 мг/кг внутрішньом'язово з 6-ої доби експерименту впродовж 10 днів. Нами були вибрані фіксовані доби (3-я, 5-а та 15-а) для досліджень, які відповідали класичним стадіям гострого запального процесу. Усіх експериментальних тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Стан протеїназо-інгібіторної системи в тканинах пародонта оцінювали за загальною протеолітичною активністю – за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних протеїнів), азоказеїну (розпад високомолекулярних протеїнів) і азоколагену (колагеноліз) та інгібіторів протеолізу за вмістом альфа 1- інгібітора протеїназ ($\alpha 1$ -ІП), альфа-2-макроглобуліну за методом Веремеєнко К.Н., Голобородько О.П., 1988 [1]. Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Порівняльний аналіз показників засвідчив: поступове інтенсивне зростання азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену в тканинах пародонта за умов формування розвитку експериментального пародонтиту та імобілізаційного стресу, особливо виражене на 15-у добу експерименту. Так, достовірне збільшення азоальбуміна в тканинах пародонта виявили у тварин на всі досліджувані доби: на 13,2% ($p \leq 0,05$) на 5-у добу і на 33,2% ($p \leq 0,05$) на 15-у добу ЕП та ІС в порівнянні з тваринами на 3-ю добу модельного процесу, що свідчить про стимуляцію процесів протеолізу, особливо в пізній період комбінованої експериментальної моделі.

Подібна тенденція спостерігалась і з боку наступного показника протеолітичної активності - азоказеїну. Відмічаємо поступове його підвищення в залежності від тривалості патологічного процесу: на 5-у і 15-у доби відповідно на 21,2% ($p \leq 0,05$) і 30,7% ($p \leq 0,05$) відносно II групи мурчаків.

Відносно ще одного показника колагенолізу в тканинах пародонта, азоколагену, нами виявлено його суттєве збільшення по мірі розвитку ЕП та ІС. Підвищення даного маркера спостерігалось на 5-у добу на 10,2% ($p \leq 0,05$) і на 15-у добу на 25,6% ($p \leq 0,05$) напроти групи мурчаків на 3-ю добу експерименту.

Застосування тіоцетаму, фармакологічний ефект якого зумовлений взаємопотенціюючою дією тіотриазоліну та пірацетаму, призводило до зниження вмісту показників протеїназ в тканинах пародонта відповідно азоальбуміна на 47,7% ($p \leq 0,05$), азоказеїну на 52,4% ($p \leq 0,05$) і азоколагена на 46,2% ($p \leq 0,05$) напроти морських свинок, яким лікування на 15-у добу не проводили (рис. 1).

На тлі інтенсифікації протеолізу в тканинах пародонта мурчаків при ЕП та ІС виявлено значні зміни в системі інгібіторів протеаз. Зокрема, у всіх групах достовірно змінені активність $\alpha 2$ -макроглобуліну і $\alpha 1$ -ІП. Визначення активності $\alpha 2$ -макроглобуліну виявило поступове її зниження на 5-у та 15-у відповідно на 7,6% ($p \leq 0,05$) і на 26,9% ($p \leq 0,05$) відносно групи мурчаків на 3-ю добу експерименту. Дослідження наступного показника $\alpha 1$ -ІП показало, що зміни в його динаміці мають аналогічний напрямок. Достовірно є його регресія в усі досліджувані доби в порівнянні з II групою тварин: на 5,7% ($p \leq 0,05$) і 16,6% ($p \leq 0,05$) відповідно на 5-у та 15-у доби ЕП та ІС, що характеризує депресію цієї ланки захисту.

Результати проведеного лікування показали ефективність та підвищення активності досліджуваних маркерів. Так, після застосування тіоцетаму рівень $\alpha 2$ -макроглобуліну в тканинах пародонта істотно збільшився на 55,2% ($p \leq 0,05$) і $\alpha 1$ -ІП на 63,3% ($p \leq 0,05$) напроти морських свинок, які не піддавалися впливу цього препарату, що свідчить про позитивний його вплив на зазначені показники (рис.2).

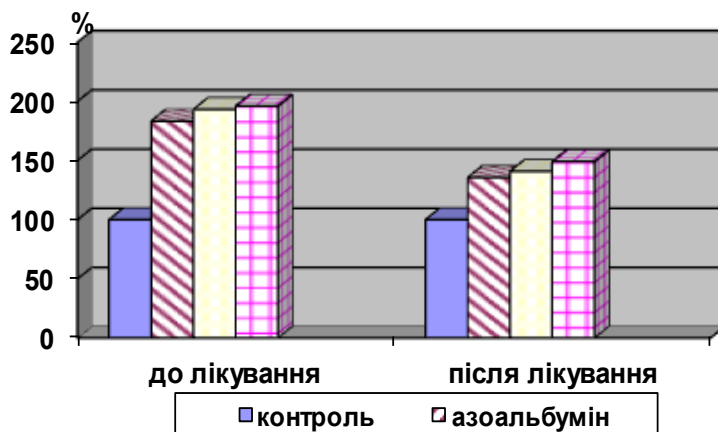


Рис.1. Вплив тіоцетаму на рівень протеолізу в тканинах пародонта морських свинок у динаміці формування ЕП та ІС (% від контролю).

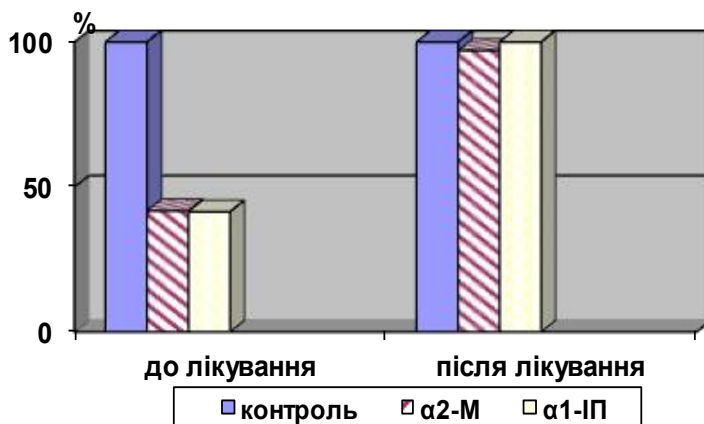


Рис.2. Вплив тіоцетаму на рівень інгібіторів протеаз у тканинах пародонта морських свинок у динаміці формування ЕП та ІС (% від контролю).

Висновки. Оцінюючи результати досліджень, можна зробити висновок про те, що за умов розвитку експериментального пародонтита та іммобілізаційного стресу відбувається порушення функціонального стану протеїназо-інгібіторної системи, яке проявляється надмірною активацією протеїназного потенціалу (зростає рівень азоальбуміна, азоказеїна та азоколагена) і депресією інгібіторів протеаз. Це призводить до розвитку протеїназо-інгібіторного дисбалансу, зокрема і порушення клітинного гомеостазу, в цілому. Застосування тіоцетаму показало його коригуючий вплив на змінені показники протеолізу, суттєве збільшення інгібіторного захисту в тканинах пародонта морських свинок за умов розвитку ЕП та ІС. З огляду на це, отримані дані свідчать про можливу доцільність призначення тіоцетаму в комплексній терапії у разі проведення подальших як експериментальних, так і клінічних досліджень.

Література:

1. Веремеєнко К. Н. Протеоліз в нормі і при патології / К. Н. Веремеєнко, О. П. Голобородько, А. І. Кизим // К.: Здоров'я, 1988. – 200 с.
2. Горизонтов П. Д. Стресс и система крови /П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусов, М. И. Федотов./- М.: Медицина, 1983.- 338 с.

3. Жоган З. Р. Клинико-экспериментальное обоснование усовершенствования ортопедических методов при комплексном лечении заболеваний пародонта. Автореф. дис. ... к. мед. н. - Киев, 1996.- 18 с.
4. Кононова О. В. Ефективність лікування загостреного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з проявами психоемоційного стресу / О. В. Кононова // Сучасна стоматологія. - 2020. - № 2. - С. 24 - 28.
5. Романова Ю. Г. Сучасний погляд на методи профілактики та лікування хронічного генералізованого пародонтиту / Ю. Г. Романова; І. І. Барніч/ Експериментальна та клінічна стоматологія. - 2018.- №1 (2).- С. 9 - 13.
6. Сікіринська Д. О. Вплив краніоскелетної травми, ускладненою крововтратою, на функціональні і морфологічні порушення печінки у щурів з різною резистентністю до гіпоксії та їх корекція: Автореф. дис. ... к. мед. н. - Тернопіль, 2021. - 22 с.
7. Dixit S, Doshi Y, Shah MU, Dabholkar CS. Management of chronic generalized periodontitis using diode laser. J Indian Soc Periodontol 2016;20:88 - 90.
8. Newman M., Takei H., Klokkevold P., Carranza F. Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 13th Edition. — St. Louis: Saunders, 2018. — 944 p.

References:

1. Veremeenko K. N., Goloborodko A. P., Kyzym A. Y. (1988). Proteolysis in norm and at pathology. - К. : Health, 200 p. (in Ukrainian)
2. Gorizontov PD, Belousov OI, Fedotov MI . Stress i systema krovi. - М. : Medicine, 1983. – 338 p. (in Russian)
3. Jogan ZR Clinico - experimentalne obosnovanie usovershenstvovaniya orthopedichnykh metodiv pry komplexnomu likuvanni chvorob parodonta. – Synopsis of candidate thesis on Medical Sciences. - Kyiv, 1996.- 18 p.
4. Kononova OV Efektyvnist likuvannja zagostrenogo perebigu generalizovanogo paradontytu v chvorych z projavamy psychoemocijnogo stresu // Suchasna stomatologia. - 2020. - № 2. - P. 24 - 28. (in Ukrainian).
5. Romanova Yu. G., Barnich II Suchasnyj pogljad na metody profilachtyky ta likuvannja chronichnogo generalizovanogo paradontytu. Experymentalna i klinichna stomatologia. 2018. №1 (2) .- P. 9 - 13. (in Ukrainian)
6. Sikirynska DO. Vplyv kranioskeletnoyi travmy, uskladnenoyu krovovtratoyu, na funktsional'ni i morfolohichni porushennya pechinky u shchuriv z riznoyu rezystentnistyu do hipoksiyi ta yikh korektsiya: Synopsis of candidate thesis on medicine. - Ternopil, 2021.- 22 p.
7. Dixit S, Doshi Y, Shah MU, Dabholkar CS. Management of chronic generalized periodontitis using diode laser. J Indian Soc Periodontol 2016;20:88- 90.
8. Newman, M., Takei, H., Klokkevold, P., & Carranza, F. (2018). Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 13th Edition. St. Louis: Saunders, 944

Робота надійшла в редакцію 05.12.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.36-002.12-036.12-085

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569990>

Т. В. Чабан¹, О. М. Усиченко¹, К. М. Усиченко¹ С. Я. Лаврюкова², Н. С. Пастерначенко²,
В. О. Мозгова², А. І Черкашина¹

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОТРОПНОЇ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹Одеський національний медичний університет,
²КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» ОМР, м. Одеса.

Authors information:

Чабан Тетяна Володимирівна ORCID 0000-0001-6989-5816

Усиченко Катерина Миколаївна ORCID 0000-0002-2973-3852

Черкашина Аліса Ігорівна ORCID 0000-0002-0061-7348

Summary. Chaban T.V.¹, Usychenko O.M.¹, Usychenko K.M.¹, Lavryukova S.Ya.², Pasternachenko N.S.², Mozgova V.O.², Cherkashina A.I.¹. **MODERN ASPECTS OF ETIOTROPIC AND PATHOGENETIC THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS OF VIRAL ETIOLOGY.** – ¹*The Odessa National Medical University*; ²*Municipal Infection Hospital*; e-mail: usichenko2006@i.ua. The search for the most effective means of antiviral therapy in the treatment of patients with chronic hepatitis C remains relevant. The goal of etiotropic therapy of chronic viral hepatitis is to suppress viral replication and eradicate the pathogen from the patient's body. This contributes to reducing the progression of the disease, preventing the formation of cirrhosis of the liver, primary hepatocellular carcinoma, as well as improving the patient's quality of life. Combined antiviral therapy, which was carried out with interferon $\alpha 2$ or PEG-interferon in combination with ribavirin, did not always give a stable and long-lasting virological response. In addition, interferon drugs in combination with ribavirin have some side effects and contraindications, which prevent some patients from completing the course of treatment. The European Association for the Study of the Liver (EASL) recommends new options for antiviral therapy of chronic hepatitis C, based on the combined use of drugs with direct antiviral action, which allow increasing the effectiveness of treatment in all categories of patients. The action of drugs with direct antiviral action is aimed at suppressing the most important stages of the hepatitis C virus life cycle. It is known that in the process of hepatitis C virus replication, non-structural proteins play a leading role, which include the protease enzyme (NS3/NS4A), proteins NS5A and NS5B. According to these molecular targets, several groups of direct antiviral drugs have been developed: grazoprevir and simeprevir (NS3/NS4A inhibitors or protease inhibitors), daclatasvir and ledipasvir (NS5A inhibitors or replication complex inhibitors), sofosbuvir (NS5B inhibitors or nucleotide inhibitors). Therapy of patients with CHC using drugs with direct antiviral action is carried out in the form of a combination of drugs depending on different points of application of their action. It has been shown that there are universal combinations - for example, sofosbuvir with daclatasvir - that is, such drugs can be used for all genotypes of the hepatitis C virus. In the studies of many authors, the high efficiency and good tolerability of direct antiviral drugs in patients with chronic hepatitis C who received sofosbuvir in combination with ribavirin and pegylated interferon alpha 2-a were established, a stable virological response was achieved in 89-99% of patients. The using of direct antiviral drugs compared to the combination of pegylated interferon and ribavirin, in the treatment of chronic hepatitis C not only

increases the effectiveness of treatment, but also reduces its duration and the likelihood of side effects. The main direction of the search for modern therapy of chronic hepatitis of viral etiology is not only etiotropic agents that allow achieving a stable virological response in HCV infection, HBV infection, and mixed B+C infection, but also pathogenetic agents that contribute to the reversal of fibrotic changes in the liver, because direct antiviral drugs do not affect the fibrotic changes of the affected organ and cannot inhibit the process of liver fibrosis.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, interferon, antiviral drugs with direct action.

Реферат. Чабан Т. В., Усиченко О. М., Усиченко К. М., Лаврюкова С. Я., Пастерначенко Н. С., Мозгова В. О., Черкашина А. І. **СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОТРОПНОЇ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).** Актуальним залишається пошук найбільш ефективних засобів протівірусної терапії в лікуванні хворих на хронічний гепатит С. Метою етіотропної терапії хронічних вірусних гепатитів є пригнічення реплікації вірусу та ерадикація збудника з організму хворого. Це сприяє зменшенню прогресування захворювання, попередженню формування цирозу печінки, первинної гепатоцелюлярної карциноми, а також покращенню якості життя хворого. Комбінована протівірусна терапія, яку проводили інтерфероном $\alpha 2$ або ПЕГ-інтерфероном у комбінації з рибавирином, не завжди давала стійку та тривалу вірусологічну відповідь. Крім того, препарати інтерферону в поєднанні з рибавирином мають деякі побічні ефекти і протипоказання, через що деяким пацієнтам не вдається пройти курс лікування до кінця. Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL) рекомендує нові варіанти протівірусної терапії хронічного гепатиту С, засновані на комбінованому застосуванні препаратів прямої протівірусної дії, які дозволяють підвищити ефективність лікування у всіх категорій пацієнтів. Дія препаратів прямої протівірусної дії спрямована на придушення найважливіших етапів життєвого циклу вірусу гепатиту С. Відомо, що в процесі реплікації вірусу гепатиту С провідну роль відіграють неструктурні білки, до яких належать фермент протеаза (NS3/NS4A), білки NS5A та NS5B. Відповідно до цих молекулярних мішеней розроблено кілька груп прямих протівірусних препаратів: гразопревір і симепревір (інгібітори NS3/NS4A або інгібітори протеази), даклатасвір і ледіпасвір (інгібітори NS5A або інгібітори комплексу реплікації), софосбувір (інгібітори NS5B або інгібітори нуклеотидів). Терапія хворих на ХГС препаратами прямої протівірусної дії проводиться у вигляді комбінації препаратів залежно від різних точок прикладання їх дії. Доведено, що існують універсальні комбінації – наприклад, софосбувір з даклатасвіром – тобто такі препарати можна використовувати для всіх генотипів вірусу гепатиту С. У дослідженнях багатьох авторів встановлено високу ефективність та добру переносність прямих протівірусних препаратів у хворих на хронічний гепатит С, які отримували софосбувір у поєднанні з рибавирином і пегільованим інтерфероном альфа 2-а, стабільна вірусологічна відповідь була досягнута у 89-99 років. % пацієнтів. Застосування прямих протівірусних препаратів порівняно з комбінацією пегільованого інтерферону та рибавірину при лікуванні хронічного гепатиту С не тільки підвищує ефективність лікування, але й зменшує його тривалість та ймовірність побічних ефектів. Основним напрямом пошуку сучасної терапії хронічних гепатитів вірусної етіології є не лише етіотропні засоби, що дозволяють досягти стійкої вірусологічної відповіді при HCV-інфекції, HBV-інфекції та змішаній B+C-інфекції, а й патогенетичні засоби, що сприяють зворотному розвитку фіброзних змін у печінці, оскільки прямі протівірусні препарати не впливають на фіброзні зміни ураженого органу і не можуть пригнічувати процес фіброзу печінки.

Ключові слова: хронічний гепатит С, протівірусна терапія, інтерферон, препарати прямої протівірусної дії.

Пошук найефективніших засобів протівірусної терапії у лікуванні хворих на хронічний гепатит С залишається актуальним. Метою етіотропної терапії хронічних вірусних гепатитів є пригнічення вірусної реплікації та ерадикація збудника з організму

хворого. Це сприяє зменшенню прогресування хвороби, попередженню формування цирозу печінки, первинної гепатоцелюлярної карциноми, а також поліпшенню якості життя хворого. Комбінована протівірусна терапія, яка проводилась інтерфероном $\alpha 2$ або ПЕГ-інтерфероном в комбінації з рибавірином, не завжди давала стійку та тривалу вірусологічну відповідь. Крім того, препарати інтерферону спільно з рибавірином мають деякі побічні ефекти та протипоказання, що не дозволяє частці пацієнтів завершити курс лікування. Останніми роками EASL рекомендує нові варіанти протівірусної терапії ХГС, що засновані на комбінованому використанні препаратів з прямої протівірусною дією, які дозволяють підвищити ефективність лікування у всіх категорій пацієнтів.

Метою етіотропної (протівірусної) терапії хронічних вірусних гепатитів є пригнічення вірусної реплікації та ерадикація збудника з організму хворого. Це сприяє зменшенню прогресування хвороби, попередженню формування цирозу печінки, первинної гепатоцелюлярної карциноми, а також поліпшенню якості життя хворого [1].

Однак, комбінована протівірусна терапія хворих на хронічний гепатит С, яка протягом декількох років проводилась стандартним інтерфероном $\alpha 2$ або ПЕГ-інтерфероном в комбінації з рибавірином, давала стійку вірусологічну відповідь тільки у 40-50% хворих з генотипом 1. У хворих на хронічний гепатит С з генотипами 2 та 3 стійка вірусологічна відповідь спостерігалася у 70-80% [2].

Встановлено, що препарати інтерферону спільно з рибавірином мають деякі побічні ефекти та протипоказання. До побічних ефектів відносяться тяжкі психічні розлади, депресія, тромбоцитопенія, анемія та інші.

Крім того, призначення інтерферону протипоказано хворим з аутоімунними захворюваннями, некомпенсованим цирозом печінки, легеневою або серцевою недостатністю [3].

Останніми роками Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL) рекомендує нові варіанти протівірусної терапії хронічного гепатиту С (ХГС), що засновані на комбінованому використанні препаратів з прямої протівірусною дією, які дозволяють підвищити ефективність лікування у всіх категорій пацієнтів [4].

Дія препаратів прямої протівірусної дії направлена на пригнічення важливіших етапів життєвого циклу вірусу гепатиту С. Відомо, що в процесі реплікації вірусу гепатиту С провідну роль грають неструктурні білки, до яких відносяться фермент протеаза (NS3/NS4A), білки NS5A та NS5B.

Відповідно цим молекулярним мішеням, розроблено декілька груп препаратів прямої протівірусної дії: гразопревір та сімепревір (інгібітори NS3/NS4A або інгібітори протеази), даклатасвір та ледіпасвір (інгібітори NS5A або інгібітори комплексу реплікації), софосбувир (інгібітори NS5B або нуклеотидні інгібітори) [5].

Терапія хворих на ХГС з використанням препаратів прямої протівірусної дії проводиться в виді комбінації препаратів в залежності від різних точок прикладання їх дії. Так показано, що комбінація софосбувіра з даклатасвіром є універсальною та може бути використана при всіх генотипах вірусу гепатиту С [6].

Показано, що у хворих на хронічний гепатит С з 1 генотипом вірусу, що отримували курс подвійної протівірусну терапію (пегільований інтерферон- α в поєднанні з рибавірином), стійка вірусологічна відповідь була отримана у 73,56% пацієнтів. При цьому залежність між стійкою протівірусною відповіддю на лікування в безінтерфероновому режимі та носійство гену IL-28 не встановлена [2].

В дослідженнях багатьох авторів встановлена висока ефективність та добра переносність препаратів прямої протівірусної дії (ПППД) у хворих на хронічний гепатит С, які отримували софосбувир у комбінації з рибавірином та пегільованим інтерфероном альфа 2-а, стійка вірусологічна відповідь була досягнута у 89-99% пацієнтів [7].

Використання ПППД, порівняно з комбінацією пегільованого інтерферону та рибавірину, в терапії хронічного гепатиту С не тільки сприяє підвищенню ефективності лікування, а також зменшенню його тривалості та вірогідності появи побічних ефектів [5].

Однак, з появою препаратів прямої протівірусної дії, які мають принципово новий механізм дії проти вірусу гепатиту С, з'явилася нова проблема – вірусна резистентність. Цей феномен пов'язаний з формуванням мутацій, які змінюють властивості збудника,

противірусний препарат втрачає свою ефективність. В літературі є дані про низьку ефективність лікування хворих на хронічний гепатит С, які інфіковані природними рекомбінантними варіантами вірусу гепатиту С в структурі 2-ого генотипу вірусу RF24/1в. В зв'язку з цим рекомендується визначення всіх ізолятів 2-ого генотипу на основі аналізу фрагменту NS5В геному. Виявлення рекомбінантних форм HCV, можливо, дозволить підвищити ефективність противірусної терапії.

Ряд дослідників підкреслює, що у хворих на хронічний гепатит С з розвитком цирозу печінки навіть при досягненні стійкої противірусної відповіді після лікування препаратами прямої противірусної дії зберігається ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [8].

В останні роки в якості потенціальних мішеней для фармакологічного впливу розглядаються різні мікроРНК (міРНК). Хімічно синтезовані міРНК, які комплементарні ділянкам генів HCV, які кодують нуклеокапсидний білок та NS4В, пригнічують експресію відповідних білків вірусу.

Таким чином, антисмислові оленуклеотидні молекули до міРНК-122, наприклад, препарат миравирсин, можуть мати більший терапевтичний потенціал [9].

Відомо, що тривала персистенція вірусу гепатиту С та наслідки хронічного гепатиту С в багатьох випадках визначаються недостатністю клітинного імунітету. Провідна роль в ініціації Т-клітинного імунітету належить дендритним клітинам. Індукція сильної імунної відповіді за допомогою генерованих *ex vivo* дендритних клітин розглядаються в якості нової стратегії для отримання лікувальних вакцин при хронічному С [10].

В теперішній час відомо, що клітини імунної системи розпізнають молекулярні структури патогенів за допомогою спеціальних рецепторів вродженого імунітету, таких як TLRs, мембранні лектинові рецептори, цитоплазматичні NOD – подібні рецептори та інші [11].

Регуляція відповіді клітин на комбінований вплив декількох агоністів рецепторів, що розпізнають патоген, здійснюється різними шляхами: через інтеграцію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, зміною транскрипції генів, а також модифікацією білків.

На підставі даних про посилення імунної відповіді при активації декількох рецепторів, що розпізнають патоген, розробляються та впроваджуються в практику вакцинні ад'юванти, які вмикають декілька агоністів [12].

Сучасні напрямки лікування хронічного гепатиту В засновані на використанні аналогів нуклеозидів / нуклеотидів, таких як ламівудин, ентекавір, телбівудин. Перевагою аналогів нуклеозидів / нуклеотидів є виражена противірусна дія. Протягом року у деяких хворих розвивається швидкий рецидив. В зв'язку з цим, хворим на хронічний гепатит В з цирозом печінки та без нього, рекомендується довготривала терапія. Основним фактором, який знижує ефективність противірусної терапії аналогами нуклеозидів / нуклеотидів є розвиток резистентності вірусу [13].

Відомо, що основна причина переходу HBV – інфекції в хронічну форму – це персистенція в ядрі гепатоциту ковалентно замкнутої ДНК (ккзДНК). Така форма геному HBV характеризується високою стабільністю та зберігається в клітинах печінки незалежно від виду та тривалості терапії [14]

На підставі вивчення молекулярної біології HBV та його особливостями взаємодії з клітиною, розробляються нові підходи до терапії хронічного гепатиту В.

Одним з важливих критеріїв ефективності лікування хронічних захворювань печінки є зменшення виразності фіброзу. Фінальна стадія фіброзу – формування фіброзу печінки, загрозою для життя пацієнта являють його ускладнення, такі як печінково-клітинна недостатність та портальна гіпертензія [15].

Відомо, що основна роль у розвитку фіброзупечінки належить зірчатим клітинам печінки, які знаходяться у функціональному зв'язку з гепатоцитами та макрофагами печінки. Основою розвитку фіброзу є активація саме зірчатих клітин.

При ушкодженні гепатоцитів виділяються такі біологічно активні сполуки як цитокіни, перекиси, оксид нітрогену, тромбоактивуючий фактор, активатор плазміногену, інсуліноподібний фактор росту. Цитокінова система значно впливає на перебіг хронічних гепатитів вірусної етіології. Встановлено, що розвиток фібротичних та некротичних змін

пов'язаний з рівнем прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, TNF α . Крім того, при хронічних захворюваннях печінки має місце дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів [16].

В дослідженнях останніх років показана роль IL-17 в імунопатогенез хронічних дифузних захворювань печінки, а також в аутоімунних процесах. Головна мішень IL-17 – клітинистроми, епітелія та ендотелія, які під впливом цитокіну синтезують комплекс хемокінів (CXCL6, CXCL7, CXCL8), а також прозапальні цитокіни (IL-17M, IL-6, IL-17E). Встановлено, що IL-17 може не тільки стимулювати епітеліальні, ендотеліальні та фібробластні клітини до секреції регуляторів запалення, але й Т-клітинної та В-клітинної відповіді [17].

В деяких дослідженнях показана роль поліморфізму гена цитокіна *IL-17 (rs2275913 G197A)* в розвитку гепатоцелюлярної карциноми, що асоційована з хронічною HCV – інфекцією. Крім того, поліморфізм гену IL-17 має певний вплив на ефективність противірусної терапії за схемою пегільований інтерферон + рибавірін + софосбувір. При цьому відсутність вірусологічної відповіді на противірусну терапію за цією схемою асоціюється з генотипом *CC (rs 612242)*. Призначена противірусна терапія за умови досягнення вірусологічної відповіді супроводжувалася зниженням вмісту IL-17 в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С [18].

В дослідженнях деяких авторів показано, що прогресуванню фіброзу в значній мірі сприяють цитокіни, що пов'язані з CD4 \pm Th2- імунною відповіддю. Профібротичні властивості мають цитокіни, що асоціюються з Th2 та IL-12.

Трансформуючий фактор росту TGF β характеризується виразною протифібротичною дією, він діє через рецептори на мембрані міофібробластів на транскрипцію генів, що відповідають за синтез колагену I та III типів. При цьому протифібротичну дію виявляє TGF β макрофагального походження. При секреції Т-лімфоцитами TGF β виконує супресорну функцію [19].

В якості сироваткових маркерів фіброзних змін в печінці вивчаються різні типи колагену, ламінін, фібронектин, гіалуронова кислота, розчинні рецептори фібронектину, елементи систем, як регулюють синтез та деградацію екстрацелюлярного матриксу (матрикс металопротеази, її тканинні інгібітори та інші).

На теперішній час актуальною проблемою є можливість зворотного розвитку фіброзу та цирозу печінки, що сприятливо впливає як на життєвий прогноз, так і на можливість розвитку гепатоцелюлярної карциноми, а також покращує якість життя пацієнта [20].

Результати клінічних досліджень підтвердили можливість зворотного розвитку фіброзу печінки та терапевтичного впливу на процес фіброгенезу, в тому числі на стадії вже сформованого (вірусного або алкогольного) цирозу печінки. У ході терапії інтерфероном хворих на хронічний гепатит С спостерігалось зменшення або зникнення клінічних ознак фіброзу печінки. В літературних джерелах представлені результати досліджень, метою яких був вплив інтерферонотерапії на динаміку фіброзу печінки [21].

Основною причиною відмови від інтерфероновмістних схем є широкий спектр побочних ефектів: грипоподібний синдром, алергічні реакції, психічні розлади. Однак, інтерферон має багато позитивних характеристик: він не викликає мутацій, стимулює імунну відповідь організму людини, практично не вступає во взаємодію з іншими лікарськими засобами [5].

Основним напрямком пошуку сучасної терапії хронічних гепатитів вірусної етіології є не тільки етіотропні засоби, що дозволяють досягти стійкої вірусологічної відповіді при HCV – інфекції, HBV – інфекції, та мікст-інфекції В+С, а й патогенетичні засоби, що сприяють зворотному розвитку фібротичних змін печінки (рис. 1), оскільки ПППД не впливають на фібротичні зміни ураженого органу та не можуть пригальмувати процес фіброзу печінки.

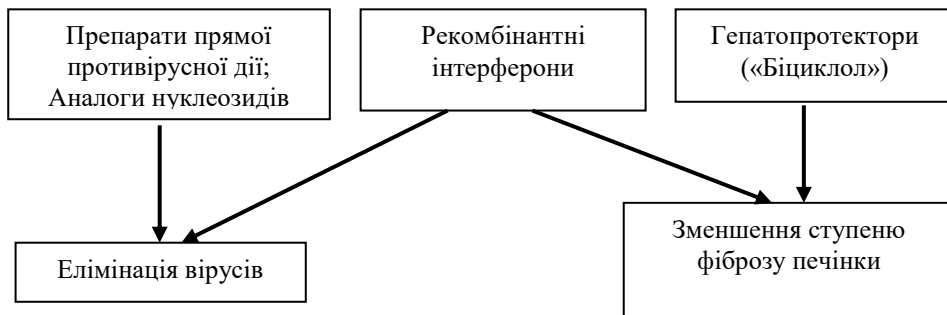


Рис. 1 Основні напрямки терапії хронічних вірусних гепатитів

Література/References:

1. Falade-Nwula O., Suarez-Cuervo C., Nelson D.R. et al. Hepatitis C virus infection as a systemic review. *Ann. Intern. Med.* 2017. №166(9). P.647-648. doi:10.1038/nature14891.
2. Рябоконт О. В., Калашник К. В., Лядська О.В. Ефективність подвійної протівірусної терапії та динаміка показників якості життя у хворих на хронічний гепатит С залежно від відповіді на лікування (За результатами виконання держпрограми в Запорізькій області). *Гепатологія*. 2017. №1. С. 22 - 31. [Ryabokon O. V., Kalashnyk K. V., Lyadska O. V. The effectiveness of dual antiviral therapy and the dynamics of quality of life indicators in patients with chronic hepatitis C depending on the response to treatment (According to the results of the implementation of the state program in the Zaporizhzhia region). *Hepatology*. 2017. No. 1. P. 22 - 31]
3. Bruno S., Di Marco V., Iavarone M. et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J. Hepatol.* 2016. №64(6). P.1217-1223. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.034.
4. Соляник І. В., Клименко Ж.Б., Федорченко С.В. Фактори, що впливають на ефективність трикомпонентного режиму терапії хворих на хронічний гепатит С, інфікованих HCV 3-ого генотипу. *Гепатологія*. 2019. №2. С. 12-20 [Solyanyk I.V., Klymenko Zh.B., Fedorchenko S.V. Factors affecting the effectiveness of the three-component regimen of therapy for patients with chronic hepatitis C infected with HCV genotype 3. *Hepatology*. 2019. No. 2. P. 12-20.]
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol.* 2017;66(1):153–94. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001.
6. Benítez-Gutiérrez L., Barreiro P., Labarga P. et al. Prevention and management of treatment failure to new oral hepatitis C drugs. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016. №7(9). P. 1215-1223. doi:10.1080/14656566.2016.1182156.
7. Hézode C., Lebray P., Ledinghen V. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver. Int.* . 2017 Sep;37(9):1314-1324. doi: 10.1111/liv.13383.
8. Toyoda H., Kumada T., Tada T. et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. *J.Gastroentero.Hepatol.* 2015. №30(7). P.1183-1189. doi: 10.1111/jgh.12915.
9. Ree M H van der, Meer A J van der, Nuenen A C van et al. Miravirsens dosing in chronic hepatitis C patients results in decreased microRNA-122 levels without affecting other microRNAs in plasma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016. №43(1). P. 102-113. doi: 10.1111/apt.13432.
10. Yun Zhou, Ying Zhang, Zhiqiang Yao et al. Dendritic cell-based immunity and vaccination against hepatitis C virus infection. *Immunology*. 2012. №136(4). P. 385-96. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03590.x.
11. Qian Liu, Jeak Ling Ding. The Molecular Mechanisms of TLR-signaling Cooperation in Cytokine Regulation. *Immunol. Cell. Biol.* 2016 №94(6). P. 538-42. doi: 10.1038/icb.2016.18.

12. Funk E., KottlilS., GilliamB., Talwani R.. Tickling the TLR7 to Cure Viral Hepatitis. *J. Transl. Med.* 2014. №12. P.129. doi: 10.1186/1479-5876-12-129.
13. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2017. №67(2). P.370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
14. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut.* 2015. №64(12). P.1972-1984. doi:10.1136/gutjnl-2015-309809.
15. Pradat P., Trepo E., Potthoff A. et al. The cirrhosis risk score predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010. 51(1). P.356–7. doi: 10.1002/hep.23223.
16. Hengst J., Falk C. S., Schlaphoff V. et al. Direct-Acting Antiviral-Induced Hepatitis C Virus Clearance Does Not Completely Restore the Altered Cytokine and Chemokine Milieu in Patients With Chronic Hepatitis C. *The Journal of Infectious Diseases.* 2016. Volume 214, Issue 12. P. 1965–1974, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw457>
17. Cabral Milena, SantosTaciaana, Santos<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969940/> - affiliation-2 Priscila et al. Immune response of Th17 associated cytokines by peripheral Mononuclear Cells From Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection.*Cytokine.* 2018. № 102. P.200-205. doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.015.
18. Калашник К.В., Рябокони Ю.Ю., Абрамов А.В., Рябокони О.В. Вплив поліморфізму гену ІЛ-17 (*rs 612242*) на перебіг хронічного гепатиту С, ефективність противірусної терапії та динаміку вмісту ІЛ-17 в сироватці крові залежно від результатів лікування.*Гепатологія.* 2019. №4. С.28-39 [Kalashnyk K.V., Ryabokon Yu.Yu., Abramov A.V., Ryabokony O.V. *The influence of IL-17 gene polymorphism (rs 612242) on the course of chronic hepatitis C, the effectiveness of antiviral therapy and the dynamics of IL-17 content in blood serum depending on the results of treatment. Hepatology. 2019. No. 4. P.28-39.*]
19. Massagué J., Blain S. W., Lo R. S. TGFβ signaling in g control, cancer, and heritable disorders. *Cell.* 2000. №103. P. 295-309.
20. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. AASLD/IDSA Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Updated: July 6, 2016. Changes made September 16, 2016. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/>.
21. Buonfiglioli F. Abstract LBP506 The international Liver Congress. *J.Hepatology.* 2016. №64 (1).

Робота надійшла в редакцію 08.10.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко, О. М. Комлевої, О. В. Горошков

МАГНІЙ І МЕНТАЛЬНІ РОЗЛАДИ

Одеський національний медичний університет

Authors information:

Mokienko AV – ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4491-001X>

Summary Babienko V. V., Mokiienko A. V., Komlevoy O. M., Goroshkov O. V. **MAGNESIUM AND MENTAL DISORDERS.** - *Odessa National Medical University; e-mail: mokienko56@gmail.com.* **Introduction.** Magnesium is an essential cation involved in many functions within the central nervous system, including transmission and intracellular signal transduction. Several studies have shown its usefulness in neurological and psychiatric diseases. Furthermore, it seems that magnesium levels are lowered in the course of several mental disorders, especially depression. **Objectives.** In this study evaluate the presence of a relationship between the levels of magnesium and the presence of psychiatric pathology as well as the effectiveness of magnesium as a therapeutic supplementation. **Methods.** A systematic search of scientific records concerning magnesium in psychiatric disorders published from 2010 up to March 2020 was performed. We collected a total of 32 articles: 18 on Depressive Disorders (DD), four on Anxiety Disorders (AD), four on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), three on Autism Spectrum Disorder (ASD), one on Obsessive–Compulsive Disorder (OCD), one on Schizophrenia (SCZ) and one on Eating Disorders (ED). **Results.** Twelve studies highlighted mainly positive results in depressive symptoms. Seven showed a significant correlation between reduced plasma magnesium values and depression measured with psychometric scales. Two papers reported improved depressive symptoms after magnesium intake, two in association with antidepressants, compared to controls. No significant association between magnesium serum levels and panic or Generalized Anxiety Disorder (GAD) patients, in two distinct papers, was found. In two other papers, a reduced Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) score in depressed patients correlated with higher levels of magnesium and beneficial levels of magnesium in stressed patients was found. Two papers reported low levels of magnesium in association with ADHD. Only one of three papers showed lower levels of magnesium in ASD. ED and SCZ reported a variation in magnesium levels in some aspects of the disease. **Conclusion.** The results are not univocal, both in terms of the plasma levels and of therapeutic effects. However, from the available evidence, it emerged that supplementation with magnesium could be beneficial. Therefore, it is necessary to design ad hoc clinical trials to evaluate the efficacy of magnesium alone or together with other drugs (antidepressants) in order to establish the correct use of this cation with potential therapeutic effects.

Key words: magnesium, mental disorders, depression, bipolar disorder, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, autism, anxiety disorder, eating disorder

Реферат. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Комлевої О. М., Горошков О. В. **МАГНІЙ І МЕНТАЛЬНІ РОЗЛАДИ.** **Вступ.** Магній є важливим катіоном, який бере участь у багатьох функціях центральної нервової системи, включаючи передачу та внутрішньоклітинну трансдукцію сигналу. Кілька досліджень показали його корисність при неврологічних і психіатричних захворюваннях. Крім того, є дані, що рівень магнію знижується під час деяких психічних розладів, особливо депресії. **Цілі.** У цьому дослідженні оцінено наявність зв'язку між рівнями магнію та наявністю психіатричної

патології, а також ефективність магнію як терапевтичної добавки. **Методи.** Проведено систематичний пошук наукових публікацій щодо магнію при психічних розладах, опублікованих з 2019 року по березень 2020 року. Загалом проведено відбір 32 статей: 18 про депресивні розлади (ДР), чотири про тривожні розлади (ТР), чотири про синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), три про розлад аутистичного спектру (РАС), одну про обсесивно-компульсивний розлад (ОКР), одну про шизофренію (SCZ) і одну про розлади харчової поведінки (ED). **Результати.** Дванадцять досліджень підкреслили переважно позитивні результати щодо симптомів депресії. Сім показали значну кореляцію між зниженими значеннями магнію в плазмі та депресією, виміряною за допомогою психометричних шкал. У двох роботах повідомлялося про покращення симптомів депресії після прийому магнію, дві – у поєднанні з антидепресантами, порівняно з контрольною групою. У двох різних роботах не було виявлено істотного зв'язку між рівнями магнію в сироватці крові та пацієнтами з панічним або генералізованим тривожним розладом (ГТР). У двох інших роботах було виявлено знижену шкалу оцінки тривоги Гамільтона (HAM-A) у пацієнтів з депресією, що корелювало з вищим рівнем магнію та сприятливим рівнем магнію у стресових пацієнтів. Дві статті повідомляли про низький рівень магнію, пов'язаний із СДУГ. Лише одна з трьох робіт показала нижчий рівень магнію при РАС. Щодо ED та SCZ повідомлено про коливання рівня магнію в деяких фазах захворювання. **Висновок.** Результати не є однозначними, як щодо рівнів у плазмі, так і щодо терапевтичних ефектів. Проте з наявних доказів виявилось, що добавки магнію можуть бути корисними. Тому необхідно спланувати спеціальні клінічні випробування для оцінки ефективності магнію окремо або разом з іншими препаратами (антидепресантами), щоб встановити правильне використання цього катіону з потенційними терапевтичними ефектами.

Ключові слова: магній, психічні розлади, депресія, біполярний розлад, шизофренія, обсесивно-компульсивний розлад, аутизм, тривожний розлад, розлад харчової поведінки.

Вступ. За оцінками, психіатричні розлади вражають понад один мільярд людей у всьому світі. В останніх звітах стверджується, що глобальний тягар психічних захворювань становить до однієї третини років, прожитих з інвалідністю (YLDs), і 13% життя з поправкою на інвалідність (DALY). Ці цифри пов'язані з високим економічним тягарем, оскільки глобальні прямі та непрямі економічні витрати від психічних розладів оцінюються в 2,5 трильйона доларів США [1].

Більшість психіатричної фармакотерапії необхідно продовжувати роками або навіть довічно. Це викликає серйозні побічні ефекти і коштує дорого[2]. Тому існує велика потреба в нових терапевтичних засобах, які виявилися б ефективними, безпечними та доступними для пацієнта.

Показано, що пероральні харчові добавки покращують клінічні результати госпіталізованих пацієнтів і є економічно ефективними. Останніми роками спостерігається різке зростання кількості досліджень у так званій харчовій психіатрії [3], де дослідники зосереджуються не лише на впливі загальних модифікацій дієти на деякі психіатричні захворювання, зокрема розладів настрою, а й на потенційній ролі добавок окремих мікроелементів у пацієнтів із психічними розладами [4]. Найбільш вагомими доказами ефективності цих втручань є добавки n-3 поліненасичених жирних кислот (n-3 ПНЖК) при депресії, які через кілька років, ймовірно, стануть частиною стандартної терапії цього захворювання.

Серед мікроелементів магній (Mg^{2+}) відіграє вирішальну роль у роботі мозку та настрої, оскільки він необхідний для оптимальної нервової передачі та бере участь у формуванні мембранних фосфоліпідів. Це пояснює його фундаментальну роль у правильному функціонуванні центральної нервової системи [5].

Зокрема, для психічних захворювань було проведено кілька досліджень, у яких оцінювали рівні магнію в сироватці крові в когортах пацієнтів з депресією [6], шизофренією (SCZ) [7], залежністю [8], тривожністю [9], дефіцитом уваги із гіперактивністю (attention deficit hyperactivity disorder ADHD) [10].

Магній також досліджувався у формі збагаченої дієти та в добавках у високих дозах як допоміжна терапія психічних розладів, зокрема тривожності [11] та розладів настрою [12]. Однак результати звітів щодо рівнів магнію та добавок при психічних захворюваннях часто суперечливі через методологічну неоднорідність, яка включає, серед іншого, методи вимірювання (позаклітинний проти іонізованого магнію) [13] та модальність добавок (доза, режим прийому, використана форма).

Оскільки магній може бути потенційно новою допоміжною терапією психічних розладів, слід вважати необхідною повну характеристику взаємозв'язку між магнієм і психічними розладами. Зокрема, це стосується відповідей на такі запитання: (а) Чи змінюються рівні магнію у пацієнтів із психічними розладами? (б) Чи є добавки магнію ефективними та безпечними для пацієнтів, які страждають на психічні захворювання? (в) Якщо так, чи можна визначити бажані дозу, режим прийому або форму елемента?

В огляді літератури [14] проведено аналіз всіх досліджень за участю пацієнтів із різноманітними психіатричними розладами, де оцінювали рівень магнію та/або результати прийому добавок магнію.

Мета роботи. Характеристика проблеми взаємозв'язку магнію і ментальними розладами.

Матеріали і методи. Бібліометричні, аналітичні.

Результати дослідження. Біологічна обґрунтованість застосування магнію для лікування головного мозку та психічних розладів

Магній необхідний для забезпечення правильного функціонування всіх клітин людини, включаючи нейрони. Він бере участь сотнях ферментативних реакцій, внутрішньоклітинній передачі, процесі мієлінізації, формуванні та підтримці синапсів, а також у регуляції серотонінергічної, дофамінергічної та холінергічної передачі. Тобто, магній є елементом, необхідним для підтримки здоров'я та життєздатності нейронів [15]. Деякі докази також свідчать про те, що магній бере участь у нейрогенетичних процесах і дозріванні новостворених нейронних клітин; ефективно посилює проліферацію нервових стовбурових клітин і ріст нейритів. Завдяки індукції синаптичної пластичності та посиленню синаптичної передачі в гіпокампі щурів магній також покращує здатність до навчання, робочу пам'ять, а також коротко- та довготривалу пам'ять [16].

Антидепресивна дія магнію, ймовірно, опосередковується кількома механізмами. Найбільш важливим з них є блокада глутаматергічного рецептора N-метил-D-аспартату (NMDAR). Цікаво, що це та сама мішень для швидкодіючого антидепресанту кетаміну, який також є антагоністом NMDAR. Однак, інші компоненти глутаматергічної передачі, такі як рецептор AMPA α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти, мабуть, також модулюються магнієм. Ще один відповідний висновок, який підтверджує уявлення про антидепресивну дію магнію, полягає в тому, що дефіцит магнію пов'язано з дисрегуляцією в системі гіпоталамус–гіпофіз–наднирники (ГНА), яка, як відомо, бере участь у патогенезі тривожних розладів і депресії. І навпаки, було показано, що підвищення рівня магнію в мозку посилює (а) збереження пам'яті про зникнення страху через посилення передачі сигналів NMDA, (б) експресію нейротрофічного фактора (BDNF), і (в) синаптичну пластичність у префронтальній корі (ПФК). Примітно, що ці ефекти були відсутні в іншій області, тісно пов'язаній з патогенезом депресії, такої як базолатеральна мигдалина [17].

Антидепресивна дія магнію, принаймні частково, опосередковується модуляцією серотонінергічної системи. Насправді магній має синергічний ефект при введенні з молекулами класу селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), при цьому антидепресивна дія магнію послаблюється, коли тваринам попередньо вводять сполуку, яка пригнічує синтез серотоніну. Виявлено, що концентрації як магнію, так і цинку (Zn) були знижені в тканинах гіпокампу жертв самогубства разом зі зміненою глутаматергічною активністю NMDA в гіпокампі [18]. Крім того, кілька звітів показують, що магній є ключовим посередником ефективності антипсихотичних препаратів. Показано, що галоперидол і рisperidon підвищують рівень магнію всередині еритроцитів [19], і лікування психозу, спричиненого гіпопаратиреозом залежить від рівня магнію, причому гіпомагніємія викликає резистентність до антипсихотичних засобів [20].

Проведено комплексний пошук в базі даних PubMed усіх досліджень із

застосуванням або аналізом впливу магнію на психічні розлади за період із 1 січня 2019 р. по 30 березня 2020 р. Пошук повторювався щотижня, останній здійснювався 10 квітня 2020 року [14].

Для обмеження неоднорідності та зменшення упередженості відбору виключені: (1) дослідження, які не вивчали вплив магнію на психіатричні симптоми як основний результат; (2) доклінічні дослідження *in vitro* і *in vivo* (на тваринах); (3) випадок-контроль, серія випадків або звіти про випадки; (4) огляди та/або метааналізи.

Загалом виявлено 1104 цитування. Після видалення дублікатів було розглянуто 698 публікацій. Після першого перегляду на основі назви та анотації 621 видалено, 77 повних текстів статей оцінили на відповідність. Після другого процесу скринінгу 45 досліджень було виключено з таких причин: 11 були дослідженнями на тваринах; сім не повідомили про вплив магнію як про первинні результати; 18 не повідомили про рівні магнію в сироватці крові; три були рецензіями або метааналізами; чотири були доклінічними дослідженнями, а два досліджували не дорослих осіб. Нарешті, 32 статті було визнано відповідними для цього огляду.

Відповідні статті були отримані та включені до огляду, якщо (а) вони повідомляли про вплив магнію, (б) включали психіатричні симптоми як вимірювання результату та (в) залучали людей і повідомляли про випробування [14].

Більшість результатів розглянутих досліджень зосереджено на депресії та депресивних симптомах, і лише невелика кількість досліджень стосується інших психічних розладів.

Депресія. Розглянуто всі рандомізовані клінічні випробування (РКВ), які вивчали вплив магнію на депресивні розлади. По-перше, це вивчення рівню магнію у пацієнтів з депресією. Виявлено дванадцять досліджень, які показали в основному позитивні результати, навіть якщо вони проводилися в різних популяціях і вимірювали симптоми різними інструментами.

Група досліджень досліджувала кілька мікроелементів, у тому числі сироватковий магній, у пацієнтів із депресією порівняно зі здоровими особами еконтролі. Більшість досліджень повідомляли про значне зниження концентрації магнію у пацієнтів з депресією, тоді як два дослідження, проведені серед жінок, не повідомили про значне зниження рівня магнію.

В трьох дослідженнях визначено кореляцію рівня магнію з тяжкістю симптомів, виміряних різними інструментами, але результати виявились неоднозначними.

Одне дослідження показало лише невелику кореляцію між психомоторною відсталістю та рівнем магнію в плазмі. Цікаво, що пацієнти з вищим рівнем магнію в плазмі на початку лікування показали більше покращення стану, ніж пацієнти із нижчим рівнем магнію на початку лікування.

Проаналізовано два дослідження на здорових популяціях, які оцінювали кореляцію між рівнем магнію та симптомами депресії. Зокрема, Tarleton et al. (2019) [21] розглянули результати Анкети здоров'я пацієнтів (PHQ) у великій когорті з 3604 здорових дорослих і показали значний зв'язок між вмістом магнію в сироватці крові та симптомами. Так само Salehi-Pourmehr et al. (2019) [22] провели дослідження вагітних жінок із надмірною вагою і також встановили позитивну значущу кореляцію.

Крім того, у п'ятих РКД, де магній застосовували окремо або як додаткову терапію пацієнтів з депресією, повідомлено про контрастні результати. Зокрема, це три позитивні дослідження, які демонструють ефективність добавок магнію в лікуванні депресії. Навпаки, Fard et al. (2017) [23] показали, що магній не зменшує симптоми тривоги та депресії у жінок після пологів. Mehdi et al. (2017) [24] не виявили значного впливу сульфату магнію на депресію.

Підсумовуючи, поточні дані про вплив магнію на депресію слід підтвердити необхідність довгострокових досліджень з розширеним спостереженням, більшими розмірами вибірки та повторними психопатологічними оцінками в різний час.

Тривожні розлади. У процесі скринінгу визначено чотири дослідження, які аналізували концентрацію магнію у пацієнтів, які страждають на тривожні розлади. Три з них повідомили про відсутність істотних відмінностей у рівнях магнію в сироватці крові при генералізованому тривожному розладі (ГТР), панічному розладі та симптомах тривоги.

Навпаки, Camardese et al. (2012) [25] припустили, що гіпомагніємія може відігравати певну роль у реагуванні на ліки у пацієнтів з депресією, оскільки є кореляція між нижчими рівнями магнію та поганими результатами лікування пацієнтів.

Garalejić et al. (2010) [67] також досліджували взаємозв'язок між показниками шкали тривоги Гамільтона (НАМА) та рівнями магнію. На відміну від інших дослідження розглядало рівні магнію в перитонеальній рідині серед 87 безплідних жінок, які проходили лапароскопію, виявивши сильну негативну кореляцію між вираженістю тривожних симптомів і концентрацією магнію в перитонеальній рідині. В результаті автори припустили, що зниження перитонеальної концентрації магнію може бути викликане більшою продукцією ендогенних катехоламінів (переважно адреналіну) у пацієнтів, які показують вищі бали при оцінці симптомів тривоги.

Що стосується використання добавок магнію в психофармакологічному лікуванні, виявлено одне дослідження щодо такого впливу на симптоми тривоги [23]. Симптоми тривоги оцінювали за шкалою Спілбергера. Не спостерігалось статистично значущої різниці в середніх балах тривоги.

Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР). Існує дуже мало наукових даних про рівні мікроелементів у сироватці крові у пацієнтів з обсесивно-компульсивним розладом (ОКР). Знайдено лише одне дослідження [27], яке описало зниження рівня магнію разом із рівнями цинку та заліза у пацієнтів з ОКР у порівнянні зі здоровими особами контролю.

Шизофренія (SCZ). Повідомлялось [28], що у пацієнтів із SCZ спостерігалось підвищення концентрації магнію в плазмі крові, а також зниження рівня магнію після введення галоперидолу. В одному дослідженні [29] вивчали концентрацію магнію у суїцидальних і несуйцидальних пацієнтів із SCZ. Встановлено вищу концентрацію магнію в тромбоцитах суїцидальних пацієнтів і більш високе співвідношення Ca^{2+}/Mg^{2+} у тромбоцитах несуйцидальних пацієнтів, як непрямий показник вищої концентрації Ca^{2+} . Однак, такий дисбаланс все ще потребує подальших досліджень, щоб з'ясувати участь Mg і Ca у SCZ, а також можливий зв'язок із антипсихотичною дією.

Розлади харчової поведінки. Велике ретроспективне дослідження Raj et al. (2012) [30] мало на меті визначити поширеність гіпомагніємії і клінічні характеристики підлітків, госпіталізованих з діагнозом розлад харчової поведінки DSM-IV. Вони виявили гіпомагніємію приблизно у 16% учасників.

Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ). У дослідженні випадок-контроль Mahmoud et al. (2011) [31] виявили, що рівень магнію був значно нижчим у дітей із СДУГ порівняно з контрольною групою. У нещодавній публікації Skalny et al. (2020) [32] також спостерігали значну різницю у вмісті магнію між пацієнтами з СДУГ та контрольною групою нейротипів відповідної статі та віку. Однак на закономірності рівнів мікроелементів і мінералів при СДУГ суттєво вплинули стать і вік.

Розлад аутистичного спектру (РАС). Що стосується ролі мікроелементів у цій групі розладів, два дослідження не виявили статистично значущої різниці в рівнях магнію у дітей з діагнозом РАС порівняно з нейротиповими дітьми відповідного віку та статі, тоді як одне дослідження продемонструвало нижчі рівні Mg у великій когорті китайських дітей з діагнозом РАС.

В процесі обговорення автори [14] зауважують наступне.

Результати щодо зв'язку між психічними розладами та магнієм все ще є малопереконливими. Зокрема, виявлено велику кількість досліджень, що оцінюють рівень магнію в сироватці крові при різних психічних розладах, особливо депресії. Однак лише кілька РКД перевіряли ефективність магнію окремо або як додаткової терапії при лікуванні різних психічних розладів, і лише два дослідження досліджували присутність магнію в харчових звичках хворих на шизофренію та депресію відповідно. Примітно, що наявність багатьох досліджень депресії не є дивною, оскільки використання магнію здебільшого зберігається для депресивних розладів через його участь в основних механізмах фізіопатології депресії. Крім того, попередні дані повідомляли про те, що потенційна ефективність магнію при депресії може бути пов'язана з модуляцією глутаматергічних сигналів, які відіграють ключову роль у нейропротекції, і з тим фактом, що магній діє як антагоніст NMDA-рецепторів [17]. Також показано, що магній може мати синергетичний

ефект у поєднанні з антидепресантами. Дійсно, огляд, проведений Serefko et al. (2016) свідчить, що магній може підвищити ефективність стандартного лікування антидепресантами [33].

Роль магнію в депресії також була продемонстрована в кількох доклінічних дослідженнях. Poleszak et al. (2005) виявили, що магній підсилює антидепресивну дію іміпраміну у мишей за допомогою тесту примусового плавання (FST) [34]. Та ж дослідницька група в 2006 році показала, що поєднання субтерапевтичних доз Mg^{2+} з субтерапевтичними дозами іміпраміну призводить до значного антидепресивного ефекту у моделях на тваринах [35]. Singewald та ін. (2004) продемонстрували, що іміпрамін може змінити поведінку, схожу на депресію, у шурів із низьким рівнем магнію [36]. Poleszak et al. (2007) показали, що магній у поєднанні з антагоністом NMDA під назвою МК-801, який схожий на кетамін, посилює його антидепресивний ефект [37]. Murck et al. (2013) повідомили, що магній і кетамін мають подібну дію на синапси, тому у пацієнтів з депресією рівень магнію можна використовувати для прогнозування ефекту кетаміну [38].

Тому, необхідні подальші дослідження впливу антидепресантів на внутрішньоклітинну концентрацію магнію в нейронах. Дослідження щодо депресії підкреслило зв'язок між розвитком цієї інвалідизуючої хвороби та зниженням рівня магнію в плазмі крові, що узгоджується з попередніми оглядами та мета-аналізами [12]. У світлі цих результатів кілька досліджень припустили, що для дорослих, які спостерігаються в закладах первинної медичної допомоги, нижчий рівень магнію в сироватці крові пов'язаний із симптомами депресії. Це зрештою підтверджує використання додаткового магнію як терапії. З цієї причини магній може вважатися ознакою патології або може представляти біомаркер відповіді на медикаментозне лікування у пацієнтів із розладами настрою, як також повідомлялося в попередньому огляді [39]. Дійсно, пацієнти з рефрактерною до терапії депресією мають нижчий рівень магнію в центральній нервовій системі порівняно з контрольною групою [25]. У спробі розробити дієтичну терапію для пацієнтів з депресією з низьким рівнем магнію, було б корисно використовувати дозу цього мінералу в поєднанні зі стандартним лікуванням антидепресантами для покращення наслідків захворювання, забезпечуючи індивідуальний підхід до депресії.

Однак лише кілька досліджень вивчали ефективність добавок магнію окремо або як доповнення до інших препаратів. Зокрема, з цих досліджень виявилось, що магній окремо, магній та інші мікроелементи, магній з вітаміном В6 або магній у комбінації з антидепресантами не можна вважати значно ефективними для лікування депресії, оскільки результати суперечливі. Встановлено, що внутрішньовенне введення магнію мало лише частковий незначний антидепресивний ефект у пацієнтів з депресією [24]. Можливим поясненням може бути особлива фармакокінетика магнію. Дійсно, загальна концентрація магнію є переважно внутрішньоклітинною, а концентрація вільних іонів не завжди корелює з загальною концентрацією.

Важливо, що супутні захворювання та інші фактори, такі як вік і географічне розташування, можуть сприяти отриманню суперечливих результатів. Крім того, інші фактори, пов'язані з психіатричними пацієнтами, можуть вплинути на ці висновки, такі як малорухливий спосіб життя, нездоровий режим харчування, куріння, зловживання алкоголем або психоактивними речовинами та зниження відповідності лікуванню.

Подібним чином докази, що свідчать про взаємозв'язок між тривожними розладами та магнієм, все ще суперечливі, хоча цей зв'язок добре встановлений у науковій літературі [40]. Однак ці негативні результати можуть бути пов'язані з невеликою кількістю досліджень, які вивчали значення магнію при тривожних розладах за останні 10 років, що зрештою свідчить про необхідність майбутніх досліджень, зосереджених на з'ясуванні механізму дії магнію, щоб визначити, чи має він анксиолітичні властивості.

Крім того, неоднозначні результати також були отримані в дослідженнях зв'язку між режимом харчування та дефіцитом магнію чи інших елементів (наприклад, цинку, заліза) у пацієнтів із СДУГ. Деякі дослідження показали ефективність, а інші – ні. Ці різноманітні результати можуть бути пов'язані з різними мінеральними добавками, а також з різними характеристиками пацієнтів за віком, тяжкістю та підтипом СДУГ.

Важливо, що цей огляд можна розглядати в світлі деяких обмежень, які впливають

із неоднорідності включених досліджень з точки зору (1) типів добавок магнію, (2) цільової популяції (3), періоду спостереження, (4) результату заходу, (4) тяжкості хвороби (5) розміру вибірки, (6) супутніх захворювань та (7) способу життя. Усі ці фактори могли обмежити можливість узагальнення результатів і ускладнили їх порівняння.

Висновок. Через відсутність узгодженості між доступними дослідженнями існує обмежена кількість доказів того, що магній, окремо або як додаткова терапія, корисний для лікування різних психічних розладів, навіть якщо велика кількість даних показала зниження рівня в плазмі, особливо у пацієнтів з депресією. Тому для обґрунтування ролі та впливу магнію на психіатричні захворювання потрібні більш масштабні та однорідні дослідження.

References:

1. Doran C.M., Kinchin I. A review of the economic impact of mental illness. *Aust. Health Rev.* 2019;43:43–48.
2. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. S.-M. Wang et al. *Chonnam Med. J.* 2018;54:101.
3. Sarris J. Nutritional Psychiatry: From Concept to the Clinic. *Drugs.* 2019;79:929–934.
4. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: A meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. J.Firth et al. *World Psychiatry.* 2019;18:308–324.
5. Magnesium and health outcomes: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational and intervention studies. N.Veronese et al. *Eur. J. Nutr.* 2020;59:263–272.
6. Hypomagnesaemia linked to depression: A systematic review and meta-analysis. W.Cheungpasitporn et al.*Intern. Med. J.* 2015;45:436–440.
7. Magnesium in schizophrenia. M.Ordak et al.*Pharmacol. Rep.* 2017;69:929–934.
8. Nechifor M. Magnesium in addiction—A general view. *Magnesium Res.* 2018;31:90–98.
9. The Role of Elements in Anxiety. K.Młyniec et al. *Vitam. Horm.* 2017;103:295–326.
10. Magnesium status and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. M.Effatpanah et al. *Psychiatry Res.* 2019;274:228–234.
11. Boyle N.B., Lawton C., Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review. *Nutrients.* 2017;9:429.
12. Phelan D., Molero P., Martínez-González M.A., Molendijk M. Magnesium and mood disorders: Systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open.* 2018;4:167–179.
13. Level of magnesium in psychiatry—What is the cause of ambiguous results? M. Ordak et al. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2018;51:136.
14. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. A. Botturi et al. *Nutrients.* 2020;12(6):1661.28.
15. Yamanaka R., Shindo Y., Oka K. Magnesium is a key player in neuronal maturation and neuropathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20.
16. Magnesium promotes the viability and induces differentiation of neural stem cells both in vitro and in vivo. C. Wu et al.*Neurol. Res.* 2019;41:208–215.
17. Effects of elevation of brain magnesium on fear conditioning, fear extinction, and synaptic plasticity in the infralimbic prefrontal cortex and lateral amygdala. N.Abumaria et al. *J. Neurosci.* 2011;31:14871–14881.
18. Zinc, magnesium and NMDA receptor alterations in the hippocampus of suicide victims. M.Sowa-Kučma et al.*J. Affect. Disord.* 2013;151:924–931.
19. The influence of some antipsychotics on erythrocyte magnesium and plasma magnesium, calcium, copper and zinc in patients with paranoid schizophrenia. M.Nechifor et al.*J. Am. Coll. Nutr.* 2004;23:549S–551S.
20. Ang A.W.K., Ko S.M., Tan C.H. Calcium, magnesium, and psychotic symptoms in a girl with idiopathic hypoparathyroidism. *Psychosom. Med.* 1995;57:299–302.

21. The Association between Serum Magnesium Levels and Depression in an Adult Primary Care Population. E.K.Tarleton et al.*Nutrients*. 2019;11:1475.
22. Screening of depression in overweight and obese pregnant women and its predictors. H.Salehi-Pourmehr et al.*J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019;45:2169–2177.
23. Effects of zinc and magnesium supplements on postpartum depression and anxiety: A randomized controlled clinical trial. F.E.Fard et al.*Women Health*. 2017;57:1115–1128.
24. Double-blind, randomized crossover study of intravenous infusion of magnesium sulfate versus 5% dextrose on depressive symptoms in adults with treatment-resistant depression. S.M.Mehdi et al. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017;71:204–211.
25. Plasma magnesium levels and treatment outcome in depressed patients. G.Camardese et al.*Nutr. Neurosci.* 2012;15:78–84.
26. Hamilton anxiety scale (HAMA) in infertile women with endometriosis and its correlation with magnesium levels in peritoneal fluid. E.Garalejić et al.*Psychiatr. Danub.* 2010;21:64–67.
27. Alterations of serum zinc, copper, manganese, iron, calcium, and magnesium concentrations and the complexity of interelement relations in patients with obsessive-compulsive disorder. H.Shohag et al.*Biol. Trace Elem. Res.* 2012;148:275–280.
28. Effects of haloperidol on human plasma magnesium. K.Jabotinsky-Rubin et al.*J. Psychiatr. Res.* 1993;27:155–159.
29. Ruljancic N., Mihanovic M., Cepelak I., Bakliza A. Platelet and serum calcium and magnesium concentration in suicidal and non-suicidal schizophrenic patients. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013;67:154–159.
30. Raj K.S., Keane-Miller C., Golden N.H. Hypomagnesemia in adolescents with eating disorders hospitalized for medical instability. *Nutr. Clin. Pract.* 2012;27:689–694.
31. Mahmoud M.M., El-Mazary A.A., Maher R.M., Saber M.M. Zinc, ferritin, magnesium and copper in a group of Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ital. J. Pediatr.* 2011;37:60.
32. Serum zinc, copper, zinc-to-copper ratio, and other essential elements and minerals in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A.V.Skalny et al.*J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020;58:126445.
33. Serefko A., Szopa A., Poleszak E. Magnesium and depression. *Magnes. Res.* 2016;29:112–119.
34. Effects of acute and chronic treatment with magnesium in the forced swim test in rats. E.Poleszak et al.*Pharmacol. Rep.* 2005;57:654–658.
35. Immobility stress induces depression-like behavior in the forced swim test in mice: Effect of magnesium and imipramine. E.Poleszak et al.*Pharmacol. Rep.* 2006;58:746–752.
36. Magnesium-deficient diet alters depression- and anxiety-related behavior in mice-influence of desipramine and *Hypericum perforatum* extract. N.Singewald et al.*Neuropharmacology*. 2004;47:1189–1197.
37. NMDA/glutamate mechanism of antidepressant-like action of magnesium in forced swim test in mice. E.Poleszak et al.*Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007;88:158–164.
38. Murck H. Ketamine, magnesium and major depression--from pharmacology to pathophysiology and back. *J. Psychiatr. Res.* 2013;47:955–965.
39. Effects of Magnesium Supplementation on Unipolar Depression: A Placebo-Controlled Study and Review of the Importance of Dosing and Magnesium Status in the Therapeutic Response. B.Ryszewska-Pokraśniewicz et al.*Nutrients*. 2018;10:1014.
40. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: The Hordaland Health Study. F.N.Jacka et al.*Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2009;43:45–52.

Робота надійшла в редакцію 09.11.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

**ПЕДАГОГ, ЛЕКТОР, ВЧЕНИЙ, КАНДИДАТ МЕДИЧНИХ НАУК
ІННА ПАВЛІВНА ГУРКАЛОВА**
(до 90-ліття з дня народження та 60 років праці на кафедрі загальної та клінічної
патофізіології)

Р. С. Вастьянов, В. П. Бабій, І. А. Кузьменко

Одеський національний медичний університет

**THE TEACHER, LECTURE, SCIENTIFIC, CANDIDATE OF MEDICAL
SCIENCE. INNA PAVLIVNA GURCALOVA**
(for 90-years from birthday and 60 years work at department of general and clinic
pathophysiology)

R. S. Vastyanov, V. P. Babiy, I. A. Kuzmenko

Odessa National Medical University

Інна Павлівна Попеско (з 1960 р. після одруження – Гуркалова) народилась 8 листопаду 1932 року в сім'ї службовців в м. Одесі. У 1951 році після закінчення школи поступила до Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова, який закінчила з відзнакою. У 1957 році була прийнята на посаду районного фтизіатру с. Бородіно в Одеській області. У вересні 1959 року пройшла за конкурсом до аспірантури та захистила кандидатську дисертацію у 1962 році. Надалі продовжила працювати асистентом, згодом, старшим викладачем на одеській кафедрі патофізіології до вересня 2021 року.

Протягом усього науково-педагогічного шляху вона підвищувала кваліфікацію у найкращих фахівців свого часу: у Центральному інституті вдосконалення лікарів М. (1969, 1972, 1974); Ленінградському педіатричному інституті (1979); Київському медичному інституті ім. О.О. Богомольця (1986).

Була однією з перших в своїй науково-дослідницькій роботі, яка почала займатися радіоіндикацією з метою вивчення патогенетичних механізмів впливу ультразвуку в експерименті. Результатом цих дослідів була її експериментально - клінічна кандидатська дисертація: "Вплив ультразвуку на проникність гемато - синовіального бар'єру у нормальних та патологічних умовах". Згодом, робота була продовжена - вивчалися не тільки проникність гемато - синовіального бар'єру під впливом терапевтичних доз ультразвуку, але й мінеральний обмін опорного апарату скелету та здібність кісткового трансплантату до приживлення.

Доволі сміливі кроки на той час були зроблені у лікуванні хворих з гемофтальмом після травм, операцій, цукрового діабету, гіпертонічної хвороби у співробітництві з кафедрами Одеського мед університету щодо вибору терапевтичних доз та їх здібність підвищувати проникність гісто – гематичних бар'єрів, стимуляції резорбції ексудату, зменшення больових відчуттів, покращення трофіки суглобів. Наукові роботи її були клінічно обґрунтовані й опубліковані у відомих виданнях того часу («Ортопедия, травматология и протезирование»; «Проблемы гистогематических барьеров»; «Офтальмологический журнал»; «Ревматизм»).

Науково-дослідницька робота з клініцистами продовжувалася ще багато років. У 70-ті роки минулого століття видатний вчений, терапевт, засновник ревматологічної клініки в Одесі, учень вченого - патофізіолога В. В. Вороніна, академік М. О. Ясиновський запропонував І. П. Гуркалової освоїти функціональні показники дихання на кафедрі II Московського медичного інституту, де на той час була найкраща апаратура та методики. Це було важке, але цікаве завдання, наслідками якого стала своєчасна діагностика, лікування, профілактика органічних пошкоджень легеневого апарату у хворих на ревматоїдний артрит

та ревматизм (М. О. Ясиновський, Н. Б. Руденко, І. П. Попеско-Гуркалова. О состоянии легких при инфекционном неспецифическом (ревматоидном) полиартрите // Ревматизм и другие коллагеновые заболевания: Сборник научн. Работ.- Одесса, 1978). Наукова співпраця з ревматологами кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб продовжується й у теперішній час. Результатом такої плідної праці стала монографія Гоженко А.І., Якіменко О. О, Савицького І. В., Гуркалової І. П., Закачової Л. В., Антипової Н. М., Тихончук Н. С., «Патофизиологические и клинические аспекты патологии соединительной ткани. Стандарты диагностики, лечения и профилактики» (2015), в якій з сучасних позицій наведені данні щодо ролі сполучної тканини у механізмах адаптації до дії факторів зовнішнього середовища, які можуть провокувати поліорганну та полісистемну патологію, яка призводить до погіршення якості життя та інвалідизації в працездатному віці. Крім того, монографія мала попит та швидко розповсюдилась між лікарями - інтернами, терапевтами, патофізіологами, ортопедами-травматологами. Наразі, продовжується вивчення патогенетичних механізмів коморбідної патології при ревматоїдних артритах та системних ураженнях сполучної тканини (СЧВ), особливості аутоімунних проявів пошкоджень.

І. П. Гуркалова присвятила багато часу педагогічній роботі на кафедрі патофізіології: читала лекції, проводила практичні та семінарські заняття, створювала методичні рекомендації. У 1998 році, коли з'явилися англійські студенти, вона була ініціатором написання підручника по патофізіології англійською мовою. Спочатку був створений Практикум «General and Clinical Pathophysiology. Work book for medical students» (2002) та надалі, під редакторством професора Гоженко А. І., Гуркалової І. П. та Савицького І. В., підручник, який відповідав вимогам МОЗ України до навчальної програми вищих учбових закладів країни (2005, 2013). Крім того, вона стала авторкою 8-ми глав підручника для англійських студентів під редакцію відомих патофізіологів, професорів А. В. Кубишкіна та А. І. Гоженко, який витримав 2 видання (2014, 2016).

І. П. Гуркалової належать наукові друковані праці та доповіді з питань історії науки, фахівців патологічної фізіології, в яких червоною ниткою проходить думка її видатного вчителя М. Н. Зайко: «...немає нічого більш важливого, ніж патологічна фізіологія, історія патологічної фізіології – це історія ідей». Микола Никифорович Зайко був багатогранною та складною особистістю, який постійно заряджав енергією своїх учнів. У роки його керівництва Одеською кафедрою завжди панувала атмосфера високої інтелігентності, творчості, здорової конкуренції. Він був не тільки видатним вченим та педагогом, а й мудрою людиною, прекрасним організатором, який вмів керувати колективом. *«Я пишу своєму вчителю...», - розповідає ювіляр. «Дуже рада бути представником його наукової школи й розумію, що досягнуте мною стало можливим завдяки міцному підґрунню, наданого Миколою Никифоровичем Зайко та іншими видатними вченими та науковцями, в яких я вчилася все життя».*

За сумлінну викладацьку та наукову працю в Одеському Національному медичному університеті у 1986 році Гуркалову Інну Павлівну нагородили медаллю «Ветеран труда». У вересні 2021 року - пам'ятною медаллю на честь засновників патофізіології О. О. Богомольця та В. В. Підвисоцького, від Президії Українського наукового товариства патофізіологів, на підставі Рішення УНТП та за підписом президента УНТП, заслуженого діяча науки та техніки України, д. мед. н., професора А. І. Гоженка та віце-президента УНТП, заслуженого діяча науки та техніки України професора Р. С. Вастьянова. У 2008 році «За вагомий особистий внесок у розвиток охорони здоров'я та високий професіоналізм», нагороджена Почесною Грамотою від МОЗ України та «Подякою Ректора» академіка В. М. Запорожана «За сумлінну навчальну, організаційну та наукову роботу в університеті протягом 60 років, високий професіоналізм та вагомий внесок у розвиток вітчизняної освіти».

Колеги Інни Павлівни цінують її за широкий кругозір, вміння просто донести складну інформацію до кожного студента та молодих колег по кафедрі. Її яскраві лекції та практичні заняття вражають своєю логікою та глибиною. Можна було почути слова подяки від студентів, особливо англійських. Вона почала вивчати англійську мову вже в зрілому віці та згодом, вільно демонструвала свої успіхи. Прекрасний педагог, лектор, досвідчена людина, вона ніколи не зупиняється на досягнутому та продовжує втілювати свої ідеї у

розвиток сучасної медичної науки. Вона професіонал справи, якій віддає усю себе та своє життя. Бажаємо шановній Інні Павлівні міцного здоров'я, натхнення, маленьких та великих радощів.



Інна Павлівна Гуркалова. ОМІ. Кафедра патофізіології. Сеанс ультразвуку (1960 г.)

**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-почту.

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 кожную 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**

Хоменко І. П., Хорошун Е. М.
 Макаров В. В., Негодуйко В. В.
 Тertiшний С. В., Корнієнко С. М.
 Вайс Б., Майданюк В. П.
**ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ
 ХІРУРГІЧНОЇ ДОПОМОГИ
 ПОРАНЕНИМ З ВОГНЕПАЛЬНИМИ
 ДЕФЕКТАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН НА І
 ТА ІІ РІВНЯХ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ
 ДОПОМОГИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ
 ОПЕРАЦІЇ ОБ'ЄДНАНИХ СИЛ.....3**

Khomenko I. P., Khoroshun E. M.
 Makarov V. V., Nehoduyko V. V.
 Tertyshnyi S. V., Kornienko S. M.
 Weiss B., Maidanyuk V. P.
**PECULIARITIES OF SURGICAL
 ASSISTANCE PROVIDING TO
 WOUNDED WITH GUNSHOT DEFECTS
 OF SOFT TISSUES AT THE I AND THE
 II LEVELS OF MEDICAL ASSISTANCE
 DURING THE JOINT FORCES
 OPERATION3**

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА**CLINICAL MEDICINE**

Носенко О. М., Юрченко С. В.
 Парницька О. І.
**ВПЛИВ НАДМІРНОЇ ВАГИ ТІЛА НА
 РЕЦЕПТИВНІСТЬ ЕНДОМЕТРІЯ У
 БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З НЕАТИПО-
 ВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ
13**

Nosenko O. M., Yurchenko S. V.
 Parnitskaya O. I.
**EFFECT OF OVERWEIGHT ON
 ENDOMETRIAL RECEPTIVITY IN
 INFERTILE WOMEN WITH NON-
 ATYPICAL ENDOMETRIAL
 HYPERPLASIA 13**

Гаркавенко К. В., Зуб О. В.
**ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ
 ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧ-
 НИМ СИНДРОМОМ24**

Harkavenko K. V., Zub O. V.
**DISORDERS OF MENSTRUAL
 FUNCTION IN WOMEN WITH
 METABOLIC SYNDROME 24**

Сисоева І. В., Ільїна-Стогнієнко В. Ю.
 Черемних Г. І., Корнієнко С. В.
 Руснак С. В.
**ПОСТРЕАНІМАЦІЙНИЙ ХВОРОБА.
 ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ
 ПАЦІЄНТІВ І ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ
 31**

Sysoeva I. V., Ilyina-Stognienko V. Yu.
 Cheremnykh G. I., Kornienko S. V.
 Russnak S. V.
**POST-RESUSCITATION SYNDROME.
 FEATURES OF PATIENTS'
 MANAGEMENT AND TREATMENT
 TACTICS31**

Берлінська Л. І.
**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ
 ПРЕЕКЛАМПСІЇ ТА МАНІФЕСТАЦІЯ
 ДЕЯКИХ КЛІНІЧНИХ ФОРМ
38**

Berlinskaya L. I.
**PATHOGENETIC FACTORS OF
 PREECLAMPSIA AND THE
 MANIFESTATION OF SOME CLINICAL
 FORMS 38**

НОВІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

Левицька Г. В., Савицький І. В.
**ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ
 АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ В
 ЛІКУВАННІ РЕГМАТОГЕННОГО
 ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ.....48**

NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

Levytska G. V., Savytskyi I. V.
**PROSPECTS OF THE USE OF
 ANTIOXIDANT THERAPY IN THE
 TREATMENT OF RHEMATOGENIC
 RETINAL DETACHMENT.....48**

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ
ТА МЕДИЦИНИ**

Чулак Ю. Л.
**СИСТЕМНІ МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В
 ОРГАНІЗМІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕН-
 ТАЛЬНІЙ ТРАВМІ ПІДНЕБІННЯ.....56**

**EXPERIMENTAL AND THEORETICAL
ASPECTS OF BIOLOGY AND
MEDICINE**

Chulak Yu. L.
**SYSTEMIC METABOLIC CHANGES IN
 THE BODY DURING EXPERIMENTAL
 PALATE INJURY.....56**

Савицький В. І.
**РОЛЬ ГОСТРОФАЗОВИХ МАРКЕРІВ
 ЗАПАЛЕННЯ В ІМУНОПАТОГЕНЕЗИ
 АНТИФОСФОЛІПІДНОГО
 СИНДРОМУ ТА ЗА УМОВ ЙОГО
 КОРЕКЦІЇ
61**

Savytskyi V. I.
**THE ROLE OF ACUTE PHASE
 MARKERS OF INFLAMMATION IN
 THE IMMUNOPATHOGENESIS OF
 ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND
 THE CONDITIONS OF ITS
 CORRECTION61**

Каштелян О. А., Савицький І. В.
**ПРООКСИДАНТНО-
 АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС В
 ПЕРЕДМІХУРОВІЙ ЗАЛОЗІ У ЩУРІВ
 ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
 ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ67**

Kashtelyan O. A., Savytskyi I. V.
**PROOXIDANT-ANTIOXIDANT
 BALANCE IN THE PROSTATE GLAND
 OF RATS UNDER THE CONDITIONS
 OF EXPERIMENTAL CHRONIC
 PROSTATITIS67**

Регада М. С., Олекшій П. В.
**ВПЛИВ ТІОЦЕТАМУ НА ПОРУШЕНІ
 ПОКАЗНИКИ ПРОТЕЇНАЗО-
 ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ В
 ТКАНИНАХ ПАРАДОНТА ЗА УМОВ
 ФОРМУВАННЯ
 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
 ПАРАДОНТИТУ ТА
 ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ73**

Reheda M. S., Olekshij P. V.
**THE INFLUENCE OF THIO CETAM ON
 THE DISTURBED INDICATORS OF
 THE PROTEINASE-INHIBITORY
 SYSTEM IN PERIODONTAL TISSUES
 UNDER THE CONDITIONS OF THE
 EXPERIMENTAL PERIODONTITIS
 AND IMMOBILIZATION STRESS
 FORMATION73**

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Чабан Т. В., Усиченко О. М.
 Усиченко К. М., Лаврюкова С. Я.
 Пастерначенко Н. С., Мозгова В. О.
 Черкашина А. І.
**СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОТРОПНОЇ
 ТА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ
 ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ ВІРУСНОЇ
 ЕТІОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).78**

REVIEWS

Chaban T.V., Usychenko O.M.
 Usychenko K.M., Lavryukova S.Ya.
 Pasternachenko N.S., Mozgova V.O.
 Cherkashina A.I.
**MODERN ASPECTS OF ETIOTROPIC
 AND PATHOGENETIC THERAPY OF
 CHRONIC HEPATITIS OF VIRAL
 ETIOLOGY78**

Бабієнко В. В., Мокієнко А. В.
Комлевой О. М., Горошков О. В.
МАГНІЙ І МЕНТАЛЬНІ РОЗЛАДИ
.....85

Babienko V. V., Mokiyeenko A. V.
Komlevoy O. M., Goroshkov O. V.
**MAGNESIUM AND MENTAL
DISORDERS**85

ЮВІЛЕЇ

JUBILEES

Вастьянов Р. С., Бабій В. П.
Кузьменко І. А.
**ПЕДАГОГ, ЛЕКТОР, ВЧЕНИЙ,
КАНДИДАТ МЕДИЧНИХ НАУК
ІННА ПАВЛІВНА ГУРКАЛОВА**
.....93

Vastyanov R. S., Babiy V. P.
Kuzmenko I. A.
**THE TEACHER, LECTURE,
SCIENTIFIC, CANDIDATE OF
MEDICAL SCIENCE. INNA PAVLIVNA
GURCALOVA** 93

ІНФОРМАЦІЯ

INFORMATION

.....96

.....96