
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

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 (101)
(жовтень - грудень)

Одеса 2023

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, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, А. А. Гудима, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, И. В. Савицький, С. М. Пасічник, Е. М. Псядло, Н. Д. Філінець, В. В. Шухтін

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (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.herald.org.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 22.12.2023 р.. Підписано до друку 27.12.2023 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

УДК 614.8(075.3)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606586>

¹В. П. Майданюк, ¹О. С. Панченко, ¹Я. В. Бєсєда, ²В. М. Якимець, ²В. П. Печиборщ,
³В. В. Якимець, ⁴О. В. Печиборщ, ¹Д. Є. Лапшин

МЕДИЧНИЙ ЗАХИСТ ВІЙСЬК ТА НАСЕЛЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ БОЙОВИХ ЗАПАЛЮВАЛЬНИХ РЕЧОВИН

¹Одеський національний медичний університет,
² ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»;
³Українська військово-медична академія;
⁴Головний військово-медичний клінічний центр (Центральний клінічний госпіталь
Державної прикордонної служби України)

Authors' Information

Майданюк В.П. <https://orcid.org/0000-0002-3351-1515>
Панченко О.С. <https://orcid.org/0000-0001-8130-0811>
Бєсєда Я.В. <https://orcid.org/0009-0004-1683-0292>
Якимець В.М. <https://orcid.org/0000-0002-5407-4609>
Печиборщ В.П. <https://orcid.org/0000-0003-4598-9644>
Якимець В.В. <https://orcid.org/0000-0002-2221-4611>
Печиборщ О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4985-3069>

Summary. Maydanyuk V. P., ¹Panchenko O. Ye., ¹Biesieda Ya. V., ²Yakymets V. M., ²Pechiborshch V. P., ³Yakymets V. V., ⁴Pechiborshch O. V., ¹Lapshin D. Ye.. **MEDICAL PROTECTION OF THE MILITARY AND THE CIVILIANS WHEN USING INCENDIENTS.** -¹*Odessa National Medical University*; ²*State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine"*; ³*Ukrainian Military Medical Academy*; ⁴*Main Military Medical Clinical Center (Central Clinical Hospital of the State Border Service of Ukraine)*; e-mail: 411maidanyuk@ukr.net. The problem of military and civilians medical protection from prohibited types of military incendiaries use by Russian troops becomes especially urgent. The authors substantiated the need for the military personnel and civilians studying the basics of medical protection in conditions of war on the basis of research of military incendiaries use by Russian invaders. An effective algorithm for pre-medical, medical and emergency medical care providing is proposed. To achieve the goal, the authors used the materials of the experience of the use of combat incendiary substances in combat conditions, regulatory and legal documents, scientific publications as well as bibliographic, analytical and the method of systematic analysis. Based on a comprehensive analysis of military incendiaries use in the wars of the XX-XXI centuries, an algorithm for pre-medical and medical care providing at the stages of medical evacuation to the personnel of the Ukrainian Armed Forces and the civilian population in combat conditions is proposed. The fulfillment of medical protection requirements by the Ukrainian Armed Forces personnel in case of military incendiaries damage significantly improves the indicators of life and health protection of Motherland defenders and the civilians.

Key words: military incendiaries, pre-medical, medical and first aid, medical evacuation stage, medical protection of military and the civilians

Реферат. Майданюк В. П., Панченко О. Є., Беседа Я. В., Якимець В. М., Печиборщ В. П., Якимець В. В., Печиборщ О. В., Лапшин Д. Є. **МЕДИЧНИЙ ЗАХИСТ ВІЙСЬК ТА НАСЕЛЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ БОЙОВИХ ЗАПАЛЮВАЛЬНИХ РЕЧОВИН.** На фоні використання російськими військами заборонених видів бойових запалювальних речовин питання медичного захисту військ та мирного населення від них набуває особливої актуальності. На основі досліджень досвіду застосування російськими загарбниками бойових запалювальних речовин автори обґрунтували необхідність вивчення особливим складом військ та населенням основ медичного захисту в умовах війни. Запропоновано ефективний алгоритм дій для надання домедичної, медичної та екстреної медичної допомоги. Для досягнення мети авторами використані матеріали досвіду застосування бойових запальних речовин в бойових умовах, нормативно-правові документи, наукові публікації, а також бібліографічний, аналітичний методи та метод системного аналізу. На основі всебічного аналізу застосування бойових запальних речовин у війнах ХХ-ХХІ століття запропонований алгоритм надання домедичної, медичної та долікарської допомоги на етапах медичної евакуації особовому складу військ Збройних Сил України та населенню в бойових умовах. Виконання особовим складом військ Збройних Сил України вимог медичного захисту при ураженнях бойовими запалювальними речовинами суттєво поліпшує показники збереження життя та здоров'я захисників Вітчизни та мирного населення.

Ключові слова: бойові запалювальні речовини, домедична, медична та долікарська допомога, етап медичної евакуації, медичний захист військ та населення

Вступ

Збройні сили України (ЗСУ), Сили територіальної оборони Збройних Сил, Національна гвардія, Державна Прикордонна служба та інші силові структури і відомства України захищають суверенітет та територіальну цілісність нашої незалежної Держави, при цьому проявляючи зразки мужності, відваги та патріотизму. На захист нашої Батьківщини стало все населення України та мешканці міст Херсона, Бучі, Ірпеня, Гостомеля Маріуполя та ін. Завдяки мужності і героїзму підрозділів Державної служби України з надзвичайних ситуацій, Збройних ЗСУ, Медичної служби ЗСУ в процесі ліквідації наслідків застосування загарбниками повітряних бомбардувань, ракетних, артилерійських та мінометних обстрілів житлових кварталів міст Харкова, Сум, Чернігова, Києва збережене життя десяткам тисяч мирного населення.

Окупанти не відмовляються від застосування заборонених видів летальної зброї, що підтверджується застосуванням фосфорних боеприпасів при бомбардуваннях і артилерійських обстрілах бойових порядків військ та житлових масивів Краматорська, Попасної, Ірпеня, Гостомеля та інших зруйнованих міст (рис. 1) [1].



Рис. 1. На Луганщині окупанти обстріляли Попасну фосфорними боеприпасами
Джерело:<https://armyinform.com.ua/2022/03/13/na-luganshyni-okupanty-obstrilyaly-popasnu-fosfornymy-boyeprypasamy/>

Висока температура горіння бойових запалювальних речовин (БЗР) спричиняє тяжкі опіки, які призводять до інвалідності, а вдихання парів цих речовин може випалювати легені.

Враховуючи невивірливість та інтенсивність вражаючої дії БЗР, використання такого виду зброї заборонено у місцях розташування цивільних осіб, що закріплено у Протоколі №3 Женевської Конвенції ООН від 10 жовтня 1980 року [2, 3].

На сьогоднішній день, на фоні застосування російськими військами бойових запалювальних речовин (БЗР) в умовах війни, питання медичного захисту військ та мирного населення від них, набуває особливої актуальності.

Метою роботи є поглиблене вивчення особливостей надання медичного захисту особовому складу військ Збройних сил України на полі бою та населенню, ураженому бойовими запалювальними речовинами в сучасних умовах війни.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні використані нормативно-правові документи, наукові публікації. Дослідження здійснено за допомогою аналітичного, бібліографічного, історичного та логічного методів, а також методу системного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

Російські окупанти при бомбардуванні українських міст використовують фосфорні боеприпаси, які класифікуються як БЗР, що призначені для ураження живої сили, техніки, матеріальних засобів, створення пожеж у зонах його розташування і характеризуються легкою займистістю, повільним тривалим горінням з високою температурою та стійкістю полум'я до гасіння. Завдяки своїй желеподібній консистенції бойові запалювальні речовини легко прилипають до об'єктів ураження, при умові неможливості повного знешкодження та зняття з ураженої поверхні, спричиняють тривалу дію високої температури та токсичної дії продуктів горіння на організм ураженого.

Ще в 1972 році на основі аналізу бойових дій та вивчення результатів використання запальних боеприпасів під час В'єтнамської війни спеціальна комісія Організації Об'єднаних Націй умовно віднесла такий вид озброєнь до зброї масової поразки. Запальна зброя, згідно з визначенням Міжнародного гуманітарного права – це боеприпаси, які за рахунок хімічної реакції виділяють велику кількість тепла або вогню та впливаючи на організм людини, викликають опіки та отруєння токсичними продуктами горіння. Метою таких боеприпасів може бути як поразка особового складу, так і пошкодження будівель, споруд та техніки. Існують різні види бойового запального озброєння та хімічного їх наповнення - вогнемети, снаряди, ракети, бомби із запальними сумішами та інші види доставки запальних речовин до місця застосування [6].

Різні запальні суміші відрізняються за масштабом ураження, який залежить від швидкості, температури та умов горіння, а також за складом хімічних та інших додаткових речовин, що становлять основу для горіння.

За складом можна виділити, крім звичайного та пластифікованого фосфору, кілька груп запальних сумішей: терміт та термітні складові, термобаричні суміші, різні запальні рецептури на основі нафтопродуктів, металізовані суміші.

Особливістю запальних сумішей на основі білого фосфору є самозаймання на повітрі з високою температурою горіння до 1200⁰С, що використовується також як запал для інших запальних боеприпасів. При додаванні до фосфора каучуку набуває особливість прилипання до одягу та споруд, що посилює вражаючу дію (пластифікований фосфор).

Небезпечною та високотемпературною бойовою запальною зброєю є суміші, найчастіше, на основі алюмінію та оксидів заліза – група термітних сумішей. Горіння таких боеприпасів може відбуватися без кисню, температура горіння піднімається до високих цифр – 3500⁰С. Такі фізико-хімічні властивості дозволяють пропалювати метал і виводити з ладу техніку [7].

Основою вражаючої дії термобаричних боеприпасів є можливість ураження противника у захисних спорудах (окопах, бліндажах). Досягається така дія за рахунок того, що суміш спочатку розпоршується над площею, а потім швидко горить, завдаючи масивних і важких поразок особовому складу.

Найбільшого поширення та бойове застосування набули суміші на основі нафтопродуктів та їх похідних, що пояснюється легкістю у виробництві та зберіганні. Основою таких сумішей під назвою напалм є нафтит і різні додавання, які можуть змінювати в'язкість з'єднання. Залежно від бойових завдань використовуються різні ступені в'язкості. До складу рідких запальних сумішей на основі нафтопродуктів можуть входити мастила, дизельне паливо, бензин, а при додаванні горючих та не горючих загусників виготовляються в'язкі склади [8].

Додатковим ефектом при застосуванні напалмових сумішей є токсична дія продуктів горіння. При попаданні газів, що утворюються під час горіння, може розвинути отруєння організму (токсемія) аж до асфіксії. Опіки при застосуванні напалмів мають ряд характерних рис – вони глибокі, викликають інтенсивний біль, який часто розвивається до больового шоку, що є причиною високої летальності. [8, 9].

Існують запальні суміші, які не є вибуховим пристроєм або вибуховою речовиною, але широко використовуються в ситуаціях, коли таку суміш можна виготовити без використання технологічного процесу із застосуванням легкодоступних компонентів. В даному випадку можна говорити про виготовлення та застосування так званих «Коктейлей Молотова», «Узвар Бандери», «Бандера-смузі» та інше. У виготовленні використовується спирт, бензин, розчинник та друк компоненти які поміщаються в пляшки або інші скляні ємності з палаючим елементом.

Можна відзначити ряд особливостей вражаючого на особовий склад військ бойових запальних речовин. При застосуванні такого виду озброєння виникають одночасно великі групи уражених, та опіки у більшості важкого IV – III ступеня з наявністю сильного больового синдрому (табл. 1).

Таблиця 1

Структура тяжкості опіків при застосуванні напалму, %

Ступінь глибини уражень при застосуванні напалму	III – IV ст.	II ст.	I ст.
% різних ступенів опіків при застосуванні напалму	75,5	24,3	0,2

Враховуючи вражаючу дію різного виду озброєння, що використовується противником, структуру санітарних втрат, необхідно коригувати та змінювати організацію медичного забезпечення військ та різних підрозділів [9].

Дослідження досвіду широкомасштабних війн та локальних конфліктів свідчить про те, що серед бойових санітарних втрат значні відсотки складають поранені, уражені із закритою травмою та контужені. Водночас з розвитком та модернізацією сил і засобів зброї масового знищення, до яких відносяться ціла низка бойових запалювальних речовин, змінюється і структура санітарних втрат, серед яких опіки - як наслідки їх застосування.

Кожна війна, якою б вона за обсягами та інтенсивністю бойових дій не була, супроводжується і не бойовими санітарними втратами, серед яких значну частку складають хворі, крім того існують інші, різного роду травмування особового складу військ під час виконання не бойових завдань.

Розрахункові дані за ступенем тяжкості стану поранених свідчить про те, що при ураженні високоточною зброєю до 50%, а вогнепальною зброєю до 25% будуть складати вкрай тяжкі поранені. Тяжкі поранення до 45% від ураження касетними боеприпасами, до 20% осколочно-фугасними боеприпасами, високоточною зброєю та запалювальними сумішами складають тяжкі поранення та ураження. До 55% уражених запалювальними сумішами, до 40% поранених осколочно-фугасними боеприпасами та до 30% відповідно вогнепальною зброєю, касетними боеприпасами та боеприпасами об'ємного вибуху можуть бути середньої тяжкості [10].

На підставі розрахункової структури та тяжкості санітарних втрат можна звернути увагу на актуальність питання організації медичного захисту особового складу військ та мирного населення. Особливої уваги потребують заходи щодо вивчення особовим складом військ та населенням питань само- і взаємодопомоги, домедичної допомоги при застосування БЗР. Медичним підрозділам доцільно вивчити особливості надання медичної допомоги та підготовки уражених, потерпілих від БЗР до евакуації. Означені уражені

потребують спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги та довготривалого лікування у відповідних військово-медичних закладах та закладах охорони здоров'я.

Таким чином, доцільно почати з фосфорних боєприпасів, які застосовувались під час війни на території України, які начинені білим фосфором (БФ). Ця воскоподібна самозапальна речовина при контакті з киснем, від безколірного та до жовтого світлопроникного кольору, за своєю дією аналогічна напалму. При попаданні на шкіру та підшкірні шари, крім термічного опіку, виникають і кислотні опіки внаслідок взаємодії фосфору з водою. Горіння білого фосфору в присутності води відбувається з утворенням ортофосфорної та фосфорної кислот, що і зумовлює додаткові глибокі кислотні опіки. Найбільш ефективним методом гасіння фосфору є припинення доступу кисню. Враховуючи температуру плавлення фосфору (44,2⁰C), при застосуванні для нейтралізації гарячої води, що сприятиме проникненню його безпосередньо в кров, в рази може збільшити токсичну поразку потерпілого. При горінні БФ виділяється їдкий дим, що має часниковий запах.

Клінічно, при застосуванні БФ, виникає не тільки вражаюча дія високої температури, а й цілий комплекс токсичної дії цієї речовини. Загальнотоксична дія виникає при попаданні в організм невеликої кількості речовини, смертельною дозою при потрапленні всередину вважається 0,01 г.

Білий фосфор викликає глибокі хворобливі опіки та токсичну дію на нервову, дихальну та інші системи. При вдиханні продуктів горіння виникають термічні та хімічні опіки верхніх дихальних шляхів та розвивається дихальна недостатність аж до зупинки дихання. В уражених, крім прямої температурної дії, виникає головний біль, слабкість, запаморочення, розлад дихання. Через нетривалий час, під дією токсичних компонентів даної речовини, може розвинути печінкова або ниркова недостатність з подальшим погіршенням стану ураженого до можливого розвитку коми [11].

Бойові запальні суміші з допомогою білого фосфору викликають глибокі важкі опіки. По глибині ураження виділяють чотири ступені ураження: I – проявляється у вигляді почервоніння шкіри (легкий ступінь), що виникають при ураженні тільки епідермісу; II – середній ступінь тяжкості при якому утворюються на місці дії пухирі з ураженням епітелію до паросткового шару; важкий III ступінь відзначається при ураженні всієї товщі шкіри – епідермісу і дерми; при впливі на всі тканини, що підлягають аж до м'язів і кісток, відзначається як найважчий IV ступінь глибини ураження, при якому часто розвивається опіковий шок із втратою свідомості.

З урахуванням фізико-хімічних властивостей фосфору для нейтралізації при попаданні на шкіру можна використовувати лужні розчини, з яких найбільш доступним може бути двовідсотковий розчин харчової соди, розчин перманганату калію, розчин мідного купоросу (5% розчин сульфату міді). Слід зазначити, що при опіках II-IV ступенів розвивається опікова хвороба з масивною інтоксикацією та можливим розвитком тривалого опікового шоку. На фоні інтоксикації та порушення водно-сольового обміну виникають токсичні пневмонії, гепатити, нефрити, гострі виразки шлунково-кишкового тракту [10].

Повноцінне, якісне та своєчасне надання домедичної і медичної допомоги та підготовка до евакуації на етапи медичної евакуації уражених з опіками, викликаними горінням білого фосфору в умовах бойових дій, потребує спеціальних знань особового складу військ та особового складу військової ланки Медичних сил Збройних сил, населення, співробітників екстреної медичної допомоги та медицини катастроф.

Надання класичної домедичної та медичної допомоги у повному обсязі при ураженні особового складу військ чи громадян білим фосфором доволі нескладне, але забезпечити виконання повного переліку заходів в польових умовах під час бойових дій, повітряного бомбардування чи артилерійського обстрілу мирних кварталів міста не завжди можливо.

Необхідно відзначити ряд рекомендацій для особового складу військових підрозділів, населення, які зазнали дії бойових запальних сумішей.

Загальний захист від дії БЗР полягає у використанні різного виду оборонних та цивільних споруд, до яких можна віднести бомбосховища, криті траншеї, бліндажі, броньовану техніку та ін. При можливості залишити зону ураження у бік протилежного напрямку вітру. Індивідуальним захистом може бути плащ-накидка, зимовий одяг, тактичні окуляри. Необхідною умовою для розуміння застосування засобів індивідуального захисту у

разі потрапляння запальних сумішей – це можливість швидкого скидання, стягування одягу, що горить. Якщо такої можливості немає, можна частину, що горить, притиснути до землі для припинення доступу повітря або кататися по землі для збиття вогню, а у разі невеликого вогнища ураження притиснути рукавом з тією ж метою. Можливе використання для захисту техніки та людей тентів, чохлів або брезентів, які швидко скидають і гасять вже на землі. Для захисту дихальних шляхів використовуються респіратори, змочені у воді хустки, марлеві маски тощо.

Допомога постраждалому у разі застосування противником запальних сумішей вимагає уваги особливостям проведення таких заходів. В умовах боєзіткнення, що триває, дії повинні відповідати загальноприйнятим діям у «зоні обстрілу». Помітити невеликі ділянки попадання напалму або білого фосфору на одяг можна по диму, що виділяється, флюорисценції синьо-зеленого кольору. З метою припинення попадання кисню до вогнища необхідно накрити його курткою, брезентом, щільною тканиною, можна використовувати воду, сніг, пісок, землю. Зтрисати частинки суміші можна шарфом, шапкою, рукавицями або будь-якою щільною тканиною. Обережність необхідна під час використання потоку води струменем, оскільки разом із бризками води може поширюватися і запальна суміш. Не рекомендується використовувати для гасіння метод витирання, при якому площа ураження збільшується та намагається збити полум'я голими руками [8].

Евакуація із зони обстрілу здійснюється у бік проти напрямку вітру для уникнення отруєння продуктами горіння, при цьому уникати контакту із запальними сумішами та обходити ділянки поверхонь з наявністю таких речовин. У зоні укриття проводяться заходи щодо гасіння вогнищ горіння. При ураженні білим фосфором використовувати мідний купорос (розчин сульфату міді 5%), розчин перманганату калію, а для припинення дії кислот, що утворюються, використовувати 2% розчин харчової соди (бікарбонат натрію). Для оцінки площі ураження використовувати правило «дев'яток» або правило «долоні». На ділянку опіків можливе використання протиопікових бинтів, серветок, але після застосування мідного купоросу та харчової соди. Як тільки виникає впевненість у припиненні горіння на місці опіків накладається стерильна пов'язка (опікові бульбашки не розкривають, прилипла тканина на місці опіку не видаляється). Кінцівкам з опіками надається таке положення, при якому шкіра повинна бути максимально натягнута (згинається кінцівка якщо опік в області розгинальної поверхні або розгинається якщо на поверхні, що згинає). Застосування знеболюючих виконується на етапах медичної евакуації за показаннями [8].

Важливо знати на даному етапі, що та частина тіла, яка зазнала дії високої температури, повинна бути звільнена від одягу, при цьому прилиплий до шкіри одяг залишається на місці, а решта обрізається навколо місця поразки. У разі наявності опікових бульбашок розкривати їх не можна, різні мазі і жировмісні речовини не використовують. На зону ураження при подальшому транспортуванні, накладається проста стерильна пов'язка.

За першої нагоди необхідно евакуювати ураженого (потерпілого) для надання спеціалізованої та високо-спеціалізованої медичної допомоги у відповідних військово-медичних закладах та закладах охорони здоров'я. Лікування та реабілітація довготривалі, після чого залишаються келоїдні рубці та контрактури [8].

Медичний захист від інших БЗР здійснюється по аналогії з ураженнями білим фосфором та напалмом.

На підставі досвіду проведення військових операцій 40-ї Армії в Республіці Афганістан можна відмітити кілька моментів, які говорять про складність лікування опікових хворих. Перше - потреба в інтенсивній терапії у хворих з опіками досягала 45% (табл. 2) [11].

Таблиця 2

Військові, що потребують проведення інтенсивної терапії залежно від характеру ураження

№	Характер пошкодження	Середній показник, %
1.	Вогнепальне поранення	36,3
2.	Інші травми	17,9
3.	Опіки	45,8
4.	Разом	100,0

Друге - необхідність витрат за часом для виведення з шокового стану поранених становить 6-8 годин, тоді як виведення з опікового шоку потрібно від 48 до 72 годин [11].

Лікування цих опіків супроводжується великими затратами на лікарські засоби. Після тривалого лікування потребується довготривала реабілітація, після чого у таких поранених (уражених) залишаються келоїдні рубці та контрактури, які призводять до їх інвалідизації.

Висновки.

В умовах ведення війни, знання особовим складом військ та населенням основних властивостей бойових запалювальних речовин, надання домедичної допомоги в умовах їх застосування та медичної допомоги на етапах медичної евакуації забезпечує суттєве поліпшення показників збереження життя і здоров'я уражених військовослужбовців і населення та знижує рівень їх інвалідизації.

Література/References:

1. Сафронов Т. Не фосфор: Росія використовує по Україні запалювальні снаряди 9M22C <http://mil.in.ua/uk/articles/ne-fosfor-rosiya-vykorlystovuye-po-ukrayini-zapalni-snaryady-9m22s/> [Safronov T. Not phosphorus: Russia uses 9M22C incendiary projectiles in Ukraine]

2. Наказ Міністерства оборони України «Про затвердження Інструкції про порядок виконання норм міжнародного гуманітарного права у Збройних Силах України» від 23.03.2017 р. № 164. Офіційний вісник України. – 2017, №61, стаття 1886, реєстраційний код акта 86766/2017. - С. 180. [Order of the Ministry of Defense of Ukraine "On approval of the Instruction on the procedure for the implementation of norms of international humanitarian law in the Armed Forces of Ukraine" dated March 23, 2017 No. 164. Official Gazette of Ukraine. – 2017, No. 61, Article 1886, act registration code 86766/2017. - P. 180.]

3. Сенаторова О. В. Права людини і збройні конфлікти: навчальний посібник. К. : Видавництво «ФОП Голембовська О. О.», Київ, 2018. 208 с. (In Ukrainian) [Senatorova O. V. Human rights and armed conflicts: a study guide. K.: Publishing House "FOP Golembowska O.O.", Kyiv, 2018. 208 p.]

4. Білошицький О. На Луганщині окупанти обстріляли Попасну фосфорними боеприпасами <http://https://armyinform.com.ua/2022/03/13/na-luganshyni-okupanty-obstrilyaly-popasnu-fosfornymy-boyeprypasamy/> [Biloshiytskyi O. In the Luhansk Region, the occupiers bombarded Popasna with phosphorous ammunition]

5. У Сирії бійці Асада застосували фосфорні бомби <https://www.dsnews.ua/world/v-sirii-boytsy-asada-primenili-fosfornye-bomby-foto--26052019222300> [In Syria, Assad's fighters used phosphorus bombs]

6. Левчук К.О., Романюк Р.Я., Толлок А.О. Цивільний захист. – Дніпродзержинськ : ДДТУ, 2016. – 325 с. (In Ukrainian) [Levchuk K.O., Romanyuk R.Ya., Tolok A.O. Civil Protection. – Dniprodzerzhinsk: DDTU, 2016. – 325 p].

7. Глущенко М.В. Фосфор як елемент запалювальної зброї // Екологічні наслідки військових дій. - Київ : Видавництво національного педагогічного університету ім. М. П. Драгоманова, 2018. – С. 62-65. (In Ukrainian) [Hlushchenko M.V. Phosphorus as an element of incendiary weapons // Ecological consequences of military actions. - Kyiv: Publishing House of the National Pedagogical University named after M. P. Drahomanova, 2018. - P. 62-65]

8. Шишук В.Д., Редько С.І., Ляпа М.М. Тактична медицина. – Суми : ТОВ «ВПП «Фабрика друку», 2016. – 176 с. (In Ukrainian) [Shishchuk V.D., Redko S.I., Lyapa M.M. Tactical medicine. - Sumy: LLC "VPP "Print Factory", 2016. - 176 p]

9. Livinsky V.G., Zhakhovsky V.O., Shvets A.V., Ivanko O.M., Kovyda D.V. Standardization of medical support in the Armed Forces of Ukraine: status and prospects of development. Ukrainian Journal of Military Medicine. 2023; 49(1): 21-34. DOI: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.1\(4\)-021](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.1(4)-021)

10. Військово-медична підготовка / за ред. Бадюка М.І. - Київ : МП Леся, 2016. - 481 с. (In Ukrainian) [Military medical training / Ed. by Badyuk M.I. - Kyiv: MP Lesya, 2016. - 481 p.]

11. Федченко Ю., Шихова Є. Опіки від вибухів фосфорних бомб, особливості надання екстреної допомоги при цьому // Scientific Collection «InterConf». – 2023. – N160. – P. 230-233 [Fedchenko Yu., Shikhova E. Burns from explosions of phosphorus bombs, features of

Внесок авторів/ authors' contribution:

Концептуалізація (Майданюк В.П., Панченко О.Є.), методологія (Печиборщ В.П., Печиборщ О.В.), формальний аналіз (Беседа Я.В., Лапшин Д.Є.), керування даних (Якимець В.М., Якимець В.В.), формування висновків (Печиборщ В.П., Якимець В.М.), написання статті (Панченко О.Є.). Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding:

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Заява про доступність даних / Data Availability Statement

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

Подяка /Acknowledgments

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів

Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 17.10.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 614.2

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606605>

А. С. Анчев, М. Б. Шулик

КОНЦЕПЦІЯ ЯКОСТІ В СИСТЕМІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

ДП «Український НДІ медицини транспорту МОЗ України», Одеса

Author's Information:

Anchev A. S. ORCID

Summary. Anchev A. S., Shulyk M. B. **QUALITY IN THE HEALTH CARE.** –*State Enterprise “ Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport”, Odessa, Ukraine; e-mail: doctorjirada@gmail.com.* Improving the quality of management of medical institutions is an urgent task. To solve this problem, healthcare institutions develop and implement a quality system in accordance with the requirements of ISO standards. Overcoming healthcare management challenges requires a proactive approach and strategic planning, which can be greatly facilitated by the implementation of the above-mentioned standards, for example, ISO 7101, “Management of a healthcare organization,” which plays a key role in determining the quality of healthcare services and systems. ISO standards help organizations navigate the complexities of healthcare - from limited resources and an aging population to challenges such as global pandemics. They emphasize the need for timely, safe and person-centered health care, emphasizing the need to urgently adapt due to the development of virtual health care and technological advances. The flexibility of the programs ensures their applicability to various medical institutions - from small clinics to large hospitals. **Key words:** quality of health care, ISO standards

Реферат. Анчев А. С., Шулик М. Б. **КОНЦЕПЦІЯ ЯКОСТІ В СИСТЕМІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ.** Підвищення якості управління медичними установами явється актуальним завданням. Для її вирішення установи охорони здоров'я розробляють і впроваджують систему якості відповідно до вимогами стандартів ISO. Подолання проблем управління охороною здоров'я вимагає проактивного підходу та стратегічного планування, чому в значній мірі може сприяти впровадження вище названих стандартів, наприклад, ISO 7101, "Управління організацією охорони здоров'я", який відіграє ключову роль у визначенні якості медичних послуг та систем. Стандарти ISO допомагають організаціям орієнтуватись у складностях охорони здоров'я – від обмежених ресурсів та старіючого населення до таких проблем, як глобальні пандемії. У них наголошується на необхідності своєчасного, безпечного та орієнтованого на людину медичного обслуговування, наголошується на необхідності термінової адаптації у зв'язку з розвитком віртуальної охорони здоров'я та технологічним прогресом. Гнучкість програм забезпечує їх застосування до різних медичних закладів - від невеликих клінік до великих лікарень.

Ключові слова: установа охорони здоров'я, якість медичного обслуговування, стандарти ISO

У 1987 р. Світова комісія з навколишнього середовища та розвитку (WCED) представила доповідь «Наше спільне майбутнє» (Дж. Брунтланд). Саме в ньому вперше з'явилося поняття «стабільний розвиток». Як революційна та однозначно необхідна думка, ця ідея також домінувала в ході конференції ООН 1992 року, широко відомої як Саміт Землі у Ріо-де-Жанейро.

Її результатом став знаменитий документ «Порядок денний на 21 століття», в якому сформульовано основні засади впровадження сталого розвитку у світі, особливо в умовах локального життя. В останньому документі ООН, відомому як «Порядок денний на 2030 рік», сформульовано 17 реальних та конкретних цілей, які мають бути досягнуті в рамках політики сталого розвитку. Вони розглядаються такі ключові питання, як:

- зниження рівня бідності, голоду та сприяння охороні здоров'я;
- забезпечення доступу до освіти та гендерної рівності;
- стійке управління водними ресурсами та енергією;
- підтримка економічного розвитку та зниження рівня безробіття;
- підвищення безпеки у містах;
- протидія зміні клімату та забруднення води.

Стійкий розвиток (англ. sustainable development), також гармонійний розвиток, збалансований розвиток - процес економічних і соціальних змін, при якому природні ресурси, напрямок інвестицій, орієнтація науково-технічного розвитку, розвиток особистості та інституційні зміни узгоджені та зміцнені. потенціал для задоволення людських потреб та устремлінь. Багато в чому йдеться про забезпечення якості життя людей.

Відповідно до Цілей у сфері сталого розвитку одним із ключових його компонентів є загальне охоплення послугами охорони здоров'я (ВНЗ). У задачі 3.8 ЦУР міститься заклик до країн забезпечити ВНЗ, у тому числі захист від фінансових ризиків та доступ до якісних основних медико-санітарних послуг. Якість таким чином є пріоритетним моментом цього положення. Разом про те, сьогодні 5,7 - 8,4 млн щорічних випадків смерті країнах із низьким і середнім рівнем доходу (СНСД) пов'язані з низькою якістю медичної допомоги, тобто. 15% від загальної кількості випадків смерті у цих країнах. При цьому 60% випадків смерті від станів, при яких потрібна медична допомога, у СНРЗ пов'язані з низькою якістю медичної допомоги, решта випадків смерті трапляється внаслідок невикористання системи охорони здоров'я. Втрата продуктивності в СНСД через низьку якість медичної допомоги тягне за собою витрати у розмірі 1,4-1,6 трлн дол. США на рік.

У країнах з високим рівнем доходу кожному десятому пацієнту завдається шкоди при наданні лікарняної допомоги і очікується, що 7 із кожних 100 госпіталізованих пацієнтів будуть інфіковані у зв'язку з наданням медичної допомоги.

За оцінками, високоякісні системи охорони здоров'я могли б щороку запобігати 2,5 мільйонам випадків смерті від серцево-судинних захворювань, 900 000 випадків смерті від туберкульозу, 1 мільйон випадків смерті новонароджених і половину всіх випадків материнської смерті. У всьому світі основні структури, необхідні для забезпечення якісної медичної допомоги, не відповідають вимогам: у кожному восьмому медичному закладі відсутні служби водопостачання, у кожному п'ятому – санітарно-гігієнічні служби та у кожному шостому – засоби для гігієни рук у місцях надання медичної допомоги. Проблема якості в охороні здоров'я є однією з основних сталого розвитку

Метою загальної охорони здоров'я є забезпечення всім людям та спільнотам доступу до якісних медичних послуг там, де вони їх потребують. Міжнародна організація стандартизації, більш відома як ISO (The International Organization for Standardization), надає організаціям рекомендації щодо послідовного досягнення загальноновизнаних стандартів.

Через свій портфель із 1400 стандартів, орієнтованих на здоров'я, ISO пропонує рішення, що підтримують повний спектр послуг, необхідних протягом усього життя людини – від медичного обладнання до управління організаціями охорони здоров'я, медичної інформатики та традиційної медицини.

Стандартизація у галузі охорони здоров'я охоплює різні галузі, наприклад: Стоматологія.

Оптика.

Устаткування для переливання крові
Інфузії та ін'єкції
Медичні прилади
Хірургія
Допоміжні вироби
Стерилізація виробів медичного призначення
Інформатика охорони здоров'я
Традиційна китайська медицина
Імпланти для хірургії
Управління організаціями охорони здоров'я
Підвищенням безпеки та якості охорони здоров'я у всьому світі займається низка технічних комітетів ISO.

Стандарти ISO для охорони здоров'я допомагають забезпечити безпеку та ефективність медичних методів та продуктів за допомогою вмілого управління якістю та ризиками. • ISO/TC 210, Менеджмент якості та відповідні загальні аспекти медичного обладнання.

Стандарти ISO для охорони здоров'я допомагають забезпечити безпеку та ефективність медичних методів та продуктів за допомогою вмілого управління якістю та ризиками. • ISO/TC 210, Менеджмент якості та відповідні загальні аспекти медичного обладнання. Цей комітет з охорони здоров'я розробляє стандарти для управління ризиками при проектуванні та виробництві медичного обладнання. Він також охоплює рознімання малого діаметра, що використовуються для підключення медичних пристроїв, таких як трубки, шприци та інші аксесуари, що подають рідини та гази для догляду за пацієнтами.

• ISO/TC 212, Клінічні лабораторні випробування та діагностичні тест-системи *in vitro*. Цей комітет охорони здоров'я пропонує практичний підхід до зменшення помилок у медичних лабораторіях за допомогою управління ризиками та постійного покращення. Нинішні стандарти охоплюють лабораторну безпеку, аналітичну ефективність та забезпечення якості. Майбутні області уваги включають управління біорисками, тобто ризиками, що виникають у результаті поводження з біологічними агентами та токсинами.

Медичні пристрої

• ISO/TC 194, Біологічна та клінічна оцінка медичних пристроїв. Цей технічний комітет ISO стандартизує методи біологічних випробувань для оцінки медичних та стоматологічних матеріалів та пристроїв перед їх випуском для комерційного використання.

• ISO/TC 198, Стерилізація медичної продукції. Цей комітет з охорони здоров'я встановлює вимоги до процесів стерилізації, стерилізуючого обладнання, миючих машин-дезінфекторів та допоміжних продуктів, які використовуються для забезпечення задовільної стерилізації медичної продукції.

• ISO/TC 172, Оптика та фотоніка. Фотоніка — це «технології, що забезпечують можливості», які не лише впливають на інформаційні технології, телекомунікації, освітлення та енергетику, але й мають інноваційне застосування у охороні здоров'я та науках про життя завдяки передовим лазерним технологіям та автоматизації.

Цей комітет з охорони здоров'я допомагає розробляти єдину термінологію та методи випробувань для належного вирішення питань безпеки.

Стандарти ISO в цій галузі охоплюють цілу низку секторів: від найскладніших систем до «простих» напівфабрикатів або компонентів, таких як медичні/хірургічні лазери, зчитувачі штрих-кодів, датчики та інші електрооптичні інструменти. • ISO/TC 106 «Стоматологія» Здоров'я ротової порожнини. Основним сектором ISO є технології охорони здоров'я. Стандартизація в стоматології включає термінологію, методи випробувань та специфікації, які застосовуються до матеріалів, інструментів, приладів та обладнання, що використовуються у всіх галузях стоматології.

• ISO/TC 150, Хірургічні імпланти Імпланти для хірургії. Цей комітет охорони здоров'я встановлює специфікації та методи випробувань на безпеку та ефективність хірургічних імплантатів, які вводяться в організм у діагностичних чи терапевтичних цілях.

• ISO/TC 304, Управління організаціями охорони здоров'я. Управління послугами охорони здоров'я включає безліч рухомих частин, включаючи медичні установи, медичне

обладнання, персонал та пацієнтів. Хороша організація необхідна керувати цими численними і взаємозалежними функціями.

Грунтуючись на передовому досвіді та досягненнях наукових досліджень, цей комітет з охорони здоров'я розробляє стандарти класифікації, термінології, номенклатури, методів управління та показників, що охоплюють доклінічну діяльність організацій охорони здоров'я. В даний час він працює над трьома стандартами, що охоплюють словник управління охороною здоров'я (ISO 22886), практики гігієни рук (ISO 23447) та кадрового забезпечення, орієнтованого на пацієнта (ISO 22956).

• ISO/TC 215. Інформатика охорони здоров'я. Технології електронної охорони здоров'я Стандартизація медичної інформатики означає, що дані можна більш ефективно зіставляти та обмінюватися ними. Цей комітет охорони здоров'я прагне досягти сумісності та взаємодії між незалежними системами при використанні даних, пов'язаних із охороною здоров'я. Цей комітет охорони здоров'я встановлює специфікації та методи випробувань на безпеку та ефективність хірургічних імплантатів, які вводяться в організм у діагностичних чи терапевтичних цілях.

Існують також інші ІСО/ТК, пов'язані з охороною здоров'я.

ISO/TC 76. Устаткування для переливання, інфузії, ін'єкції та обробки крові для медичних та фармацевтичних цілей

ISO/TC 84. Пристрої для введення лікарських засобів та катетери.

ISO/TC 94. Особиста безпека. Засоби індивідуального захисту.

ISO/TC 121. Анестезіологічне та респіраторне обладнання.

ISO/TC 157. Несистемні контрацептиви та бар'єрні засоби профілактики ЗПСШ

ISO/TC 168. Протезування та ортопедія

ISO/TC 170. Хірургічні інструменти

ISO/TC 173. Допоміжні вироби

ISO/TC 181. Безпека іграшок

ISO/TC 249. Традиційна китайська медицина

ISO/TC 283. Менеджмент охорони праці та техніки безпеки.

Висновок. Стандарти ISO в галузі охорони здоров'я покликані допомогти у створенні локальної системи управління якістю.

Література/ References:

1. Yoshinori Iizukaa. Quality approach to healthcare fundamentals // Materials of 53rd European Organization for Quality Annual Congress “Quality in an age of transition”, 12-14 , May 2009. - Dubrovnik. – Croatia.- 2009.- P. 1 – 9

2. Brent C. James. Quality management for health care delivery // The Hospital Research and Educational Trust. - Chicago (IL), 1989.- 73 p.

3. Quality of Care: a process for making strategic choices in health systems : WHO, Geneva, 2006.- 38 p.

4. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care / Milbank Memorial Fund Quartely, 1966. – Vol. 44, N3., P.2.- P. 166 – 203

5. Donabedian A. The seven pillars of quality. Arch. Pathol. Lab. Med., 1990, 114(11): 1115 -8

6.

1. **Внесок авторів.** Автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію, написання та затвердження статті. Автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

2. **Фінансування.** Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

3. **Заява про доступність даних.** Вся інформація знаходиться у відкритому доступі та можуть бути отримані на запит у провідного автора

4. **Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 15.10.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

¹А. І. Гоженко, ²О. В. Покітко, ²А. В. Гуменюк, ²Р. В. Гуменюк

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ

¹ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України,

²КНП «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» Одеської обласної ради».

Authors' Information

A. I. Gozhenko – <http://orcid.org/0000-0001-7413-4173>

Summary. Gozhenko A. I., Pokitko O. V., Humeniuk A. V., Humeniuk R. V.. **ANALYSIS OF ONCOLOGICAL MORBIDITY INDEXES IN ODESSA REGION.** – *State Enterprise “Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport”, Odessa, Ukraine; e - mail: verosha.gl@gmail.com.* The incidence of cancer in the population is a problem of a national scale, which is relevant for the Odesa region. This problem requires a comprehensive approach and joint efforts of medical professionals, the public and the authorities. Adequate funding and strategic direction of resources in the field of health care can be key in the fight against cancer. This review serves as a basis for further research and development of specific programs and strategies to reduce the impact of cancer on the health of the Odesa region population. The use of this information can be useful for national politicians in determining economic priorities, as well as for the implementation of prevention programs and improving the quality of health services to reduce the impact of cancer.

Key words: oncological morbidity, prevalence, Odessa region

Реферат. Гоженко А. І., Покітко О. В., Гуменюк А. В., Гуменюк Р. В. **АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ.**

Захворюваність населення на рак є проблемою національного масштабу, яка актуальна для Одеської області. Ця проблема потребує комплексного підходу та спільних зусиль медичних фахівців, громадськості та влади. Належне фінансування та стратегічне спрямування ресурсів у сфері охорони здоров'я можуть виявитися ключовими у боротьбі з онкологічними захворюваннями. Цей огляд слугує основою для подальшого дослідження та розробки конкретних програм та стратегій для зменшення впливу онкологічних захворювань на здоров'я населення Одеської області. Використання цієї інформації може бути корисним для національних політиків у визначенні економічних пріоритетів, а також для впровадження програм профілактики та підвищення якості медичних послуг для зменшення впливу онкологічних захворювань.

Ключові слова: онкологічна захворюваність, поширеність, Одеська область

Вступ

Онкологічні захворювання є серйозною проблемою громадського здоров'я та великим соціально-економічним викликом в усьому світі. Одеська область, як і багато інших регіонів, не залишається осторонь цієї проблеми. Метою даної статті є проведення аналізу показників онкологічних захворювань в Одеській області, виявлення їх тенденцій, визначення ключових факторів, що впливають на поширення цих захворювань, а також розгляд можливих перспектив та рекомендацій для покращення ситуації.

Методологія

Для проведення аналізу були використані дані за останні п'ять років з канцер-реєстру Одеської області та Національного канцер-реєстру України. Були вивчені статистичні дані щодо розподілу онкологічних захворювань за типами, віковими групами, регіонами області.

Україна, перебуваючи у складному військовому стані, стикається з великими викликами у багатьох сферах, включаючи систему охорони здоров'я. Очікується, що в період з 2018 по 2040 рік рак спричинить близько восьми мільйонів передчасних смертей в Європі.[1] Україна, як частина Європи, найбільше відчує цей вплив через важливі фактори. З врахуванням недостатньої доступності медичних ресурсів та обмежень у медичних послугах в деяких областях через військові події, онкологічні захворювання стануть ще більш значущими для українського суспільства. Зниження продуктивності, втрати життя та нестабільність в системі охорони здоров'я будуть важливими проблемами, що потребують уваги та негайних заходів у контексті військових дій.

Наступні кроки повинні включати заходи, спрямовані на зменшення впливу онкологічних захворювань у таких умовах. Це включає забезпечення доступності медичних послуг та ліків, підтримку профілактичних програм та скринінгу, а також сприяння реалізації практичних стратегій для зниження смертності від онкологічних захворювань у військових умовах.

Онкологічна патологія в сучасному світі стала однією з ключових медичних і соціально-економічних проблем, які потребують невідкладної уваги. За даними провідних дослідників, протягом останнього століття рівень смертності від злоякісних новоутворень у світі значно збільшився, зміщуючи це захворювання з десятого на друге місце серед причин смертності, випереджуючи лише хвороби системи кровообігу. Щорічно у світі виявляється до 10 мільйонів нових пацієнтів із онкологічною патологією, а за прогнозами, до 2030 року ця кількість може зрости на 45%. [2]

Україна відображає подібні тенденції у розповсюдженні раку. За темпами поширення онкологічних захворювань вона займає друге місце в Європі. Протягом останніх 10 років щорічно понад 130 тисяч українців стають хворими на рак, з них близько 50% померли через це захворювання. Нажаль, приблизно 30% з них померли протягом року після встановлення діагнозу. [3,4]

Посилаючись на дані НКРУ, рівень захворюваності населення України на злоякісні новоутворення (ЗН) впродовж десятиліття до 2020 року коливався неістотно з середньорічним приростом показника менше 1%. [4]

У 2020 році відбулося різке зниження рівня захворюваності на 18,2%, обумовлене зменшенням звернень за онкологічною допомогою внаслідок пандемії COVID-19 в Україні. Кількість виявлених у 2020 році в Україні випадків захворювання на рак зменшилась на 27,1 тис. порівняно з усередненою кількістю виявлених у 2015-2019 роках. [4]

В 2021 році показник захворюваності в Україні зріс порівняно з 2020 роком на 6,0%, проте був нижчим на 13,3% у порівнянні з передпандемічним 2019 роком.[4]

В 2022 році на роботу закладів охорони здоров'я та системи реєстрації раку вплинули широкомасштабні воєнні дії на території України. Впродовж 2022 року в Україні було зареєстровано на 22,3% менше виявлених захворювань на ЗН, ніж у 2021 році.[4]

Ця тенденція також спостерігається в Одеській області, для аналізу розглянутий період з 2019 по 2023 рік за перші 9 місяців. У 2020 році спостерігається падіння показника захворюваності злоякісними новоутвореннями в Одеській області на 24,8% в порівнянні з 2019 роком, у 2021 році цей показник зріс порівняно з 2020 роком на 11,1%. У 2022 році знову спостерігаємо падіння показника захворюваності який склав 10,8%. На другий рік повномасштабного вторгнення показник захворюваності на злоякісні новоутворення зростає на 18,9% порівняно з аналогічним періодом 2022 року. [5]

У 2023 році відбулося статистично значуще зростання захворюваності на ЗН (на 18,9%). Однак важливо відзначити, що при порівнянні з попередніми роками передпандемічного періоду, захворюваність на ЗН в 2023 році залишається нижчою (рисунок1). Що може свідчити про вплив зовнішніх факторів на виявлення захворюваності на ЗН та можуть служити основою для подальшого аналізу та розробки медичних програм і заходів для покращення ситуації з онкологічними захворюваннями в регіоні. [5]

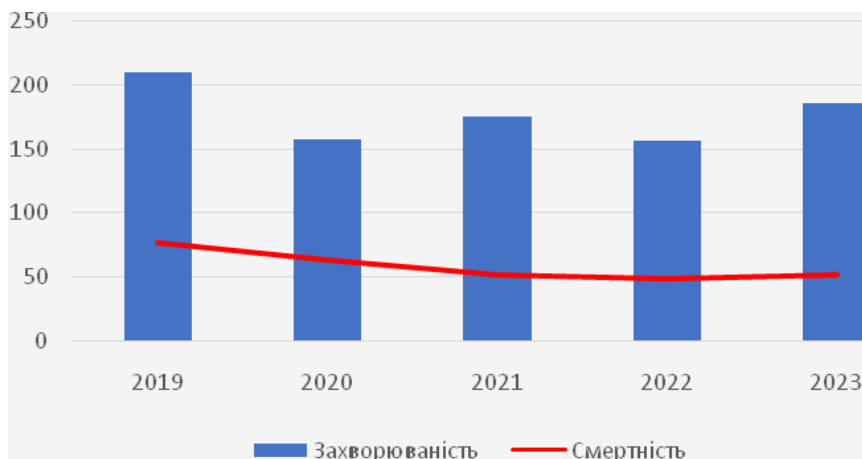


Рис. 1. Показники захворюваності та смертності від ЗН населення Одеської області за 9 місяців 2019 - 2023 роки (на 100 тис. населення)

Абсолютний показник захворюваності на ЗН за 2022 рік в Одеській області становить 5390 нових випадків, що робить її однією з лідерів за кількістю випадків раку в Україні та відображає складну ситуацію онкологічної захворюваності в Одеській області. Смертність від раку в Одеській області складає 1352 випадки (рисунок 2). Це свідчить про те, що рак є серйозною загрозою для життя пацієнтів та вимагає увагу невідкладних заходів для подолання цієї проблеми. Захворюваність на рак та смертність від цього захворювання є серйозними викликами для області та її мешканців.[5]

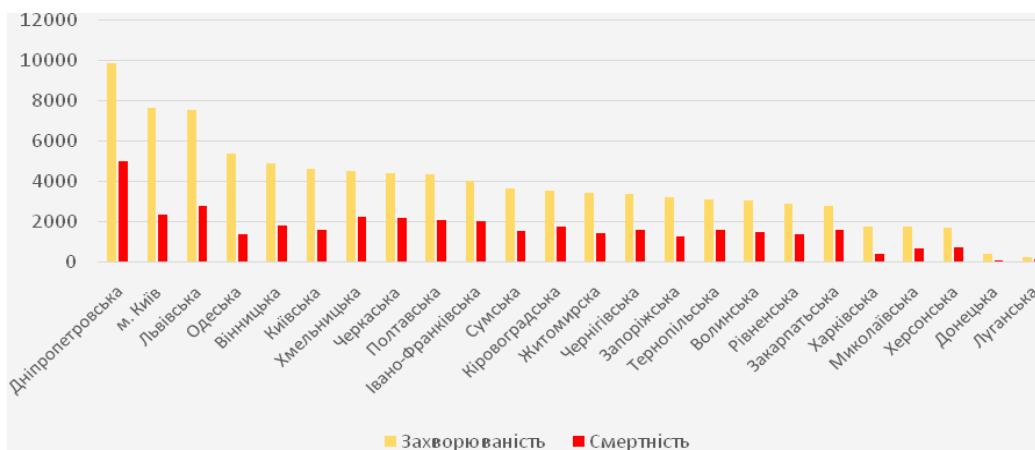


Рис. 2. Кількість зареєстрованих випадків захворювання та смертей на ЗН по областях України (2022 рік)

Крім того, згідно з даними Національного канцер-реєстру України за 2022 рік, в Одеській області, як і по всій Україні, спостерігається недооцінка смертності від онкологічних захворювань. Це викликано обмеженим доступом до даних про смерть онкологічних хворих через закриття регіональних відділень Держстату та відсутності онкологів в районах. Недостовірність показників смертності ускладнює відстеження статусу хворих та впливає на можливість виконувати оцінку ефективності заходів контролю онкологічних захворювань.[4]

За 9 місяців 2023 року в Одеській області зареєстровано 6253 нових випадків захворюваності ЗН: серед жінок склала 3432 нових випадків (54,9%), серед чоловіків 2821

нових випадків (45,1%). У структурі захворюваності серед жінок чільне місце, як і попереднього року, посіли ЗН молочної залози (832 нових випадків), немеланомний рак шкіри (647), ЗН тіла матки (287), ЗН ободової кишки (175), ЗН яєчників (175) та ЗН шийки матки (171) (Рис. 3). [5]

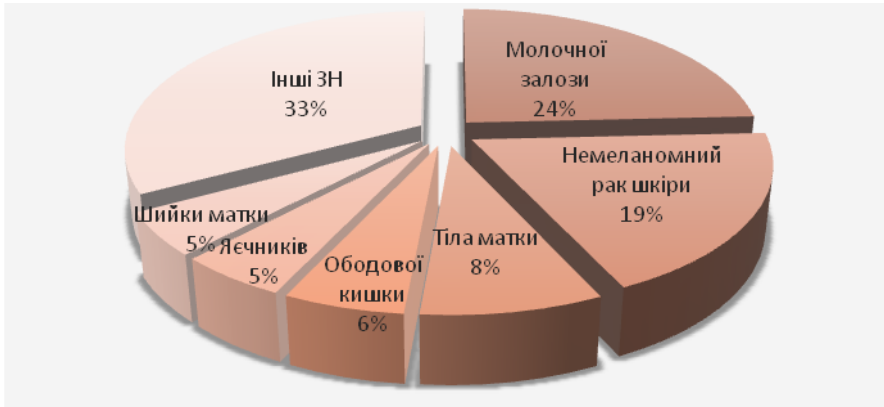


Рис. 3. Захворюваність на ЗН серед жінок в Одеській області за найпоширенішими нозологічними формами за 9 місяців у 2021-2023 роках

У структурі захворюваності чоловічого населення перші п'ять місць займають: ЗН передміхурової залози (425 нових випадків), немеланомний рак шкіри (410), ЗН легенів (378), ЗН ободової кишки (198), ЗН сечового міхура (188). Що разом склали 1599 нових випадків, питома вага 56,7 % від загальної захворюваності чоловіків (Рис. 4).[5]

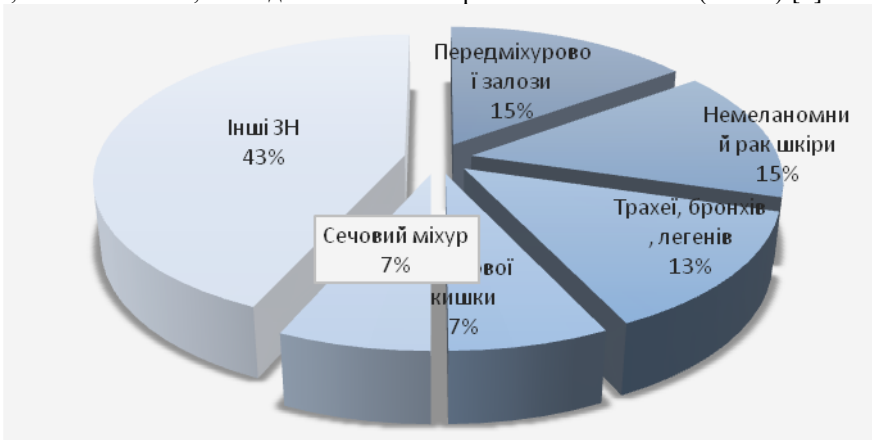


Рис. 4. Захворюваність на ЗН серед чоловіків в Одеській області за найпоширенішими нозологічними формами за 9 місяців у 2021-2023 роках

У віковій структурі захворюваності на ЗН переважали особи віком 55 – 74 роки: питома вага цієї вікової групи складала 63,3 % чоловіків і 55,3 % жінок. Нозологічна структура та показники захворюваності цієї найбільш численної вікової групи захворілого населення значною мірою визначають характеристики захворюваності всієї популяції. На рисунку 5 представлено розподіл захворюваності по віковим групам серед розповсюджених форм ЗН [5].

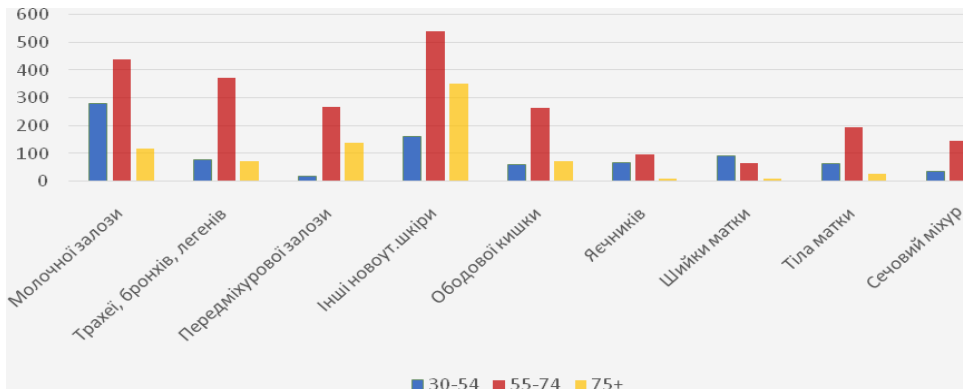


Рис. 5. Захворюваності по віковим групам серед розповсюджених форм ЗН

В структурі захворюваності дітей та підлітків віком 0-19 років переважали лейкемії, які склали 71,4% захворювань у хлопчиків та 76,5% у дівчат. [5]

Для визначення стану організації діагностично-лікувального процесу було досліджено основні показники. Стан діагностики характеризували показником занедбаності – виявлення хвороби у 4-й стадії або у 3-4-й стадії при візуальній локалізації ЗН. Рівень занедбаності ЗН у значній мірі характеризує рівень онкологічної настороги і грамотності лікарів первинної та вторинної ланки медичної служби, а також діагностичну активність і спроможність медичної галузі в цілому [4].

Рівень занедбаності випадків захворювання на ЗН, зареєстрованих в Одеській області протягом 2022 року, становив 24,6%, що перевищує загальноукраїнський показник на 2,2%. Оцінюючи період за 9 місяців 2023 року, особливо високі рівні занедбаності, 32,3–33,9%, були зафіксовані у Березівському та Болградському районах (Рис. 6). Також слід відзначити високий рівень занедбаності захворювань на ЗН у Білгород-Дністровському, Подільському та Ізмаїльському районах – 25,5-27,2%, що означає практично кожного четвертого хворого на рак там виявляли із занедбаною стадією хвороби [5].

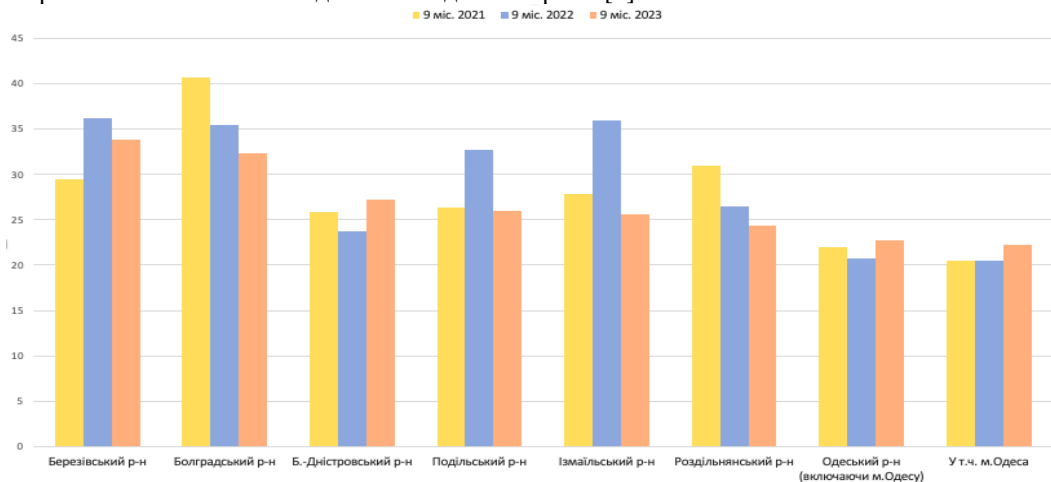


Рис. 6. Хворі з занедбаною формою в Одеській області за 9 місяців 2021-2023 року

(%)

Стратегії та пропозиції

Розвиток спеціалізованих програм з профілактики, підвищення медичної грамотності та покращення доступу до якісної медичної допомоги для ранньої діагностики та лікування онкологічних хвороб є критично важливими стратегіями для зменшення впливу раку на населення. Ці заходи можуть значно покращити прогнози лікування та знизити загальний вплив онкологічних захворювань на здоров'я громадян.

Висновки

Захворюваність населення на рак є проблемою національного масштабу, яка актуальна для Одеської області. Ця проблема потребує комплексного підходу та спільних зусиль медичних фахівців, громадськості та влади. Належне фінансування та стратегічне спрямування ресурсів у сфері охорони здоров'я можуть виявитися ключовими у боротьбі з онкологічними захворюваннями.

Цей огляд слугує основою для подальшого дослідження та розробки конкретних програм та стратегій для зменшення впливу онкологічних захворювань на здоров'я населення Одеської області.

Використання цієї інформації може бути корисним для національних політиків у визначенні економічних пріоритетів, а також для впровадження програм профілактики та підвищення якості медичних послуг для зменшення впливу онкологічних захворювань.

Література:

Projected Impact on Labour Productivity Costs of Cancer-Related Premature Mortality in Europe 2018–2040[Електронний ресурс]. – 2023 – Режим доступу:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10627946/>

1. World health organization[Електронний ресурс]. – 2022 – Режим доступу:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

2. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 20 - "Рак в Україні, 2017-2018"[Електронний ресурс]. – 2019 – Режим доступу:http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/PDF/06-08-vstup.pdf

3. Бюлетень національного канцер-реєстру № 24 – «Рак в Україні, 2021-2022»[Електронний ресурс]. – 2023 – Режим доступу:http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF/13-23-vstup.pdf

4. Статистичні дані інформаційно-аналітичного відділу медичної статистики та канцер-реєстру комунального некомерційного підприємства «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» Одеської обласної ради»

1. **Внесок авторів.** Всі автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію, написання та затвердження статті. Автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

2. **Фінансування.** Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

3. **Заява про доступність даних.** Вся інформація знаходиться у відкритому доступі та можуть бути отримані на запит у провідного автора

4. **Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 27.11.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Г. І. Ковтун

МЕТОДИЧНІ МЕХАНІЗМИ ОПТИМІЗАЦІЇ РЕГІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ДОНОРСТВА ТА ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАНІВ

ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ

Author information:

Ковтун Г.І. – <https://orcid.org/0000-0001-9689-2055>

Summary. Kovtun G. I. **METHODOLOGICAL MECHANISMS FOR OPTIMIZING THE REGIONAL MODEL OF ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION.** - *Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine Kyiv, Ukraine; e-mail: gavriil.kovtun@gmail.com.* The authors scientifically substantiated and developed a complex of organizational and methodical mechanisms for optimizing the regional system of organ donation and transplantation. To achieve the set goals, the work uses general scientific methods of analysis, synthesis, generalization, and interpretation of scientific data, as well as methods of the unity of the logical development of socio-economic systems, a systemic approach, and dialectical principles of comparison. The article presents scientifically based methodological mechanisms as directions in the formation of an optimal regional system of organ donation and transplantation, which allow identifying a potential tool for its organization. The basis is a set of interdependent methods, forms of functioning of the modern, regional system of organ donation and transplantation, effective technology of the production process, which allow to determine the socio-economic tool of the modern regional model of organ donation and transplantation, its organizational, managerial, financial and economic component and medical effectiveness. Methodical mechanisms contribute to the optimization of the regional system of organ donation and transplantation, reflect its specific features and functional purposefulness.

Key words: donation, organ transplantation, transplantation system.

Реферат. Ковтун Г. І. **МЕТОДИЧНІ МЕХАНІЗМИ ОПТИМІЗАЦІЇ РЕГІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ДОНОРСТВА ТА ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАНІВ.** Автори науково обґрунтували та розробили комплекс організаційно – методичних механізмів оптимізації регіональної системи донорства та трансплантації органів. Для досягнення поставлених цілей у роботі використано загальнонаукові методи аналізу, синтезу, узагальнення, інтерпретації наукових даних, а також методи єдності логічного розвитку соціально-економічних систем, системний підхід, діалектичні засади порівняння. У статті представлені науково обґрунтовані методичні механізми як напрями у формуванні оптимальної регіональної системи донорства та трансплантації органів, що дозволяють виявити потенційний інструмент її організації. У основі лежить сукупність взаємозалежних методів, форм функціонування сучасної, регіональної системи донорства і трансплантації органів, ефективна технологія виробничого процесу, які дозволяють визначити соціально-економічний інструмент сучасної регіональної моделі донорства та трансплантації органів, його організаційно-управлінську та фінансово-економічну складову та медичну ефективність. Методичні механізми сприяють оптимізації регіональної системи донорства та трансплантації органів, відображають її специфічні особливості та функціональну цілеспрямованість.

Ключові слова: донорство, трансплантація органів, система трансплантації.

Вступ

Для оптимізації регіональної системи донорства та трансплантації органів в умовах становлення трансплантології в Україні необхідне наукове обґрунтування методів організації та управління системою, пошук інноваційних механізмів, матеріально-технічного забезпечення, професіоналізм кадрів.

Ще 1991 р. на Сорок четвертій сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я у резолюції WHA44.25 було схвалено Керівні принципи ВООЗ щодо трансплантації органів людини [1].

Шістдесят третя сесія Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я, схвалила «Керівні принципи ВООЗ щодо трансплантації людських клітин, тканин та органів та закликала держав - учасників дотримуватися їх при формулюванні та забезпеченні дотримання у відповідних випадках власних політик, законів та законодавства щодо донорства та трансплантації людини» [2].

Трансплантація як порятунок життя людини неможлива без альтруїзму, а вирішення її проблем — без глибокого вивчення не лише медичних, але й юридичних, соціальних та моральних сторін [3,4].

Одним із важливих напрямків у розвитку трансплантаційної медицини в Україні визначено ведення поетапної державної політики щодо розвитку органного донорства в регіонах, спрямованої на забезпечення населення регіону доступною трансплантацією органів, участь закладів охорони здоров'я, незалежно від їх адміністративного підпорядкування, у програмах посмертного донорства органів [5].

За останні 5 років в Україні з'явилися базові закони для успішної реалізації проектів щодо розвитку регіональної системи донорства та трансплантації органів. Прийнято низку законів:

- Закон України "Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини" від 17 травня 2018 року №2427-VIII [6]. З прийняттям Закону № 2427-VIII змінилися підходи до здійснення трансплантації: насамперед розширився понятійний апарат досліджуваного інституту та визначено окремі категорії, раніше невідомі для національної правової системи в рамках регламентації трансплантації.

- Закон України "Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини від 28 лютого 2019 року № 2694-VIII [7]. Цей Закон регулює питання трансплантації людських органів та інших анатомічних матеріалів для збереження життя інших людей. Закон заснований на презумпції незгоди, яка передбачає, що кожна людина апріорі не згодна віддати свій орган, і якщо вона хоче стати донором, то повинна особисто підписати відповідну згоду.

- Закон України «Про внесення змін до деяких законів України, що регулюють питання трансплантації анатомічних матеріалів людини»: від 16.12.2021 № 1967-IX [8].

Своєчасно ухвалені конструктивні закони сприяли з 2019 року активізації трансплантаційної діяльності в Україні.

В Україні почав діяти і тариф на операції із трансплантації, затверджений Кабінетом Міністрів України. На сьогодні гроші з бюджету лікарні одержують за кожен пересадку органу [9].

Таким чином, база для розвитку галузі донорства та трансплантації органів в Україні налагоджується.

Мета дослідження: Науково обґрунтувати та розробити комплекс організаційно – методичних механізмів оптимізації регіональної системи донорства та трансплантації органів.

Матеріали та методи дослідження: Для досягнення поставлених цілей у роботі використано загальнонаукові методи аналізу, синтезу, узагальнення, інтерпретації наукових даних, а також методи єдностілогічного розвитку соціально - економічних систем, системний підхід, діалектичні засади порівняння.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчаючи різні підходи до організації системи донорства та трансплантації органів у розвинених країнах, ми відзначили, що трансплантаційна координація має бути самостійним видом медичної діяльності, яку виконують регіональні стаціонари та їх

персонал для діагностики смерті мозку та донорського етапу на користь регіональних трансплантаційних центрів.

У зв'язку з цим виникла необхідність науково обґрунтувати та розробити методологію організації та управління регіональною системою донорства та трансплантації органів. Дана методологія нами представлена комплексом методичних механізмів оптимізації сфери донорства та трансплантації органів.

Під механізмами розуміються показники процесу: методи, способи, засоби, форми функціонування.

До комплексу увійшли такі механізми: стратегічний, структурний, організаційно - правовий, організаційно - виробничий, фінансово - економічний, інформаційний, ресурсно – технологічний та кадровий.

Стратегічний механізм як основа ефективного функціонування регіональної системи донорства та трансплантації органів базується на стратегічній програмі, сукупності взаємопов'язаних аспектів стратегічного розвитку виробничого, фінансового, інвестиційного секторів. Для оцінки ефективності діяльності регіональної системи донорства та трансплантації органів розробляються оціночні показники, що дозволяють послідовно визначати стратегічні цілі розвитку системи та контролювати їх виконання через ключові показники ефективності різних аспектів діяльності. За стратегічною програмою забезпечується перспективне планування діяльності ЗОЗ.

Структурний механізм організації представлений організаційно-адміністративним механізмом трирівневої трансплантаційної координації. Мається на увазі, що організаційно - регіональна система донорства та трансплантації органів позиціонуватиметься як комплексна регіональна система, у вигляді трирівневої мережі трансплантаційної координації.

На першому рівні знаходяться територіальні лікарні, що виконують функції донорських стаціонарів.

Другий рівень складається з регіональних центральних ЗОЗ як орган -координатор всіх етапів донорського процесу, який забезпечує якість процесу донорства і трансплантації органівлише на рівні регіону (області).

На третьому рівні знаходяться столичні центри трансплантації – Інститут ім. Шалімова, Інститут ім. Амосова та Інститут серця – визначені МОЗ України в ролі наукових центрів трансплантації органів в Україні.

Характеризуючи організаційні механізми, слід зазначити, що їм притоманий комплексний підхід до організації регіональної системи донорства та трансплантації органів та забезпечують функціональну цілеспрямованість процесу трансплантаційної допомоги в регіоні.

Механізми управління (організаційно - адміністративний, структурний, інформаційний) також повинні мати властивості комплексної дії. Вони, будучи організованими за основним характером їхнього впливу, повинні мати одночасно риси мотиваційного механізму і силу цього мати сильні взаємозв'язки.

Організаційно - правовий механізм сфери трансплантаційної медицини забезпечує нормативно – правове регулювання донорства органів. Законодавство країни має забезпечити пакет законів, який у повній мірі захищає інтереси донорів, реципієнтів, які очікують на трансплантацію, медичних працівників. Правова база має бути досконалою. У своїй роботі трансплантаційна медицина має використовувати стандарти Ради Європи.

Організаційно – виробничий механізм – це комплекс заходів щодо організації процесу виробництва трансплантаційних медичних послуг. Виділяються два рівні. Перший рівень забезпечення основної діяльності. Другий рівень – сама основна діяльність.

На першому рівні вивчаються наукові джерела та історичні аспекти розвитку систем трансплантації органів, структура організації систем донорства та трансплантації органів, визначаються необхідні фінансові, кадрові, матеріально-технічні ресурси.

На другому рівні розробляються заходи щодо здійснення процесу донорства та трансплантації органів. Вибудовується організаційна структура системи, здійснюються заходи щодо забезпечення фінансових, кадрових, матеріально – технічних ресурсів та заходи щодо розвитку донорства, надання послуг – трансплантації органів. Тут же

формується напрямки діяльності рівнів та довгострокові цілі:

- орієнтація ЗОЗ на ефективність виробничого процесу;
- забезпечення конкурентних переваг у галузі витрат коштів на виробництво та якість процесу;
- збільшення кількості донорів;
- досягнення високого рівня трансплантаційної допомоги;
- тотальне управління якістю структури, технологіями на всіх етапах циклу услуг;
- розробка стандартів якості трансплантаційної допомоги, клінічних протоколів, алгоритмів медичної діяльності (критеріїв результативності);
- облік інтересів самого ЗОЗ та співробітників ЗОЗ.

Процес організації регіональної системи донорства та трансплантації органів, її виробнича та фінансова стійкість забезпечується за рахунок організації трирівневої мережі регіональної трансплантаційної координації, за рахунок розподілу виробничого циклу та взаємозв'язку всіх рівнів системи. Розподіл регіональної системи донорства та трансплантації органів за виробничими рівнями сприяє цільовому оснащенню ЗОЗ медичним обладнанням та висококваліфікованими кадрами відповідно до рівня.

Фінансово – економічний механізм забезпечує пряме фінансування ЗОЗ, орієнтованих на трансплантацію органів, з боку відповідних територіально-адміністративних органів, розвиток економічного та виробничого потенціалу, мінімізацію ризиків інвестиційної діяльності.

Він покликаний здійснювати планування постійних та змінних витрат, моніторинг балансу та потоку коштів, регулювання виробничої рентабельності.

Інформаційний механізм

Каналами поширення інформації, через які населення має отримувати інформацію про донорство органів та трансплантацію, мають бути керівники Міністерства охорони здоров'я та відомі медичні діячі, медичні інститути, лікарі, телепередачі з медичної тематики, соціальні інститути – церква та школа.

Всередині регіональної системи донорства та трансплантації органів організацію виробничого циклу має супроводжувати автоматизована система управління, що забезпечує уніфікований метод збирання та узагальнення службової інформації та розроблення цільової інформації, призначеної для пацієнтів.

Ресурсно – технологічний механізм спрямований на забезпечення ЗОЗ сучасним медичним, діагностичним обладнанням, інноваційними виробничими програмами з донорства та трансплантації органів. Тут вирішується проблема формування та трансферу медичного обладнання, проводиться моніторинг використання медичного обладнання, інструментів, матеріалів. Визначаються ринки придбання медтехніки, укладання взаємовигідних договорів.

Кадровий механізм має забезпечувати ЗОЗ всіх трьох рівнів регіональної мережі трансплантаційних медичних послуг професійними, кваліфікованими кадрами. На цьому етапі реєстр персоналу оформляє документи відповідно до штатного розкладу ЗОЗ. Забезпечується наявність функціональних посадових інструкцій. Проводиться контроль кваліфікаційних категорій персоналу. Розробляються програми з підвищення кваліфікації для персоналу. Використовується експертно - аналітичний метод для аналізу поточної ситуації з персоналом, визначаються недоліки роботи з персоналом та причини їх виникнення.

Загалом розроблені методичні механізми необхідно сприймати як основні напрями оптимізації регіональної системи донорства та трансплантації органів. Зміст методичних механізмів, зокрема, повинен розроблятися для кожного ЗОЗ індивідуально, залежно від його структури, потужності та спрямованості.

Для відстеження ефективності методичних механізмів використовується моніторинг. Моніторинг забезпечить контроль та аналіз комплексу механізмів, вкаже на конкретні вади у діяльності ЗОЗ для подальшого їх усунення.

Комплекс методологічних механізмів та їх моніторинг сприятиме проведенню управлінської політики, дозволить контролювати роботу на різних рівнях, планувати алгоритми оптимізації діяльності.

Висновки та перспективи подальших досліджень

У статті розглянуто комплекс організаційно – методичних механізмів, методологію оптимізації регіональної системи донорства та трансплантації органів.

Методичні механізми сприяють оптимізації регіональної системи донорства та трансплантації органів, через становлення трирівневої регіональної системи донорства та трансплантації органів, сприяють створенню сучасного виробничого циклу трансплантативних послуг, ефективному функціонуванню рівнів системи, відображають її специфічні особливості та функціональну цілеспрямованість.

Перспективи подальших досліджень полягають у використанні розробленого комплексу організаційно – методичних механізмів при обґрунтуванні організаційної регіональної моделі донорства та трансплантації органів.

Внесок автора: робота виконана автором самостійно.

Концептуалізація, методологія, формальний аналіз, керування даних, написання статті, статистична обробка матеріалів виконана автором.

Фінансування. Джерелом фінансування публікації статті є власні кошти.

Конфлікт інтересів. Автори, які взяли участь у цьому дослідженні, декларують відсутність конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

Згода на публікацію. Автор дає згоду на публікацію цієї статті.

Література:

1. Всесвітня асамблея охорони здоров'я, 44 сесія. (1991). Сорок четверта сесія Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я: Женева, 6-16 травня 1991 р.: резолюції та рішення: додатки. ВООЗ. URL:<https://apps.who.int/iris/handle/10665/203002>
2. Трансплантація органів та тканин людини. Шістдесят третя сесія Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я. ВНА 63.22 Пункт 11.21 повістки дня 21 травня 2010 р. URL:https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA_63/A63.
3. Городецька А. Трансплантація в Україні: хто стоїть на шляху розвитку успіху? «Український медичний журнал» - 2012.03.15.- Режим доступу до журн.: <http://www.umj.com.ua/article/29255/transplantaciya-v-ukraini-xto-stoit-na-shlyaxu-rozvitku-tauspixu>.
4. Тодуров Б. М. Трансплантація серця як метод лікування термінальної стадії хронічної серцевої недостатності // Б. М. Тодуров, Г. І. Ковтун, А.О. Шмідт, та ін. Український кардіологічний журнал 2011. №1 С. 93.
5. В Україні розвивається трансплантологія. 2020 URL:<https://www.surgery.org.ua/News/Details/fa320d88-38c3-4d88-a92c-5ca0422cd09>.
6. Закон України "Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини" від 17 травня 2018 року №2427-VIII //URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2427-19>.
7. Закон України "Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини від 28 лютого 2019 року №2694-VIII //URL:base.spinform/show_doc.fwx?rgn=115055.
8. Закон України «Про внесення змін до деяких законів України, що регулюють питання трансплантації анатомічних матеріалів людини»: від від16.12.2021 № 1967-IX// URL: zakon.rada.gov.ua/laws/show/1967-20#Text.
9. Степанов М. До п'яти тисяч українців щорічно потребують трансплантації донорських органів 2022. <https://www.ukrinform.ru/rubric-society/3228990-do-pati-tysac-ukraincev-ezegodno-nuzdaitsya-v-peresadke-donorskih-organov-stepanov>.

References:

1. Vsesvitya assambleya zdavookhraneniya, 44 sessiya. (1991). Sorok chetvertaya sessiya Vsemirnoy assamblei zdavookhraneniya: Zheneva, 6-16 Maya 1991 g.: rezolyutsi i resheniya: prilozheniya. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. URL:<https://apps.who.int/iris/handle/10665/203002>
2. Transplantatsiya organov i tkaney cheloveka. 63-ya sessiya Vsemirnoy Assamblei

zdravookhraneniya. WHA 63.22 Punkt 11.21 povestkidnya 21.05. 2010 URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA_63/A63_R22.pdf.

3. Gorodetskaya A. Transplantatsiya na Ukraine: kto stoit na puti razvitiya uspekha? / Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal - 2012.03.15.- Rezhimostupa k zhurn.: <http://www.umj.com.ua/article/29255/transplantaciya-v-ukraini-xto-stoit-na-shlyaxu-rozvitku-tauspixu>.

4. Todurov B. M. Transplantatsiya serdtsa kak metod lecheniya terminal'noy stadii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti // B. M. Todurov, G. I. Kovtun, A.A. Shmidt, et al. // Ukrainskiy kardiologicheskij zhurnal 2011. №1 S. 93

5. V Ukraini razvivat'sya transplantologiya. 2020 URL: <https://www.surgery.org.ua/News/Details/fa320d88-38c3-4d88-a92c-5ca0422cd09>.

6. Zakon Ukrainy "O primenenii transplantatsii anatomicheskikh materialov cheloveka" ot 17 maya 2018 № 2427-VIII // URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2427-19#Text>

7. Zakon Ukrainy "O vnesenii izmeneniy v nekotoryye zakonodatel'nyye akty Ukrainy o primenenii transplantatsii anatomicheskikh materialov cheloveka ot 28 fevralya 2019 №2694-VIII // URL: https://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=115055.

8. Zakon Ukrainy «O vnesenii zmin v zakony Ukrainy, reguliruyushchiye putannia transplantatsii anatomicheskikh materialov liyduni»: ot 16.12.2021 № 1967-IX // URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1967-20#Text>.

9. Stepanov M. Do pyati tysyach ukraintsv yezhegodno nuzhdayutsya v peresadke donorskikh organov 2022 goda. -organov-stepanov.html.

Робота надійшла в редакцію 01.10.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.17-008.8:618.174/.176:616.98:578.834.11
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606630>

О. М. Носенко, Дінь Тхі Суан Ні

ВПЛИВ СЕРЕДНЬОТЯЖКОГО ТА ТЯЖКОГО COVID-19 НА МЕНСТРУАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК РАННЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Одеський національний медичний університет

Носенко Олена Миколаївна ORCID: 0000-0002-7089-2476
Дінь Тхі Суан Ні ORCID: 0000-0001-7317-2442

Summary. Nosenko O. M., Din Tkhi Suan Ni. **IMPACT OF MEDIUM HEAVY AND SEVERE COVID-19 ON THE MENSTRUAL HEALTH OF WOMEN OF EARLY REPRODUCTIVE AGE.** – *The Odessa National Medical University; e-mail: nosenko.olena@gmail.com*. During the period of the COVID-19 pandemic, menstrual changes were observed in women, including regularity in terms of duration, frequency, volume of menstrual blood loss, increased dysmenorrhea and premenstrual syndrome (PMS). **The purpose of the study** is to determine the nature of menstrual health disorders in women of early reproductive age, residents of Odesa and the Odesa region of Ukraine, who suffered a medium heavy and severe form of the new coronavirus disease. **Material and methods.** 104 residents of Odesa and the Odesa region of early reproductive age who consulted a doctor about menstrual health disorders that arose no later than 3 months later were under supervision after experiencing medium heavy or severe COVID-19, and 34 gynecologically and somatically healthy women of the control group who did not suffer from COVID-19. Analyzed characteristics of menstrual health before and after coronavirus infection. **Results.** During the examination, it was established that after experiencing medium heavy and severe COVID-19, the duration of the menstrual cycle in women with the presence of menstruation increased to 30.46 ± 0.19 days ($p < 0.01$), the duration of menstrual bleeding - to 6.27 ± 0.12 days ($p < 0.01$), the number of cases of menstrual bleeding over 8 days was 12.50% ($p < 0.03$). Irregular menstruation was observed in 60.58% of patients after COVID-19 ($p < 0.01$), including amenorrhea – in 14.42% ($p < 0.02$). 40.38% of women had symptoms of PMS ($p < 0.01$). Among the 89 patients with COVID-19 who were menstruating, 41.30% of women noted the onset of painful menstruation ($p < 0.01$), 12.09% of women had intermenstrual bleeding ($p < 0.05$). In 13.19% of people, menstruation became scanty ($p < 0.03$), the number of cases of heavy menstruation increased by 2.43 times and reached 34.07%, of which in 19.78% of the examined they turned into heavy menstrual bleeding ($p < 0.01$). **Conclusions.** Medium heavy and severe COVID-19 can lead to abnormal changes in the frequency, regularity, duration or intensity of menstruation, as well as intermenstrual bleeding, in women of early reproductive age. An important consequence is an increase in painful menstruation and manifestations of premenstrual syndrome.

Key words: early reproductive age, menstruation, menstrual health, menstrual cycle disorders, abnormal uterine bleeding, amenorrhea, irregular menstruation, COVID-19, dysmenorrhea, premenstrual syndrome.

Реферат. Носенко О. М., Дінь Тхі Суан Ні. **ВПЛИВ СЕРЕДНЬОТЯЖКОГО ТА ТЯЖКОГО COVID-19 НА МЕНСТРУАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК РАННЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ.** В період пандемії COVID-19 у жінок спостерігалися менструальні зміни, в тому числі регулярні у відношенні тривалості, частоти, об'єму

менструальної крововтрати, посилення дисменореї та передменструального синдрому (ПМС). **Мета дослідження** – визначити характер розладів менструального здоров'я жінок раннього репродуктивного віку, мешканок Одеси та Одеської області України, які перенесли середньотяжку та тяжку форму нового коронавірусного захворювання. **Матеріал та методи.** Під наглядом знаходилося 104 мешканки Одеси та Одеської області раннього репродуктивного віку, які звернулися до лікаря з приводу розладів менструального здоров'я, які виникли не пізніше, ніж через 3 міс. після перенесеного COVID-19 середньої тяжкості або важкого ступеня, і 34 гінекологічно і соматично здорових жінки контрольної групи, які не хворіли на COVID-19. Проаналізовані характеристики менструального здоров'я до та після коронавірусної інфекції. **Результати.** При обстеженні встановлено, що після перенесеного середньотяжкого та важкого COVID-19 тривалість менструального циклу у жінок з наявністю менструацій збільшилася до $30,46 \pm 0,19$ днів ($p < 0,01$), тривалість менструальної кровотечі – до $6,27 \pm 0,12$ днів ($p < 0,01$), число випадків менструальної кровотечі понад 8 днів склало 12,50 % ($p < 0,03$). У 60,58 % пацієток після COVID-19 спостерігалися нерегулярні менструації ($p < 0,01$), у тому числі аменорея – у 14,42 % ($p < 0,02$). 40,38 % жінок мали прояви ПМС ($p < 0,01$). Серед 89 пацієток з перенесеним COVID-19 і наявністю менструацій 41,30 % осіб відмітили появу болісних менструацій ($p < 0,01$), 12,09 % жінок мали міжменструальні кров'яні виділення ($p < 0,05$). У 13,19 % осіб менструації стали скудними ($p < 0,03$), кількість випадків рясних менструацій збільшилася в 2,43 рази і сягала 34,07 %, з яких у 19,78 % обстежених вони переросли в менструальні кровотечі ($p < 0,01$). **Висновки.** Середньотяжкий та важкий COVID-19 може приводити у жінок раннього репродуктивного віку до аномальних змін частоти, регулярності, тривалості або інтенсивності менструацій, а також міжменструальних кровотеч. Важливим наслідком є збільшення болісності менструацій та проявів передменструального синдрому.

Ключові слова: ранній репродуктивний вік, менструація, менструальне здоров'я, порушення менструального циклу, аномальні маткові кровотечі, аменорея, нерегулярні менструації, COVID-19, дисменорея, передменструальний синдром.

Регулярний менструальний цикл (МЦ) є індикатором нормального функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі та життєво важливою ознакою менструального здоров'я та благополуччя жінки [1]. Порушення МЦ включають зміни з точки зору частоти, регулярності, тривалості або інтенсивності менструацій, а також міжменструальні кровотечі [2].

У грудні 2019 року важка гостра інфекція дихальних шляхів, коронавірусна хвороба 19 (COVID-19) швидко поширилася по всьому світу та призвела до глобального ризику для громадського здоров'я. 11 березня 2020 року ВООЗ оголосила спалах COVID-19 пандемією [3, 4]. За даними ВООЗ за 20.11.2023, усього в світі заразилося 698 097 888 людей (в Україні – 5 557 995), летальних випадків - 69 040 717 (в Україні – 112 418), видужали 669 655 454 (в Україні – 5 445 577), хворіє у світі 21 489 537 чоловік [5].

Є дані, що вказують на те, що в період пандемії COVID-19 у жінок спостерігалися менструальні зміни, в тому числі регулярні у відношенні тривалості, частоти, об'єму менструальної крововтрати, посилення дисменореї та передменструального синдрому (ПМС) [6].

Yuksel B, Ozgor F. (2020) повідомили, що під час пандемії кількість випадків порушення МЦ збільшилася з 12,1 % до 26,6 % ($p < 0,008$) [7].

У той же час Mitra A. et al. (2023) [8] дослідили поширеність змін у характеристиках МЦ, гормональних симптомах і змінах способу життя до та під час пандемії COVID-19 у невакцинованих жінок. Вони провели ретроспективне перехресне онлайн-опитування, проведене користувачами соціальних мереж у період з липня 2020 року по жовтень 2020 року. Учасниці проживали у Сполученому Королівстві (Великобританія), перебували в стані премопаузи та старше 18 років. Опитування пройшли 15 611 користувачів соціальних мереж. З них 75% учасниць зазнали змін у своєму менструальному циклі, причому значно більші частки повідомили про нерегулярні МЦ (збільшення з 15,5% до 38,5%, $P < 0,001$), тривалість кровотечі більше 7 днів (збільшення з 5,1% до 9,4%, $P < 0,001$), більшу середню тривалість циклу ($30,1 \pm 14,0$ проти $29,6 \pm 13,0$ днів, $P < 0,001$) і загальну тривалість кровотечі

(5,34±2,7 проти 5,10±1,9 днів, $P<0,001$), збільшення випадків міжменструальних кров'янистих виділень з 16,3 % до 28,2 %. Більше половини учасників повідомили про погіршення передменструальних симптомів, включаючи поганий настрій/депресію, тривогу та дратівливість. При стратифікації за інфекцією COVID-19 не було істотної різниці в змінах МЦ. Автори зробили висновок, що пандемія COVID-19 призвела до значних коливань у характеристиках МЦ та гормональних симптомах. Вони пов'язали ці коливання зі змінами в суспільстві та способі життя внаслідок пандемії, а не з самим вірусом.

Мета дослідження – визначити характер розладів менструального здоров'я жінок раннього репродуктивного віку, мешканок Одеси та Одеської області України, які перенесли середньотяжку та тяжку форму нового коронавірусного захворювання.

Матеріал та методи

Під наглядом з 2020 по 2022 роки знаходилося 104 мешканки Одеси та Одеської області раннього репродуктивного віку групи I, які звернулися до лікаря з приводу розладів менструального здоров'я, які виникли не пізніше, ніж через 3 міс. після перенесеного COVID-19 середньої тяжкості або важкого ступеня, і 34 гінекологічно і соматично здорових жінки контрольної групи, які не хворіли на COVID-19.

Критерії включення: вік 18-25 років; випадок був повинний бути діагностованим як перенесений COVID-19 з позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією на SARS-CoV-2 або типовими даними комп'ютерної томографії про вірусну пневмонію; скарги на розлади менструального здоров'я за умови вказівки на COVID-19 як причину цих розладів; відсутність розладів менструальної функції та застосування гормональної терапії щонайменше впродовж 6 міс. до моменту початку захворювання на COVID-19; відсутність прийому психотропних засобів; нормальний індекс маси тіла. Критерії виключення: відмова від запропонованого лікування; органічні захворювання репродуктивної системи як причина розладів менструального здоров'я; ендокринопатії; уроджені хромосомні, генетичні захворювання або вади розвитку статевих органів, пов'язані з розладами менструального здоров'я; вагітність або годування груддю; діагноз дисфункції яєчників в анамнезі за 6 місяців до початку COVID-19; попередня операція на внутрішніх геніталіях.

Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням статистичної програми «Microsoft Excel 2011». Обчислення параметричних показників представлено у вигляді середніх значень та похибки стандартного відхилення ($M\pm SEM$). Порівняння непараметричних ознак виконувалося за допомогою аналізу таблиць зв'язаності із застосуванням χ^2 -критерію Пірсона.

Результати та їх обговорення

Середній вік обстежених пацієнток у групі з перенесеним COVID-19 склав 21,78±0,18 років проти 21,67±0,47 років у контрольній групі ($p>0,05$). Індекс маси тіла відповідно дорівнював 22,23±0,26 кг/м² проти 21,18±1,07 кг/м² ($p>0,05$). Усі пацієнтки з перенесеним COVID-19 до захворювання не відрізнялися від контрольної групи за показниками менструального здоров'я (табл. 1).

При обстеженні встановлено, що після перенесеного середньотяжкого та важкого COVID-19 тривалість МЦ у жінок з наявністю менструацій збільшилася до 30,46±0,19 днів ($p<0,01$), тривалість менструальної кровотечі – до 6,27±0,12 днів ($p<0,01$), число випадків менструальної кровотечі понад 8 днів склало 13 (12,50%) ($p<0,03$).

У 63 (60,58 %) пацієнток після COVID-19 спостерігалися нерегулярні менструації ($p<0,01$), у тому числі аменорея – у 15 (14,42 %) ($p<0,02$). 42 (40,38 %) жінки мали прояви ПМС ($p<0,01$) (рис. 1).

Серед 89 пацієнток з перенесеним COVID-19 і наявністю менструацій 38 (41,30 %) осіб відмітили появу болісних менструацій ($p<0,01$), 11 (12,09 %) жінок мали міжменструальні кров'яні виділення ($p<0,05$). У 12 (13,19 %) осіб менструації стали скудними ($p<0,03$), кількість випадків рясних менструацій збільшилася в 2,43 раза і сягала 31 (34,07 %), з яких у 18 (19,78 %) обстежених вони переросли в менструальні кровотечі ($p<0,01$) (рис. 2).

Вихідні характеристики менструального здоров'я у обстежених пацієнок до перенесеного помірнього та тяжкого COVID-19

Характеристики менструального здоров'я	Група з COVID-19 (n=104)	Контрольна група (n=34)	p
Вік менархе, M±SEM, роки	12,84±0,07	12,67±0,17	>0,05
Тривалість МЦ, M±SEM, дні	28,35±0,17	28,09±0,24	>0,05
Тривалість менструальної кровотечі, M±SEM, дні	5,34±0,07	5,09±0,17	>0,05
Скудні менструації, n(%)	0 (0,00)	0 (0,00)	>0,05
Помірні менструації, n(%)	88 (84,62)	30 (88,24)	>0,05
Рясні менструації, n(%)	16 (15,38)	4 (11,76)	>0,05
Регулярні менструації, n(%)	104 (100)	34 (100)	>0,05
Дисменорея, n(%)	0 (0,00)	0 (0,00)	>0,05
ПМС, n(%)	0 (0,00)	0 (0,00)	>0,05

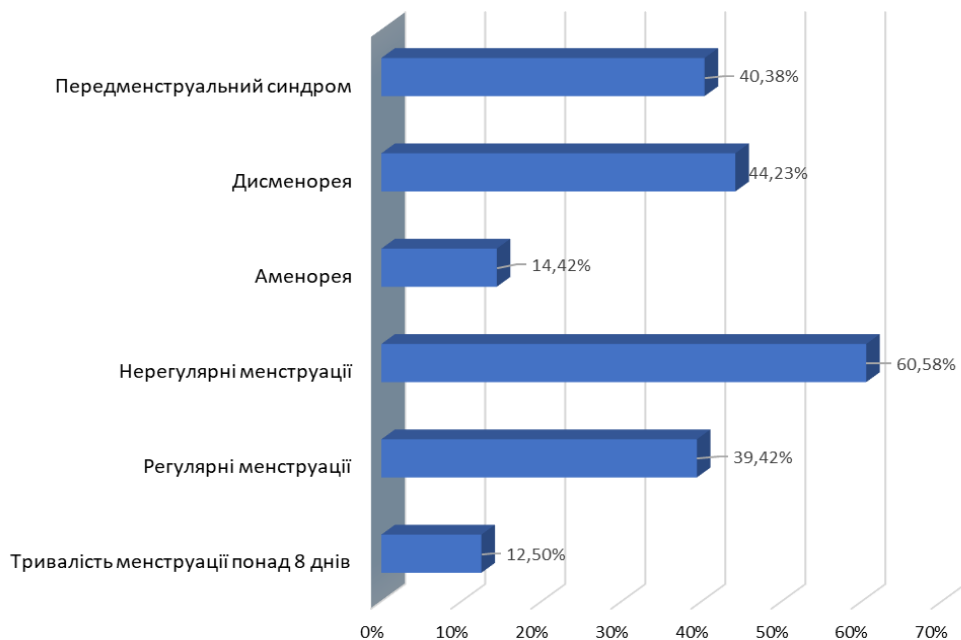


Рис. 1. Показники менструального здоров'я у жінок з перенесеним COVID-19 середньотяжкого та тяжкого ступеня.

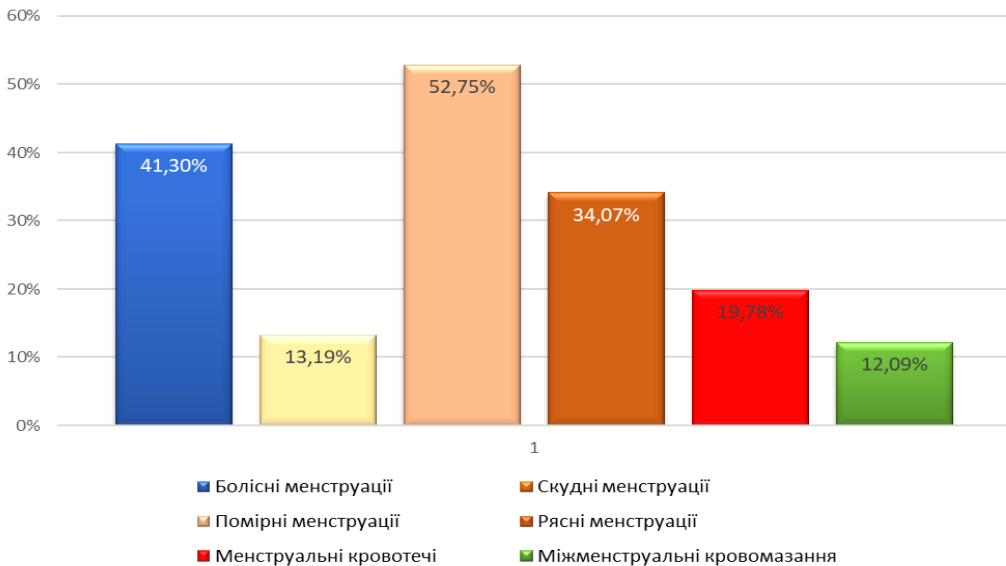


Рис. 2 Характер менстуррації за вираженістю болю та крововтратою у жінок з перенесеним COVID-19 середньотяжкого та тяжкого ступеня.

Під час пандемії у жінок з перенесеним COVID-19 середньотяжкого та тяжкого ступеня було зареєстровано значне збільшення нерегулярних МЦ порівняно з попереднім періодом. Це узгоджується з дослідженням, яке повідомило про питому вагу нерегулярних МЦ 27,6% під час пандемії, порівняно з 12,1% раніше ($P = 0,008$) [9]. Наслідки пандемії, наприклад, психологічний стрес, зміна ваги/раціону харчування і, як наслідок, дизритмічне вивільнення гонадотропін-релізінг-гормона; стрес, викликаний вакцинацією; критичний стан після COVID-19 можуть приводити до порушень регулярності МЦ.

Психологічний стрес є фактором ризику гіпоталамічного гіпогонадізму, що спричиняє рідкісні менстуррації або їх відсутність [10]. Це може пояснити, чому нерегулярний МЦ був особливо поширеним серед жінок, які почали працювати вдома під час пандемії, і багато хто вважав цей перехід стресовим [11].

Безпосередній вплив COVID-19 на вироблення естрадіолу/прогестерону здатний привести до аномальних маткових кровотеч, оскільки рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) для коронавірусу можуть бути присутніми в яєчниках. Окрім того, COVID-19 і методи його лікування впливають на вроджену імунну систему і приводять до запальної реакції ендометрія. Визначену роль в процесах репарації ендометрія грає гіпоксія. Внаслідок дисфункції ендотеліальних клітин може виникнути вазоконстрикція артерій ендометрія під час менстуррації. Стрес здатний викликати аномальні маткові кровотечі із-за порушення овуляції. Має значення також коагуляція. COVID-19 пов'язаний з порушенням згортання крові, що може призвести до менстурральних кровотеч. Терапевтичні антикоагулянти також здатні збільшити менстурральну кровотрату; лікування COVID-19 глюкокортикостероїдами впливає на їх місцевий рівень в ендометрії, що призводить до порушення менстурального кровообігу. Серед обстежених жінок ми спостерігали статистично значуще збільшення тривалості МЦ та тривалості кровотечі. Однак, це були 2,11 дня та 0,93 дня відповідно, що має обмежене клінічне значення. Проте наявні дослідження показали суперечливі результати. У дослідженні серед жінок віком 18–45 років спостерігалася зменшення кількості прокладок, які використовувалися під час періодів пандемії ($3,7 \pm 2,6$ прокладок/день до пандемії проти $3,2 \pm 1,5$ прокладок/день під час пандемії) [12]. Тривалість циклу також зменшилася ($6,3 \pm 2,1$ дня до пандемії проти $5,9 \pm 1,8$ дня під час пандемії) [12], а тривалість циклу зменшилася з 29,40 дня до пандемії до 29,12 дня під час ($P < 0,001$) [13]. І навпаки, у дослідженні 269 учасників, 44,4% жінок спостерігали збільшення тривалості свого МЦ під час пандемії [14]. Захворюваність була вищою серед жінок, які постраждали від пандемії або мали члена

сім'ї, який постраждав, порівняно з жінками, які не постраждали (53,9% проти 46,1%) [14]. Це додатково підкреслює актуальність стресу, пов'язаного з COVID-19, для МЦ.

Значна частина жінок також повідомили про більш рясні та/або болісні менструації, що узгоджується з нещодавнім систематичним оглядом, який визначив подовжену тривалість МЦ та посилення епізодів болю як основні зміни МЦ під час пандемії [13, 15, 16]. Крім того, у дослідженні за участю 1031 учасниці, серед 47% жінок, у яких були рясні менструації, 5% повідомили про підвищення частоти під час пандемії ($P = 0,003$), а серед 49%, які повідомили про попередні болісні менструації, 7% заявили, що цей симптом посилюється ($P < 0,0001$) [17].

Крім того, жінки, які відчували симптоми порушень психічного здоров'я, частіше повідомляли про болісні менструації [17]. Це також було продемонстровано в дослідженні, у якому повідомлялося про посилення тяжкості дисменореї серед жінок, які відчували тривогу та депресію, пов'язану з COVID-19 ($P = 0,025$ проти $P = 0,008$ відповідно) [18]. Перехід безболісних менструацій у болісні також був пов'язаний із тривогою, пов'язаною з COVID-19 [19]. Тому, ймовірно, що симптоми, пов'язані з МЦ, посилюються змінами навколишнього середовища та стресом, пов'язаним із проблемами, пов'язаними з пандемією, такими як конфіденційність, обмеження доступності послуг з охорони сексуального та репродуктивного здоров'я, стрес, пов'язаний з роботою, зміну фінансового становища, труднощі з домашнім навчанням або доглядом за дітьми, конфлікти в сім'ї чи партнері, хворобу сім'ї чи втрату [17].

Значна частина когорти повідомила про посилення симптомів ПМС, особливо про низький настрій/депресію, тривогу та дратівливість. Це узгоджується з опитуванням 385 студентів-медиків, де під час пандемії спостерігалось збільшення симптомів ПМС, таких як емоційні розлади, слабкість, масталгія та порушення сну [18]. Крім того, дослідження 400 студентів коледжу виявило 19% збільшення поширеності передменструального дисфоричного розладу та 43,3% поширення ПМС серед когорти під час пандемії [20]. Це, можливо, не дивно, враховуючи, що симптоми ПМС часто пов'язані зі стресовими подіями [21, 22].

Стрес може модулювати та гальмувати функцію МЦ через складну перехресну взаємодію між гіпоталамо-гіпофізарно-гонадною і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою. Цей процес перешкоджає секреції гонадотропіну, вивільненню лютеїнізуючого гормону, виробленню естрогенів та прогестерону та може призвести до ановуляції [23]. Коливання репродуктивних гормонів протягом циклу призводить до передменструальних симптомів [24]. Це може проявлятися як нерегулярні цикли, навіть аменорея, так і тривалі, рясні та болісні менструації [25].

Біля половини обстежених повідомили про погіршення якості, кількості та труднощі із засипанням, що, здається, дуже поширене під час пандемії COVID-19 [26]. Це підтверджує дослідження, яке показало, що жінки, які зазнали нерегулярності МЦ під час пандемії, зазнали значних змін і коливань свого часу сну ($P < 0,01$) [27]. Це важливо, враховуючи, що поганий сон є суттєвим провісником затримки місячних і порушення МЦ [19]. Кофеїн і алкоголь, про які багато учасників повідомили про підвищене споживання, також можуть заважати сну, причому останній пов'язаний з вищим ризиком симптомів ПМС за дозозалежною шкалою [27, 28]. Багато з цих факторів можуть бути взаємопов'язані, що підкреслює складність оцінки причинно-наслідкових зв'язків із способом життя та гормональними симптомами.

Висновки

Середньотяжкий та тяжкий COVID-19 може приводити у жінок раннього репродуктивного віку до аномальних змін частоти, регулярності, тривалості або інтенсивності менструацій, а також міжменструальних кровотеч. Важливим наслідком є збільшення болісності менструацій та проявів передменструального синдрому.

Перспективи подальших досліджень. Потребуються подальші дослідження щодо встановлення причинно-наслідкових зв'язків порушень менструального здоров'я при COVID-19: вплив вірусної інфекції або стресу, пов'язаного з COVID-19.

Література/References:

1. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study / Wang Y. X., Arvizu M., Rich-Edwards J. W., et al. // *BMJ*. – 2020. – P. 371: m3464.
2. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding / Fraser I. S., Critchley H. O., Broder M., Munro M. G. // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29(5). – P. 383-90.
3. Aolymat I. A Cross-Sectional Study of the Impact of COVID-19 on Domestic Violence, Menstruation, Genital Tract Health, and Contraception Use among Women in Jordan / I. Aolymat // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2020. – Vol. 104(2). – P. 519-525.
4. How lifestyle changes within the COVID-19 global pandemic have affected the pattern and symptoms of the menstrual cycle / Bruinvels G., Goldsmith E., Blagrove R. C., et al. // *medRxiv*. – 2021.02.01.21250919.
5. Коронавирус – Статистика по странам [20.11.2023]. Режим доступа: <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/geography/> [Coronavirus - Statistics by country [11/20/2023]. Access mode: <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/geography/>]
6. The impact of COVID-19-related mental health issues on menstrual cycle characteristics of female healthcare providers / Takmaz T., Gundogmus I., Okten S. B, Gunduz A. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2021. – Vol. 47(9). – P. 3241-3249.
7. Yuksel B. Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior / Yuksel B., Ozgor F. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 150(1). – P. 98-102.
8. The menstrual cycle and the COVID-19 pandemic / Mitra A., Verbakel J. Y., Kasaven L. S., et al. // *PLoS One.* – 2023. – Vol. 18(10):e0290413.
9. Yuksel B. Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior / Yuksel B., Ozgor F. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 150(1). – P. 98-102.
10. To evaluate the effect of perceived stress on menstrual function / Nagma S., Kapoor G., Bharti R., et al. // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – Vol. 9(3): QC01-3.
11. Impact of work from home policy during the COVID-19 pandemic on mental health and reproductive health of women in Indonesia / Prabowo K. A, Ellenzy G., Wijaya M. C., Klopung Y. P. // *International Journal of Sexual Health.* – 2022. – Vol. 34(1). – P. 17–26.
12. Demir O. Triangle of COVID, anxiety and menstrual cycle / Demir O., Sal H., Comba C. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 41(8). – P. 1257-1261.
13. Detecting variations in ovulation and menstruation during the COVID-19 pandemic, using real-world mobile app data / Nguyen B. T., Pang R. D., Nelson A. L., et al. // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16(10):e0258314.
14. The global pandemic and changes in women's reproductive health: an observational study / Haile L., van de Roemer N., Gemzell-Danielsson K., et al. // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2022. – Vol. 27(2). – P. 102-106.
15. Dutta GA Study on the Sleep-Wake Behavior during COVID-19 Lockdown and its Effect on Menstrual Cycle / Dutta G., Murugesan K. // *Indian J. Community Med.* – 2021. – Vol. 46(3). – P. 564-565.
16. Effects of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 pandemic on menstrual health of women: A systematic review / Tayyaba Rehan S., Imran L., Mansoor H., et al. // *Health Sci Rep.* – 2022. – Vol. 5(6):e881.
17. Phelan N. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health / Phelan N., Behan L. A., Owens L. // *Front Endocrinol. (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – P. 642755.
18. Aolymat I. COVID-19-Associated Mental Health Impact on Menstrual Function Aspects: Dysmenorrhea and Premenstrual Syndrome, and Genitourinary Tract Health: A Cross Sectional Study among Jordanian Medical Students / Aolymat I., Khasawneh A. I., Al-Tamimi M. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2022. – Vol. 19(3). – P. 1439.
19. Female Reproductive Health Disturbance Experienced During the COVID-19 Pandemic Correlates With Mental Health Disturbance and Sleep Quality / Maher M., O'Keefe A., Phelan N., et al. // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 838886.

20. Puthusserry S. T. The Prevalence of Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder during Covid19 Pandemic on Late Adolescents / Puthusserry S. T., Delariarte C. F. // North American Journal of Psychology. – 2022. – Vol. 24(1).
21. The interrelation between premenstrual syndrome and major depression: results from a population-based sample / Forrester-Knauss C., Zemp Stutz E., Weiss C., Tschudin S. // BMC Public Health. – 2011. – Vol. 11. – P. 795.
22. Lee Y. Stress and Premenstrual Symptoms in Reproductive-Aged Women / Lee Y., Im E. O. // Health Care Women Int. – 2016. – Vol. 37(6). – P. 646-70.
23. Phumsatitpong C. Neuroendocrine interactions of the stress and reproductive axes / Phumsatitpong C., Wagenmaker E. R., Moenter S. M. // Front Neuroendocrinol. – 2021. – Vol. 63. – P. 100928.
24. Stress and the reproductive axis / Toufexis D., Rivarola M. A., Lara H., Viau V. // J. Neuroendocrinol. – 2014. – Vol. 26(9). – P. 573-86.
25. Livingstone M. Mechanisms of abnormal uterine bleeding / Livingstone M., Fraser I. S. // Hum. Reprod. Update. – 2002. – Vol. 8(1). – P. 60-7.
26. Sleep problems during the COVID-19 pandemic by population: a systematic review and meta-analysis / Jahrami H., BaHamam A. S., Bragazzi N. L., et al. // J. Clin. Sleep. Med. – 2021. – Vol. 17(2). – P. 299-313.
27. Caffeine effects on sleep taken 0, 3, or 6 hours before going to bed / Drake C., Roehrs T., Shambroom J., Roth T. // J. Clin. Sleep. Med. – 2013. – Vol. 9(11). – P. 1195-200.
28. Premenstrual syndrome and alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis / Fernández M. D. M., Saulyte J., Inskip H. M., Takkouche B. // B. M. J. Open. – 2018. – Vol. 8(3). – e019490.

Внесок авторів

Носенко О.М. - Концептуалізація, методологія; формальний аналіз.

День Тхі Суан Ні - збір даних; написання статті; статистична обробка матеріалів. Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Висновок комісії по біоетиці

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 2/21 від 08.11.2021), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

Заява про поінформовану згоду

Від пацієнта (-ів) було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

Заява про доступність даних

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 17.11.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. М. Ігнат'єв, Н. А. Мацегора., О. Є. Шпота, С. Г. Котюжинська

ПОЄДНАННЯ COVID-19 З ХОЗЛ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Author's Information

Мацегора Н.А. ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-1317-6190>

Ігнат'єв О.М.

Шпота О.Є. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8792-4227>

Summary: Ignatiev O.M, Matsegora N.A., Shpota O.E., Kotyuzhynska S.G. **CONNECTION OF COVID-19 WITH COPD AT THE PRESENT STAGE.** – Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; E-mail nmatsegora@ukr.net The article reviews publications and addresses key aspects of concurrent COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It presents data stating that COPD patients have higher expression of the receptor of angiotensin-converting enzyme 2 in the lungs and this may contribute to a greater susceptibility to COVID-19. In COPD, signs of endothelial cell dysfunction and tendency to thrombus formation have been identified which can present the risk of unfavorable outcomes of COVID-19. Cohort study data do not confirm that COPD patients are more susceptible to SARS-CoV-2 infection, but their clinical outcomes of COVID-19 appear to be worse including the need for mechanical ventilation and fatalities. There is no clinical evidence about the role of inhaled glucocorticosteroids used to manage COPD in the development and COVID-19 course.

Key words: COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease

Реферат: Ігнат'єв О. М. Мацегора Н. А., Шпота О. Є., Котюжинська С. Г. **ПОЄДНАННЯ COVID-19 З ХОЗЛ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ.** – Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна Огляд джерел літератури присвячений ключовим аспектам, що стосуються коморбідності COVID-19 та хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ). Містить відомості, що у хворих на ХОЗЛ підвищена експресія рецептора ангіотензин-перетворюючого фермента 2 у легенях, це може сприяти більшій схильності до COVID-19. При ХОЗЛ виявлено ознаки дисфункції ендотеліальних клітин та схильність до тромбоутворення, що може бути ризиком несприятливих наслідків COVID-19. Дані когортних досліджень не підтверджують, що пацієнти з ХОЗЛ більшою мірою схильні до зараження SARS-CoV-2, але, мабуть клінічні результати COVID-19 у них гірші, включаючи потребу у штучній вентиляції легень та летальність. Поки не отримано клінічні докази ролі інгаляційних глюкокортикостероїдів, що використовуються при ХОЗЛ, у розвитку та перебігу COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, хронічна обструктивна хвороба легень

Вступ. Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) – хронічне прогресуюче захворювання легень, що характеризується не повністю оборотним обмеженням повітряного потоку та розвивається внаслідок хронічного запалення дихальних шляхів та тканин легені у відповідь на контакт із газами, що вдихаються, та пиловими частинками. В Україні ХОЗЛ входять до числа лідируючих причин за числом днів непрацездатності, причин інвалідності та смертності. Питома вага неспецифічних запальних захворювань легень серед усіх уперше зареєстрованих захворювань становить 26,1% [1].

Важливою відмінністю ХОЗЛ від інших хронічних захворювань легень є незворотна обструкція дихальних шляхів, що розвивається внаслідок звуження їхнього просвіту, фіброзних змін, втрати еластичності легеневої тканини. Основною причиною задишки при ХОЗЛ є утворення «повітряних пасток», які розвиваються через порушення випорожнення альвеоли внаслідок низької еластичності легеневої тканини. Саме утворення «повітряних пасток» призводить до розвитку задишки, збільшення частоти дихання, що знову ж таки призводить до неповного спорожнення альвеол, формуючи замкнене коло ушкодження легеневої тканини [2].

ХОЗЛ вражає не лише легеневу тканину. Через постійну нестачу кисню та застою мокротиння в альвеолах для пацієнтів з ХОЗЛ характерний розвиток системних гіпоксичних та гіпоксемічних явищ, ураження серцево-судинної системи та інших органів, а тривале поточне захворювання може призводити до розвитку клінічної депресії [15].

Основними клінічними проявами ХОЗЛ є задишка при фізичному навантаженні, зниження толерантності до звичайного фізичного навантаження та кашель. Симптоми з'являються вже на ранніх стадіях захворювання та без належного лікування неухильно прогресують, призводять до наростання дихальної недостатності, значного зниження якості життя, інвалідності та при загостреннях – до летальних наслідків [1, 32,20].

Ціль дослідження. На підставі огляду літератури з'ясувати ключові аспекти, що стосуються па генетичних складових коморбідності COVID-19 та хронічної обструктивної хвороби легень.

Методи дослідження. Вивчення літературних джерел за обраним питанням.

Результати дослідження та їх обговорення

Найчастіше при загостренні ХОЗЛ ідентифікують патогенні мікроорганізми (віруси, бактерії, їх комбінації), у тому числі риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус грипу, парагрипу, метапневмовірус та коронавірус у 30-50% пацієнтів. Нова коронавірусна інфекція, що спалахнула у грудні 2019 р. у китайському місті Ухань, спровокувала дуже важку епідемічну ситуацію, ставши всесвітньою проблемою. Оскільки нове захворювання вже у 2019 р. призводило до тяжкого ураження органів дихання, найчастіше ускладненого дихальною недостатністю, гострим респіраторним дистрес-синдромом, вже за перших відомостей про нього стали припускати, що у пацієнтів з ХОЗЛ можуть розвиватися найбільш несприятливі варіанти перебігу. І ми бачимо зараз – вірус має дуже багатогранний вплив на різні системи організму, має багато проявів [3,4].

Пацієнти з ХОЗЛ входять до групи ризику тяжкого перебігу COVID-19, асоційованого з летальним кінцем. Цілком імовірно, що пацієнт з ХОЗЛ, який захворів на тяжку форму COVID-19, — це мультиморбідний пацієнт, що ще більше може обтяжувати прогноз [19].

Лікарська спільнота вже зараз прогнозує стрімкий ріст захворюваності на ХОЗЛ після епідемії коронавірусу [31].

Вірус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) може викликати у людини як безсимптомні та легкі, так і тяжкі випадки COVID-19, що характеризуються високою лихоманкою, кашлем, задишкою, розвитком пневмоїні та гострої дихальної недостатності, що асоціюються з високою летальністю. Для особливо важкої форми COVID-19 є високий рівень системного запалення, так званий цитокиновий шторм. Гостра дихальна недостатність у хворих на COVID-19 характеризується тяжкою гіпоксемією навіть й при досить добрій еластичності легень [6].

Це свідчить про те, що пошкодження судин та/або порушення їх прохідності є ключовими причинами дихальної недостатності, При цьому підвищення проникності мікросудин обумовлює появу ексудату, типового для пневмонії при COVID-19 [5].

Крім того, у пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 спостерігаються аномальні рівні маркерів прокоагуляції, включаючи високий рівень D-димера та низьку кількість тромбоцитів, що вказує на можливість розвитку тромбозу в судинах малого кола кровообігу - фактора, що сприяє дихальній недостатності [13].

Клінічні результати, включаючи виживання при COVID-19, менш сприятливі у осіб похилого віку та пацієнтів з цукровим діабетом, серцево-судинними захворюваннями, ожирінням, лягли в основу профілактичної стратегії із виділенням груп високого ризику, яким слід обмежити соціальні контакти для запобігання зараження [14]. Пацієнти з ХОЗЛ

включені саме до цієї когорти, що має зв'язок зі схильністю до вірус-індукованого загострення, яке проявляється спочатку порушеною функцією легень та далі продовжується високою поширеністю супутніх захворювань [7].

У огляді [18,5] розглянуто три аспекти, що стосуються взаємодії COVID-19 та ХОЗЛ:

- чи існують механізми, завдяки яким пацієнти з ХОЗЛ більш сприйнятливі до SARS-CoV-2;
- які клінічні результати COVID-19 у пацієнтів з ХОЗЛ;
- чи забезпечують інгаляційні кортикостероїди (ІКС), застосовані у хворих з ХОЗЛ, захист їх від COVID-19.

Механізми, що підвищують сприйнятливість до SARS-CoV-2 у пацієнтів з ХОЗЛ пояснюються наступно.

1) Проникнення SARS-CoV-2 у клітини – це послідовний процес, що включає прикріплення вірусу до клітинної мембрани та ендцитоз. Він опосередкований білком шипа вірусу (S(spike)-protein), який складається з субодиниці S1, що відповідає за зв'язування з відповідним рецептором, та субодиниці S2, відповідальної за злиття з клітковою мембраною. Як і інші коронавіруси, SARS-CoV-2 використовує ангіотензин-перетворювачій-фермент 2 (АПФ2) як рецептор для прикріплення до клітки. Вважається, що мутації S-білка SARS-CoV-2 забезпечують більшу спорідненість до АПФ2, тим самим підвищуючи здатність вірусу проникати у клітини.

2) Друга фаза проникнення SARS-CoV-2 – це злиття мембран вірусу та клітини-господаря, під час якого S-білок піддається протеолітичному розщепленню та на кордоні S1/S2, здійснюється наступний вхід SARS-CoV-2 у клітину. Під час цього процесу вірус використовує протеази господаря, включаючи фурін, трансмембранну серинову протеазу 2 (TMPRSS2 – transmembrane Serine Protease та катепсину).

3) Важлива роль віддається АПФ2 – трансмембранній пептидазі, яка гідролізує ангіотензин II з ангіотензину 1-7. Відомо, що ангіотензин II діє безпосередньо на клітини гладких м'язів судин через рецептор ангіотензину типу 1 (AT1), викликаючи їх скорочення і, таким чином, разом підвищуючи тонус судин. Високий тиск у судинах малого кола, що тривало зберігається, викликає гідростатичний набряк також внаслідок пропотівання рідкої частини крові через стінку капілярів, і, поряд із тим, сам ангіотензин II збільшує проникність мікросудин.

АПФ2 експресується в тканинах всього організму, в тому числі в легенях, де його експресія має місце в трахеї, епітелії великих і дрібних дительних шляхів, альвеолітах 2-го типу та ендотелії. АПФ2 виконує гомеостатичну функцію в легенях, обмежуючи ефекти ангіотензину II на судинний тонус та проникність капілярів та збільшуючи синтез ангіотензину 1-7, який має вазодилатуючі властивості. Ангіотензин II також викликає вироблення протизапальних цитокінів. В експерименті зниження активності АПФ2 призводило до підвищення рівня активованих ним цитокінів у легенях та збільшенні кількості нейтрофілів у поєднанні з підвищенням проникності судин та розвитку набряку легень у мишей, які зазнали впливу ендотоксину. Отже дисфункція АПФ2 може посилювати запальні реакції та викликати звуження та ушкодження судин [15,17].

Роль АПФ2 у патологічному процесі, ймовірно, є частиною складної та багатофакторної послідовності патофізіологічних механізмів. У час зараження SARS-CoV-2 активність АПФ2 на клітинній поверхні може знижуватися, як було показано з прикладу коронавірусу SARS-CoV. Цікаво, що саме SARS-CoV, на відміну від розпоширеного в людській популяції коронавірусу HCoV NL63 (Human coronavirus NL63), викликає зменшення кількості вільних ре-цепторів АПФ2 та посилення пошкодження легень в експериментальних моделях у мишей з одночасно змінним підвищенням рівня ангіотензину II. Важливо але відзначити, що введення антагоніста рецептора AT1 послаблює ці ефекти. У сукупності ці спостереження вказують на зниження активності АПФ2 у разі пошкодження легень при COVID-19. [23,24]

Слід також брати до уваги, що пацієнти з ХОЗЛ мають підвищену сприйнятливість до вірусних інфекцій, можливо, через зниження вироблення інтерферону 1-го типу або «імунного старіння», що характеризується збільшенням количества виснажених Т-клітин і зменшенням Т-клітин пам'яті. Отже, будь-яке збільшення рівня АПФ2 у пацієнтів з ХОЗЛ,

що підвищує сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2, є на фоні зниженого захисту організму [8,9].

Далі, у літературі опубліковані докази дисфункції ендотелію та коагулопатії у пацієнтів із ХОЗЛ. Так, наприклад, існують дані про збільшення числа ендотеліальних клітин, що піддаються апоптозу, а підвищення проникнення мікросудин дихальних шляхів корелюється зі ступенем обмеження повітряного потоку. Крім того, у пацієнтів на ХОЗЛ є підвищені рівні циркулюючих факторів прокоагуляції, які ще більше зростають під час загострень. Все це, ймовірно, сприяє виникненню тромбоемболії легеневої артерії, яка зустрічається у пацієнтів з ХОЗЛ у період загострення. Отже, хворі на ХОЗЛ можуть бути більше схильними до пошкодження судин і тромбозу у час інфекції SARS-CoV-2 [11, 12,13].

Епідеміологія та клінічні результати COVID-19 у пацієнтів з ХОЗЛ.

У систематичному огляді 15 досліджень, що включали 2 473 пацієнтів з підтвердженим COVID-19, в основному з Китаю, розповсюдження на ХОЗЛ склало 2% [19].

Аналогічна поширеність ХОЗЛ (3%) мала місце серед 13 442 пацієнтів з COVID-19, які звернулися за невідкладною допомогою у медичні організації Нью-Йорка. Щоб пояснити нижчу, ніж очікувалося, фактичну поширеність ХОЗЛ серед пацієнтів з COVID-19, деякими дослідниками висловлено припущення, що наявність хронічного респіраторного захворювання, зокрема ХОЗЛ, або його лікування можуть знизити ризик зараження SARS-CoV-2. Також припускається, що низька поширеність ХОЗЛ серед хворих на COVID-19 є результатом більш строгих профілактичних заходів у літніх людей та у групах високого ризику, включаючи пацієнтів з ХОЗЛ у багатьох країнах. Тим смертність у підгрупі пацієнтів із супутньою ХОЗЛ оцінене тільки в двох дослідженнях за участю 10 пацієнтів з ХОЗЛ, з яких 6 померли.

У більш великому когортному дослідженні, яке включає 13 442 пацієнти з COVID-19, які звернулися за невідкладною допомогою, наявність ХОЗЛ було підвищеним ризиком госпіталізації та тенденцією до збільшення смертності. Аналогічні результати отримано в італійському когортному дослідженні за участю 1113 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, серед яких хворі на ХОЗЛ мали високий ризик розвитку важкої дихальної недостатності. В іспанському тривалому когортному дослідженні наявність ХОЗЛ у хворих на COVID-19 було пов'язано але зі збільшенням ризику смерті на 70%.

Поширеність ХОЗЛ вище серед пацієнтів, які страждають важкими формами COVID-19 [27,28]. Так, серед 257 пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 у відділення інтенсивної терапії одного зі шпиталів у Нью-Йорці [30]. Крім того, наявність ХОЗЛ була пов'язана зі значно високим ризиком смерті. За даними італійського реєстру 3 032 пацієнтів, ХОЗЛ як супутня патологія зустрічалася у 16,4% пацієнтів, які померли внаслідок COVID-19 [25,26]. Це відповідало поширеності ХОЗЛ, що дорівнює 17,2%, серед пацієнтів у віці ≥ 65 років і 11,1% серед більш молодших пацієнтів. У ретроспективному дослідженні, у пацієнтів з ХОЗЛ спостерігалася тенденція до тяжкого перебігу COVID-19, зокрема велика частота розвитку шоку та потреби в неінвазивній вентиляції легень [9,10, 16, 18].

Використання інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) у хворих на ХОЗЛ та COVID-19.

Загострення ХОЗЛ визначається як посилення симптомів, що потребує додаткового фармакологічного лікування. Хворі на ХОЗЛ з більш частими загостреннями мають гірші клінічні результати, включаючи зниження функції легень. Вірусні інфекції – часта причина загострень ХОЗЛ. Нерідко зустрічаються і вторинні бактеріальні інфекції.

Рандомізовані клінічні дослідження показали, що ІКС знижують частоту загострень при використанні у складі комбінованої терапії з β_2 -агоністом тривалої дії або з β_2 -агоністом тривалої дії та антагоністом мускаринових рецепторів тривалої дії. Цей ефект ІКС, мабуть, має місце тільки у пацієнтів з високою кількістю еозинофілів у крові (понад 100 еозинофілів в 1 мкл). Через потенційні ризики розвитку пневмонії рекомендується використовувати ІКС індивідуально, з урахуванням частоти загострень та рівня еозинофілів у крові [28, 29]. Зв'язок між кількістю еозинофілів та клінічної ефективності передбачає, що у хворих на ХОЗЛ ІКС орієнтовані на придушення запалення 2-го типу, як у разі бронхіальної астми [33]. Кортикостероїди пригнічують продукцію протизапальних цитокінів різними типами клітин шляхом репресії транскрипції генів. Результати бронхоскопії та аналіз мокротиння показали, що лікування ІКС може знизити кількість

запальних клітин у легенях. Хоча ці протизапальні ефекти забезпечують захист від загострень ХОЗЛ, існують також молекулярні механізми, за допомогою яких кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятність до інфекції.

У іншому когортному досліджуванні було показано, що використання ІКС збільшує ризик пневмонії у хворих на ХОЗЛ з хронічною бактеріальною інфекцією або низьким рівнем еозинофілів у крові (< 100 еозинофілів в 1 мкл). Кортикостероїди пригнічують продукцію епітеліальними клітинами противірусних інтерферонів 1-го типу. Це асоціюється із посиленням реплікації вірусу та надмірною продукцією муцина. Отже, використання ІКС у пацієнтів на ХОЗЛ може підвищити сприйнятливність до вірусної інфекції та/або погіршити клінічні її наслідки за рахунок цих механізмів [21].

В цілому, переваги ІКС, мабуть, переважають інфекційні ризики у пацієнтів з високою еозинофілією, але у хворих з низьким рівнем еозинофілів у крові співвідношення користь/ризик часто невиправдовує використання цих препаратів. З іншого боку, результати досліджень *in vitro* свідчать, що кортикостероїд будесонід у поєднанні з глікоапіронієм і формотеролом інгібує реплікацію HCoV-229E в епітеліальних клітинах бронхів. Інший кортикостероїд – циклесонід – послаблює реплікацію SARS-CoV-2 *in vitro*, впливаючи на неструктурний білок 15 ендорібонуклеазу 16]. ІКС також можуть запобігати проникненню SARS-CoV-2 в клітини. Крім того, дослідження на мишах показали, що ІКС зменшують експресію АПФ2, інгібуючи продукцію інтерферону. Хоча придушення секреції цього цитокіну може знизити захист організму, зменшення експресії АПФ2 може супроводжуватися зниженням проникнення SARS-CoV-2 у клітини. Результати підтверджують ймовірність того, що використання ІКС у пацієнтів з ХОЗЛ може "захистити" від COVID-19 [31].

Висновки

1. Чинники ризику несприятливих наслідків COVID-19 включають вік, супутню серцево-судинну патологію, ожиріння, цукровий діабет.

2. ХОЗЛ асоціюється з несприятливими наслідками, пов'язаними з віком та супутніми захворюваннями та з підвищеною сприйнятливостю до вірусної інфекції через зниження противірусного захисту або збільшення експресії АПФ2, або порушення функції легень у хворих на ХОЗЛ. Слід приймати на увазі і неоднорідність хворих на ХОЗЛ, особливо тяжких проявів і частоти загострення.

3. Довгостроковий вплив соціальної ізоляції пацієнтів з ХОЗЛ має негативне значення для толерантності щодо інфікування SARS-CoV-2. Вона може призвести до небажаного впливу на загальний фізичний та психосоціальний стан здоров'я цих хворих, а також може позбавити пацієнтів позитивних ефектів програм комплексної легеневої реабілітації, включаючи поліпшення якості життя та збільшити ризик загострень ХОЗЛ.

4. Тромбоз і коагулопатії часто зустрічаються у пацієнтів на ХОЗЛ і нерідко мають місце при тяжкому перебігу COVID-19. Поки що неясно, чи повертає ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з ХОЗЛ до судистих ускладнень при COVID-19. Доказів довгострокових наслідків COVID-19 у пацієнтів з ХОЗЛ поки не існує. Нові дані, отримані під час обстеження реконвалесцентів COVID-19 без попередніх захворювань дихальної системи, показали зниження функції легень та зміни на комп'ютерній томографії протягом 3 місяців після клінічного одужання.

Література

1. Наказ МОЗ України від 13.03.2020 № 663 «Про оптимізацію заходів щодо недопущення занесення і поширення на території України випадків COVID-19». – zakon.rada.gov.ua. – Електронний ресурс. – <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-13032020-663-pro-optimizaciju-zahodivschodo-nedopuschennja-zanesennja-i-poshirennja-na-teritorii-ukrainivipadkiv-covid-19>

2. Хронічне обструктивне захворювання легень / Ю. І. Фещенко та ін. Київ: НАМНУ, 2019. 67 с.

3. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China / Z. D. Guo, Z. Y. Wang, S. F. Zhang [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 7, N 26. – P. 10-3201

4. Aleva F. E., Voets L., Simons S. O. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis // *Chest*. – 2017. – Vol. 151, No 3. – P. 544-554. DOI:10.1016/j.chest.2016.07.034.
5. Alqahtani J. S., Oyelade T., Aldhahir A. M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – P. e0233147. DOI:10.1371/journal.pone.0233147.
6. Argenziano M. G., Bruce S. L., Slater C. L. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369: m1996. DOI:10.1136/bmj.m1996.
7. Aleva F.E., Voets L., Simons S.O. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2017, vol. 151, no. 3, pp. 544-554. doi:10.1016/j.chest.2016.07.034.
8. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020, vol. 15, pp. e0233147. doi:10.1371/journal.pone.0233147.
9. Argenziano M.G., Bruce S.L., Slater C.L. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*, 2020, vol. 369: m1996. doi:10.1136/bmj.m1996.
10. Burke R. M. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19—United States, January–February / R. M. Burke // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2020. – P. 69.
11. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. (2020) Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — COVID-NET, 14 States, Mar. 1–30.
12. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J. F. Chan, S. Yuan, K. H. Kok [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 1022, N 395. – P. 514-523.
13. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) / H. Nishiura, T. Kobayashi, T. Miyama [et al.] // *MedRxiv*. – 2020. – Electronic resource. – Access mode : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197122030117X>
14. Characteristics of health care personnel with COVID-19 – United States, February 12–April 9, 2020. / S.L. Burrer, M.A. de Perio, M.M. Hughes [et al.] // Electronic resource. – Access mode : <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6915e6-H.pdf>. – 2020. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. J. Lu, X. Z., J. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – P. 02-15.
15. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands / M. Oudkerk, H. R. Büller, D. Kuijpers [et al.] // *Radiology*. – 2020. – P. 201629.
16. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – 382. – P. 1199-1207.
17. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes / W. Zhang, R. Du, H. Li [et al.] // *Emerging Microbes & Infections*. 2020. – Vol. 1, N 9. – P. 386-389.
18. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19 / K. Xu, Y. Chen, J. Yuan [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Electronic resource – Access mode: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa351/5818308>.
19. Guan W-J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 382: 1708–1720.
20. Global epidemiology of bat coronaviruses / A. C. Wong, X. Li, S. K. Lau [et al.] // *Viruses*. – 2019. – Vol. 2, N 11. – P. 174.
21. Schultz A., Walker A.J., MacKenna B. et al. (2020) Risk of COVID-19-related death

among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *The Lancet*, Sept. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30415-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X). Посилання: (www.umj.com.ua/uk/novyna-190699-rizik-smerti-vid-covid-19-sered-patsiyentiv-z-hozl-abo-bronhialnoyu-astmoyu)

22. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive stud / L. L. Ren, Y. M. Wang, Z. Q. Wu [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2020. – Vol. 9, N 133. – 1015-1024.

23. Halpin D.M.G., Faner R., Sibila O. et al. (2020) Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir. Med.*, 8: 436–438.

24. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.] // *Frontiers of Medicine*. – 2020. – P. 1-8. 28.

25. Moriarty L. F. Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships worldwide, February-March 2020 / L. F. Moriarty // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – P. 69. 15.

26. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. / R. Wölfel, V. M. Corman, W. Guggemos [et al.] // *Nature*. – 2020. – P. 1-5. 42. 27. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients / L. Zou, F. Ruan, M. Huang [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol 12, N 382. – P. 1177-1179

28. Persistent viral RNA positivity during recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection / J. R. Yang, D. T. Deng, N. Wu [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – P. 1-19

29. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany / C. Rothe, M. Schunk, P. Sothmann [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 10, N 382. – P. 970-971.

30. Park S. E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19) / S. E. Park // *Clinical and Experimental Pediatrics*. – 2020. – Vol. 4, N 63. – P. 119. 89.

31. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak / T. Zhang, Q.N. Wu, [et al.] // *Current Biology*. – 2020. – Vol. 7, N 30. – P. 1346-1351.

32. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. / R. Wölfel, V. M. Corman, W. Guggemos [et al.] // *Nature*. – 2020. – P. 1-5. 42.

Робота надійшла в редакцію 19.10.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко¹, А. В. Шанигін, А. М. Рожнова, О. В. Квасницька²,
В. Ю. Ільїна-Стогнієнко, В. С. Волянська

МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ДОБАВОК МАГНІЮ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ COVID-19

Одеський національний медичний університет

¹Національний університет «Острозька академія» (м. Острог, Рівненська область)

²Буковинський державний медичний університет

Authors information

Бабієнко В.В. <https://orcid.org/0000-0002-4597-9908>

Мокієнко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-4491-001X>

Шанигін А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2644-4542>

Рожнова А. М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-6171>

Ільїна-Стогнієнко В. Ю. ORCID 0000-0002-0564-9621

Summary. Babienko V. V., Mokiienko¹ A. V., Shanygin A. V., Rozhnova A. M., Kvasnytska² O. V., Ilyina-Stohniienko V. Yu. **THE POSSIBILITY OF USING MAGNESIUM SUPPLEMENTS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF COVID-19** *Odessa National Medical University* ¹*National University «Ostroh Academy* ²*Bukowina State Medical University»*; e-mail mokienkoav56@gmail.com Magnesium as an enzymatic activator is essential for various physiological functions such as cell cycle, metabolic regulation, muscle contraction, and vasomotor tone. A growing body of evidence supports that magnesium supplementation (mainly magnesium sulfate and magnesium oxide) prevents or treats various types of disorders or diseases related to respiratory system, reproductive system, nervous system, digestive system, and cardiovascular system as well as kidney injury, diabetes and cancer. The ongoing pandemic coronavirus disease 19 (COVID-19) characterized by respiratory tract symptoms with different degrees of important organ and tissue damages has attracted global attention. Particularly, effective drugs are still lacking in the COVID-19 therapy. In this review, we find and summarize the effectiveness of magnesium supplementation on the disorders or diseases, and provide a reference to the possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19.

Keywords: Magnesium supplementation, COVID-19, Supportive treatment.

Реферат. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Шанигін А. В., Рожнова А. М., Квасницька О. В., Ільїна-Стогнієнко В. Ю. **МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ДОБАВОК МАГНІЮ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ COVID-19.** Магній як ферментативний активатор необхідний для різних фізіологічних функцій, таких як клітинний цикл, метаболічна регуляція, скорочення м'язів і вазомоторний тонус. Все більше доказів підтверджує, що добавки магнію (головним чином сульфат магнію та оксид магнію) запобігають або лікують різні типи розладів або захворювань, пов'язаних з дихальною, репродуктивною, нервовою, травною та серцево-судинною системами, а також ушкодженнями нирок, діабетом і раком. Пандемія коронавірусної хвороби 19 (COVID-19), що характеризується симптомами дихальних шляхів із різним ступенем ураження важливих органів і тканин, привернула увагу світу. Зокрема, у терапії COVID-19 досі відсутні ефективні препарати.

У цьому огляді підсумовано ефективність добавок магнію щодо розладів або захворювань, а також надано посилання на можливість добавок магнію для підтримуючого лікування пацієнтів із COVID-19.

Ключові слова: добавки магнію, COVID-19, підтримуюче лікування.

Вступ

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), спричинена важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), створила глобальну пандемію, яка охопила понад 200 країн. Пацієнти, інфіковані SARS-CoV-2, частіше потрапляють до лікарні, у відділення інтенсивної терапії [1], спостерігається висока смертність. Найпоширенішими симптомами пацієнтів із COVID-19 є лихоманка та кашель [2,3]. Багато пацієнтів, особливо у відділеннях інтенсивної терапії, мають порушення функції органів, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), серцеву травму, гостре ураження нирок і дисфункцію печінки [2, 4]. Деякі препарати мають противірусну [5, 6], протималарійну [7, 8] та системну дію [9] та є потенційно корисними для лікування COVID-19. Однак, досі не вистачає чітких клінічних доказів, і, отже, епідемію не вдалося ефективно контролювати.

Електроліти натрій, калій, кальцій і магній є основними елементами, необхідними для підтримки нормальної функції фізіологічного стану клітин. Магній є основним катіоном у клітинах людини, головним чином зосередженим у мітохондріях. За вмістом в організмі людини він займає четверте місце після натрію, калію і кальцію. Магній необхідний для основних біохімічних реакцій, бере участь у кластері нормальної фізіологічної функції та метаболізму, наприклад, у транспорті іонів калію або кальцію, енергетичному метаболізмі, синтезі білків та нуклеїнових кислот. Магній також має протизапальну, антиоксидантну, спазмолітичну, вазодилатаційну та нейропротекторну дію. Таким чином, гомеостаз магнію регулює репродуктивну, серцево-судинну, травну, нервову та дихальну системи тощо, підтримуючи нормальне здоров'я людини.

Досі не існує вакцин або схвалених препаратів для інактивації вірусу з метою профілактики та лікування COVID-19. Усі зусилля, спрямовані на розробку ліків та клінічні випробування вже схвалених препаратів, заслуговують на повагу та гідні. Після тривалих досліджень було продемонстровано відмінний ефект магнію в профілактиці та лікуванні різних захворювань. У цьому огляді [10] надано докази та нове уявлення про роль добавок магнію в підтримуючому лікуванні COVID-19. Автори вважають, що лікування препаратами магнію окремо або в комбінації з іншими фармакологічними засобами є перспективним і відкриває можливість ефективної стратегії боротьби з інфекцією SARS-CoV-2.

Мета. Аналіз даних літератури щодо можливості використання добавок магнію для профілактики та лікування COVID-19.

Матеріали та методи. Бібліометричні, аналітичні.

Результати та їх обговорення

Послідовність гена SARS-CoV-2 має дуже високу схожість із коронавірусом важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV), який спалахнув у 2003 році та коронавірусом респіраторного синдрому на Близькому Сході (MERS-CoV) у 2012 році. SARS-CoVs-2, раніше невідомий бета-коронавірус, є 7-й представником сімейства коронавірусів, який заражає людей [11]. Клінічні дані показують, що на додаток до респіраторного ураження відносно висока частка пацієнтів із COVID-19 має різні ступені ураження важливих органів і тканин, таких як печінка, нирки та серце [2-4]. Крім того, ARDS (acute respiratory distress syndrome) може супроводжуватися цитокіновим штормом, який посилює ураження багатьох органів і ускладнює лікування COVID-19 [12].

1. Дихальна система

У більшості пацієнтів із COVID-19 розвивається пневмонія, що супроводжується симптомами з боку дихальних шляхів, включаючи кашель, біль у горлі, виділення мокротиння, кровохаркання, закладеність носа та задишку [2-4, 13]. Пацієнти з COVID-19,

які потрапили в реанімацію, мають більш важкі респіраторні симптоми. Серед 1300 пацієнтів 1287 (99%) потребують підтримки дихання, а значна частина пацієнтів потребує позитивного тиску в кінці видиху. Але все ще спостерігається високий рівень смертності у відділеннях інтенсивної терапії – 26% [1]. Особи похилого віку та люди з основними захворюваннями сприйнятливі до інфекції та схильні до серйозних наслідків навіть до смерті, яка може бути пов'язана з ARDS. ARDS може спричинити запальну реакцію та цитокіновий шторм після значного вивільнення прозапальних цитокінів IFN- γ , TNF- α , інтерлейкіну та хемокинів, які збільшують пошкодження органів і прискорюють погіршення стану пацієнтів. Сульфат магнію як антагоніст кальцію зазвичай використовується для пригнічення скорочення гладкої мускулатури бронхів і сприяння бронходилатації. Він також зменшує запальну реакцію та окислювальний стрес, а також покращує запалення легень, можливо, шляхом пригнічення шляху IL-6, шляху NF- κ B та кальцієвих каналів L-типу. Тому сульфат магнію має хорошу перспективу застосування для контролю легеневих симптомів.

2. Профілактика синдромів репродуктивної системи

У міру поширення епідемії зростає також кількість інфікованих вагітних жінок. Коронавірусна інфекція людини є важливою причиною смертності вагітних жінок [14]. Епідемії SARS-CoV і MERS-CoV є особливо серйозними: приблизно третина інфікованих вагітних жінок помирає [15]. Згідно з повідомленими результатами лікування вагітних жінок і новонароджених [16] немає достатньо точних доказів, щоб виключити трансплацентарну передачу вірусу. Вагітні жінки є групами високого ризику під час спалаху COVID-19. Це схильність до дистресу плода, передчасних пологів, респіраторного дистресу і тромбоцитопенії. Вагітні жінки мають підвищений ризик розвитку більш серйозних клінічних симптомів і ускладнень, особливо в дихальній системі, через високий метаболічний рівень і високе споживання кисню. На жаль, на нинішньому етапі мало досвіду щодо інфекцій SARS-Cov-2. Багато ліків заборонено під час вагітності відповідно до категорії препаратів для вагітності Управління за контролю за продуктами й ліками (FDA). Широко використовувані противірусні препарати ганцикловір, ламівудин і сполука лопінавір/ритонавір належать до категорії C згідно з класифікацією ризику FDA, що значною мірою обмежує використання, а також ускладнює лікування вагітних жінок. Але сульфат магнію, що відноситься до категорії B, розроблений FDA, безпечний і не тератогенний. Сульфат магнію є широко використовуваним препаратом в акушерстві для ефективної профілактики та контролю передчасних пологів, гестаційної гіпертензії, преєклампсії та еклампсії з невеликою кількістю побічних ефектів. Крім того, сульфат магнію використовується для нейропротекції плода під час передчасних пологів, його прийом матер'ю до передбачуваних передчасних пологів зменшує церебральний параліч у тих, хто вижив, можливо, завдяки протизапальній дії. З огляду на сприятливий вплив сульфату магнію на гіпертензію, спричинену вагітністю, преєклампсією та еклампсією, настійно рекомендовано сульфат магнію щодо нейропротекції плода як вчасний вибір для вагітних жінок, інфікованих SARS-CoV-2.

3. Контроль серцево-судинних симптомів.

Ішемічна хвороба серця та гіпертонія є поширеними супутніми розладами у пацієнтів з COVID-19. У Китаї загалом із 1099 пацієнтів із COVID-19 27 (2,5%) мали ішемічну хворобу серця, а 164 (14,9%) – гіпертонію [2]. В Італії з 1591 пацієнта з COVID-19, госпіталізованого до відділення інтенсивної терапії, кількість пацієнтів із гіпертонією чи серцево-судинними захворюваннями становила 509 (49%) і 223 (23%) відповідно [1]. Звіт про 72 314 випадків із Китаю показує, що рівень смертності підвищений серед тих, хто має супутні захворювання – 10,5% від серцево-судинних захворювань, 6,0% від гіпертонії, порівняно із загальним рівнем смертності 2,3%. Крім того, спалах COVID-19 призводить до серйозної дисфункції шлуночків, навіть без явних симптомів і ознак інтерстиціальної пневмонії. Магній пригнічує скорочення гладких м'язів і знижує систолічний, діастолічний і середній артеріальний тиск [17], можливо, шляхом пригнічення вивільнення кальцію з саркоплазматичного ретикулу, а також сприяння відтоку іонів кальцію через активацію калієвого каналу або підвищення рівня NO, отриманого з ендотелію і блокування кальцієвих каналів N-типу для пригнічення вивільнення норадреналіну. Терапія добавками

магнію може знизити артеріальний тиск, зменшити ризик фібриляції передсердь, полегшити субклінічний атеросклероз і запобігти іншим різноманітним серцево-судинним захворюванням. Ці результати вказують на те, що, контролюючи респіраторні проблеми, магній також контролює серцево-судинні симптоми у великої кількості пацієнтів із серцевими ускладненнями або супутніми захворюваннями.

4. Поліпшення інших супутніх розладів

Супутніми розладами у пацієнтів з COVID-19 є, в основному, захворювання нервової системи, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання, захворювання нирок, діабет і рак. Гіпертонія та цукровий діабет є найпоширенішими захворюваннями у пацієнтів з COVID-19 [18]. Слід зазначити, що рівень смертності підвищується серед пацієнтів із COVID-19 із наявними супутніми захворюваннями, такими як гостре ураження нирок, діабет, гіпертонія та рак [19]. Із 701 пацієнта з COVID-19 43,9% пацієнтів із протеїнурією, 26,7% пацієнтів із гематурією та 5,1% пацієнтів із гострим ураженням нирок мали значно вищий ризик смерті в лікарні [20]. Вважається, що діабет є фактором ризику смертності у пацієнтів, інфікованих SARS та MERS-CoV [21]. Пацієнти з діабетом мають підвищений ризик розвитку інфекції SARS-CoV-2. Рівень смертності хворих на діабет COVID-19 становить 7,3%, що значно перевищує загальний рівень смертності в 2,3%. Дефіцит магнію виявляється у пацієнтів із хронічними захворюваннями, включаючи захворювання нирок та діабет. Таким чином, дефіцит магнію може бути однією з причин подальшого погіршення стану хворого на COVID-19. Додатки магнію відіграють корисну роль у покращенні гострого ураження нирок, контролю рівня глюкози в крові у пацієнтів з діабетом [22]. Тому, рекомендується контролювати рівень магнію в сироватці крові у пацієнтів з COVID-19 з іншими супутніми захворюваннями. Пацієнтам з COVID-19 слід своєчасно призначати додатки магнію, щоб запобігти погіршенню стану та забезпечити сприятливий прогноз для пацієнтів.

5. Дилема в лікуванні.

Препарати, рекомендовані для терапії COVID-19, це в основному протівірусні препарати, такі як лопінавір/ритонавір, рибавірин і хлорохіну фосфат, але жодних конкретних протівірусних препаратів не було схвалено для лікування COVID-2019 через відсутність певних клінічних доказів [5]. Ремдесивір як протівірусний препарат може включатися в ланцюг вірусної РНК для інгібування РНК-полімерази та зупинки реплікації вірусу. Нещодавно пацієнт із COVID-19 у Сполучених Штатах одужав після внутрішньовенної ін'єкції ремдесивіру. Ремдесивір не потребує додаткових доказів, щоб підтвердити безпеку та ефективність. Лікування лопінавір-ритонавіром (400 і 100 мг відповідно) у 99 пацієнтів з COVID-19 не продемонструвало значної різниці в часі до клінічного поліпшення порівняно зі стандартним лікуванням, яке включало додатковий кисень, неінвазивну та інвазивну вентиляцію легень, замісну ниркову терапію, антибіотики, вазопресорну підтримку або екстракорпоральну мембранну оксигенацію за необхідності. У процесі лікування лопінавір і ритонавір використовуються для лікування COVID-19, оскільки мають інгібіторну активність проти SARS-CoV і MERS-CoV *in vitro*. Однак ці протівірусні препарати можуть спричинити пошкодження органів та інші шкідливі наслідки, які як дисліпідемія, гепатотоксичність і підвищення рівня трансаміназ. Додатки магнію можуть знизити сироваткові рівні ALP, ALT, AST і GGT, полегшити фіброз пошкодження та печінки. Крім того, додатки магнію (глюконат магнію) посилює антиоксидантну ферментну активність, знижує в крові рівень загального холестерину, тригліцеридів, холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, а також покращує дисліпідемію у щурів, які харчуються дієтою з високим вмістом жиру [23]. Таким чином, доцільні додатки магнію можуть зменшити гепатотоксичність і дисліпідемію, спричинені лопінавіром-ритонавіром. Ліки від малярії хлорохінін або гідроксихлорохінін також пропонуються для лікування COVID-19 [24]. Але насправді він може завдати більше шкоди, ніж користі через свою кардіотоксичність та нейроміотоксичність. Додатки магнію можуть запобігти різним серцево-судинним захворюванням шляхом зниження артеріального тиску та пригнічення скорочення гладкої мускулатури, а також стабілізації серцевих ферментів і метаболічних шляхів. Крім того, магній може конкурентно зв'язуватися з рецепторами NMDA як нейропротекторний агент для зниження нейроміотоксичності хлорохіну. Ці

спостереження вказують на те, що добавки магнію можуть послабити серцеву токсичність або нейроміотоксичність, спричинену хлорохіном.

У сукупності доступні клінічні дані щодо вищезазначених препаратів для лікування COVID-19 обмежені. Їхні різноманітні побічні ефекти не можна ігнорувати, що прискорить перехід від легкої хвороби до важкої та легко призведе до несприятливих клінічних результатів, таких як органна недостатність і смерть. Як зазначено вище, сульфат магнію може полегшити легеневі симптоми, захистити нервову систему, покращити серцево-судинну функцію, полегшити ураження печінки та нирок, а також контролювати рівень глюкози в крові шляхом інгібування запалення, окислювального стресу та скорочення гладкої мускулатури.

5. Безпека, клінічні рекомендації та очікувана ефективність добавок магнію для терапії COVID-19.

Як правило, магній є необхідним катіоном в організмі. Діапазон його концентрації в сироватці здорових дорослих становить приблизно 0,75–0,96 ммоль/л. Сульфат магнію є дешевим, безпечним і легкодоступним препаратом для лікування ряду захворювань, вікно безпеки якого досить велике. Проте його мегадозна терапія є спірною. Найпоширенішими симптомами надлишку магнію є нудота, блювота та діарея, інші включають гіпотензію, сплутаність свідомості, уповільнення частоти серцевих скорочень і дихання, кому, серцеву аритмію, дефіцит інших мінералів, а також смерть від зупинки серця. Першим попередженням про неминучу токсичність є втрата колінного сухожильного рефлексу, коли концентрація магнію становить від 3,5 до 5 ммоль/л. Параліч дихання виникає при концентраціях від 5 до 6,5 ммоль/л. Зміна серцевої провідності відбувається при рівні вище 7,5 ммоль/л, і можна очікувати зупинку серця, коли концентрація магнію перевищує 12,5 ммоль/л. Клінічно використання сульфату магнію є відносно зрілим. З іншого боку, хронічно низькі рівні магнію в сироватці пов'язані з метаболічним синдромом, фасцикуляцією, діабетом і гіпертензією. Таким чином, за умови моніторингу артеріального тиску, колінного сухожилкового рефлексу магній можна використовувати як допоміжний препарат для лікування пацієнтів з COVID-19, у яких виникають побічні реакції або не спостерігається покращення стану після рекомендованого лікування.

Слід зазначити, що крім магнію, іони інших металів (натрій, калій, кальцій тощо) та аніони (фосфат, хлорид тощо) є основними конститутивними кофакторами та модуляторами нескінченних фізіологічних функцій. Сюди входять численні клітинні ферменти, іонні канали, транспорт, рухова функція, трансдукція сигналу, передача, активація, синтез тощо. Стандартний фізіологічний рівень концентрації кожного кофактора є важливим для підтримки нормального гомеостазу. Будь-який тривалий дисбаланс у позаклітинних, внутрішньоклітинних та/або сироваткових рівнях будь-якого з цих кофакторів через відсутність зовнішнього постачання, модулятора захворювання та/або спричинених ліками втрат або накопичення часто є шкідливим як для пов'язаних із захворюваннями, так і для нормальних здорових суб'єктів.

За патологічних станів часто виникає більше одного електролітного розладу. Зростаюча кількість епідеміологічних досліджень показала, що недостатній або надмірний рівень електроліту тісно пов'язаний з розвитком таких захворювань, як гіпертонія, діабет, хронічна хвороба нирок, ішемічна хвороба серця, інсульт тощо. Дефіцит магнію (рівень магнію в сироватці крові менше 0,5 ммоль/л) може призвести до багатьох симптомів, включаючи тремор, погану координацію, м'язові спазми, втрату апетиту, зміну особистості та ністагм [25]. Слід зазначити, що транспорт іонів магнію критично залежить від позаклітинної концентрації натрію. Висока внутрішньоклітинна концентрація натрію зазвичай пригнічує цей транспорт іонів. Насправді низький вміст магнію (гіпомagneмія) часто пов'язаний з гіпокальціємією та гіпокаліємією [25]. У пацієнтів, які проходять перитонеальний діаліз, 29% пацієнтів із гіпокаліємією мають гіпомagneмією [26]. Терапія тіазидними діуретиками є першою лінією лікування гіпертензії, яка часто викликає гіпокаліємію, і у 40% пацієнтів супроводжується гіпомagneмією. А коли одночасно існує гіпомagneмія, зазвичай важко компенсувати гіпокаліємію. Показано, що 93% тяжкохворих та критично хворих на COVID-19 мають гіпокаліємію, яка може бути спричинена постійною втратою калію нирками, спричиненою деградацією ACE2, однак зміна

концентрації магнію не відстежується. Таким чином, якщо виникає гіпокальціємія або гіпокаліємія, лікарі повинні бути напоготові щодо виникнення гіпомагніємії. Якщо виявлено дефіцит магнію, його слід доповнити відповідно до фактичної клінічної ситуації, щоб запобігти серйозним інцидентам. За оцінками авторів [10], у пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом COVID-19 більшість із них супроводжує гіпомагніємія.

Недавні дослідження показали, що рівень магнію в сироватці крові пацієнтів у критичному стані заслуговує на увагу [27–29]. Гіпомагніємія є поширеною у всіх госпіталізованих пацієнтів, особливо у важкохворих із супутніми електролітними порушеннями. У дослідженні клінічного лікування захворювання, викликаного вірусом Ебола, у Сполучених Штатах і Європі 90% пацієнтів мали гіпомагніємію до госпіталізації, і майже всі пацієнти отримували додаткову терапію електролітами. Клінічне випробування алогенних стовбурових клітин пульпи зуба людини для лікування пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 включало концентрацію магнію в показники тестів функції печінки та нирок. Крім того, у деяких дослідженнях зазначено, що мікроелементи, включаючи магній, вітаміни та інші поживні речовини, відіграють важливу та додаткову роль у підтримці імунної системи та боротьбі з COVID-19 [30, 31].

Автори [10] надали клінічні рекомендації щодо методу введення добавок магнію. Відповідно до видання 2015–2020 рр. Дієтичних рекомендацій для американців, рекомендовано щоденний пероральний прийом магнію в дозі 310–320 мг або 400–420 мг для дорослих жінок або чоловіків із COVID-19 із легкими симптомами відповідно, особливо пацієнтам із слабким вмістом магнію, тобто ознаками дефіциту (діапазон концентрації магнію в сироватці крові від 0,5 до 0,75 ммоль/л). Для пацієнтів із COVID-19 із респіраторними симптомами, такими як легке утруднене дихання, припускається пероральний прийом добавок магнію в дозі 340 мг на день (двічі на день) для дорослих і 150 мг добавок магнію в небулайзері для дітей, які можуть добре впливати на полегшення реакції запалення легень і окислювального стресу, а також пригнічувати скорочення гладкої мускулатури бронхів і сприяти бронходилатації. Інфекція SARS-CoV-2 під час вагітності пов'язана з підвищеним ризиком передчасних пологів. Таким чином, для вагітних жінок з COVID-19 підтримуюча інфузія сульфату магнію зі швидкістю 2,0 г/год здатна запобігти судомним нападам шляхом оптимізації терапевтичного рівня магнію (4,8–8,4 мг/л) і скорочення епізоду гіпертензії при преєклампсії. Коли відбувається скорочення матки, це можна вирішити шляхом внутрішньовенного введення сульфату магнію (2 г/год). COVID-19 представляє високий ризик для людей похилого віку та спричиняє жакливу захворюваність і смертність, у той час як у молодших людей переважно викликає симптоми легкого та середнього ступеня тяжкості. Когортне дослідження показує, що комбіноване пероральне лікування комбінацією магнію (150 мг на день), вітаміну D (1000 МО на день) і вітаміну B12 (500 мкг на день) значно зменшує частку літніх пацієнтів з COVID-19 із клінічним погіршенням, які потребують кисневої підтримки та /або інтенсивної терапії. Насправді, розширена інфузія сульфату магнію може бути допоміжним засобом лікування тяжкохворих пацієнтів із ускладненням COVID-19.

Магній має широкий спектр дії, а добавки ефективно запобігають розвитку розладів або захворювань у межах безпечного діапазону концентрації в крові. Автори [10] вважають, що за умови розумного використання та визначення концентрації магнію в сироватці крові, а також контролю фундаментальних конститутивних кофакторів і модуляторів, своєчасне введення магнію принесе користь пацієнтам із COVID-19 із невеликою кількістю побічних ефектів. Звичайно, в особливий період спалаху COVID-19 у майбутніх дослідженнях потрібні додаткові клінічні докази того, чи є сульфат магнію в поєднанні з іншими рекомендованими препаратами для лікування більш корисним для стану пацієнта з COVID-19.

5. Перспектива

Епідемія COVID-19 із відносно високим рівнем смертності продовжується, що для світу є значним викликом. Дуже важливо активно впроваджувати ефективні програми лікування. Добавки магнію захищають органи та тканини від пошкоджень за допомогою багатьох механізмів, включаючи протизапальну, антиокислювальну та імунну

регуляцію. Варто зазначити, що сульфат магнію може бути препаратом вибору в підтримуючому лікуванні COVID-19, особливо тяжкохворих пацієнтів, з багатообіцяючими вирішальними позитивними медичними ефектами. Докази цього огляду [10] попередньо підтверджують очікувану ефективність добавок магнію в профілактиці та лікуванні пацієнтів із COVID-19, особливо вагітних жінок, а також пацієнтів з гіпертонією та діабетом. Тому очікується, що добавки магнію відіграватимуть активну роль у клінічній практиці в профілактиці та лікуванні COVID-19. Однак, необхідні додаткові клінічні дослідження, щоб забезпечити справжнє уявлення про корисну роль магнію в світлі інших важливих фізіологічно пов'язаних кофакторів у стані COVID-19 і без COVID-19.

Литература/References:

1. Baseline Characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region. Italy. G. Grasselli et al. *JAMA*. 2020. V.323. P. 1574–1581.
2. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. W.J. Guan et al. *N. Engl. J. Med.* 2020. V.82. P.1708–1720.
3. Clinical features of the first cases and a cluster of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Bolivia imported from Italy and Spain. J.P. Escalera-Antezana et al. *Trav. Med. Infect. Dis.* 2020. V.35.
4. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. X. Yang et al. *Lancet Respir Med.* 2020. V.8. P. 475–481.
5. Du Y.X., Chen X.P. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. doi: 10.1002/cpt.1844.
6. Elfiky A.A. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study. *Life Sci.* 2020. V. 253. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117592.
7. Fantini J., Di Scala C., Chahinian H., Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. V. 55 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.
8. Hu T.Y., Frieman M., Wolfram J. Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19. *Nat. Nanotechnol.* 2020. V. 15. P. 247–249.
9. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020. V. 19.P. 149–150.
10. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. C.-F. Tang et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2020. V. 886. 173546. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173546
11. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. A. Wu et al. *Cell. Host. Microbe.* 2020. V. 27. P. 325–328.
12. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. P. Mehta et al. *Lancet.* 2020. V. 395. P. 1033–1034.
13. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. Z. Wang et al. *Clin. Infect. Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa272.
14. Alfaraj S.H., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases & review of the literature. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2019. V. 52. P. 501–503.
15. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. H. Chen et al. *Lancet.* 2020. V. 395. P. 809–815.
16. Zaigham M., Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020. V. 99. P. 823–829.
17. Banjanin N., Belojevic G. Changes of blood pressure and hemodynamic parameters after oral magnesium supplementation in patients with essential hypertension - an intervention study. *Nutrients.* 2018. V. 10. 581.

18. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. F. Zhou et al. *Lancet*. 2020. V. 395. P. 1054–1062.
19. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Y. Cheng et al. *Kidney Int*. 2020. V. 97. P. 829–838.
20. Gupta R., Ghosh A., Singh A.K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020. V. 14. P. 211–212.
21. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, corona viruses, and diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2020. V. 318. E736–E741.
22. Soliman R., Nofal H. The effect of perioperative magnesium sulfate on blood sugar in patients with diabetes mellitus undergoing cardiac surgery: a double-blinded randomized study. *Ann. Card Anaesth*. 2019. V. 22. P. 151–157.
23. Effect of magnesium gluconate administration on lipid metabolism, antioxidative status, and related gene expression in rats fed a high-fat diet. Q. Zhang et al. *Magnes. Res*. 2018. V. 31. P. 117–130.
24. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. P. Gautret et al. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
25. William C.S.J. Medical definition of magnesium deficiency. 2018. <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=4244/> Retrieved from.
26. Prevalence and management of hypokalemia in peritoneal dialysis patients in Qatar. A. Hamad et al. *Internet J. Nephrol*. 2019 doi: 10.1155/2019/1875358.
27. Magnesium sulfate extended infusion as an adjunctive treatment for complicated COVID-19 infected critically ill patients. M.D.N. Bani Younes et al. *EAS J Anesthesiol Crit Care*. 2020. V. 2. P. 97–101.
28. Browne P.C., Linfert J.B., Perez-Jorge E. Successful treatment of preterm labor in association with acute COVID-19 infection. *Am. J. Perinatol*. 2020 doi: 10.1055/s-0040-1709993.
29. Iotti S., Wolf F., Mazur A., Maier J.A. The COVID-19 pandemic: is there a role for magnesium? Hypotheses and perspectives. *Magnes. Res*. 2020 doi: 10.1684/mrh.2020.0465.
30. Calder P.C., Carr A.C., Gombart A.F., Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*. 2020.12 doi: 10.3390/nu12041181.
31. Wallace T.C. Combating COVID-19 and building immune resilience: a potential role for magnesium nutrition? *J. Am. Coll. Nutr*. 2020. V. 1-9. doi: 10.1080/07315724.2020.1785971.

Робота надійшла в редакцію 27.10.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.663.5-08:615.356:577.161.2:618.177-089.888:618.2.

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606666>

О. М. Носенко, Р. Я. Демидчик

СТАТУС ВІТАМІНУ D У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З ПОВТОРНИМИ НЕВДАЧАМИ ІМПЛАНТАЦІЇ

Одеський національний медичний університет

Authors' Information

Носенко Олена Миколаївна ORCID 0000-0002-7089-2476

Демидчик Ростислав Ярославович ORCID 0009-0004-2385-8664

Summary. Nosenko O. M., Demidchik R. Ya. **VITAMIN D STATUS IN INFERTIL WOMEN WITH REPEATED IMPLANTATION FAILURES.** – *The Odessa National Medical University; e-mail:* The success rate of artificial fertilization is higher in women with adequate vitamin D (VD) stores. **The purpose** of the study was to assess VD status in infertile women with repeated implantation failures in IVF-ET cycles. **Material and methods.** Under observation were 103 women of reproductive age, residents of Odessa and the Odessa region, with infertility and implantation failure, who were treated in IVF-ET cycles. Depending on the onset of pregnancy, the examined women were divided into 2 groups: group A – 35 women with pregnancy, group B – 68 patients with no pregnancy. Control group K consisted of 32 healthy fertile women. Levels of 25-(OH)D in blood serum were determined in all patients of IVF-ET cycles before controlled ovarian stimulation and in controls on the 2nd-3rd day of the menstrual cycle. **Results.** The level of 25-(OH)D in the group of women with IVF-ET failure was 28.86 ± 0.93 ng/ml versus 22.79 ± 0.67 ng/ml in the group with pregnancy in the IVF-ET cycle ($p < 0.01$). The level of 25-(OH)D in fertile women was 31.07 ± 1.63 ng/ml, which was statistically likely higher than in groups A ($p < 0.01$) and B ($p < 0.01$). Analysis of the distribution of 25-(OH)D levels in women of the study groups showed that among women with a history of implantation failure and with successful last IVF-ET, those with VD deficiency predominated (42.86%), among patients with repeated implantation failure - women with VD deficiency (45.71%); among control women – those with an optimal VD level (59.38%). **Conclusions.** Patients on IVF-ET cycles with repeated implantation failures experience decreased serum VD levels, with a predominance of women with VD deficiency in this cohort.

Key words: infertility, implantation failure, vitamin D, in vitro fertilization, pregnancy.

Реферат. Носенко О. М., Демидчик Р. Я. **СТАТУС ВІТАМІНУ D У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З ПОВТОРНИМИ НЕВДАЧАМИ ІМПЛАНТАЦІЇ.** Успішність штучного запліднення є вищою у жінок з відповідними запасами вітаміну D (VD). **Метою** проведеного дослідження стала оцінка статусу VD у безплідних жінок з повторними невдачами імплантації в циклах IVF-ET. **Матеріал та методи.** Під спостереженням знаходилося 103 жінки репродуктивного віку, мешканок Одеси та Одеської області, з безпліддям та імплантаційною недостатністю, які проходили лікування у циклах IVF-ET. В залежності від настання вагітності обстежені жінки були розділені на 2 групи: група А – 35 жінок з настанням вагітності, група Б – 68 пацієнток з відсутністю настання вагітності. Контрольну групу К склали 32 здорових фертильних жінки. Рівні 25-(OH)D у сироватці крові визначали у всіх пацієнток циклів IVF-ET перед проведенням контрольованої оваріальної стимуляції та в контролі на 2-3-й день менструального циклу.

Результати. Рівень 25-(ОН)D у групі жінок з невдачею IVF-ET був $28,86 \pm 0,93$ нг/мл проти $22,79 \pm 0,67$ нг/мл у групі з настанням вагітності в циклі IVF-ET ($p < 0,01$). Рівень 25-(ОН)D у фертильних жінок дорівнював $31,07 \pm 1,63$ нг/мл, що було статистично вірогідно більше, ніж у групах А ($p < 0,01$) і Б ($p < 0,01$). Аналіз розподілу рівнів 25-(ОН)D у жінок досліджуваних груп показав, що серед жінок з імплантаційною недостатністю в анамнезі і з успішними останнім IVF-ET переважали особи з недостатністю VD (42,86 %), серед пацієнток з повною невдачею імплантації – жінки з дефіцитом VD (45,71 %), серед жінок контролю – особи з оптимальним рівнем VD (59,38 %). **Висновки.** У пацієнток циклів IVF-ET з повторними невдачами імплантації відмічається зниження сироваткових рівнів VD, причому в цій когорті переважають жінки з дефіцитом VD.

Ключові слова: безпліддя, імплантаційна недостатність, вітамін D, запліднення *in vitro*, вагітність.

Вітамін D (VD) відіграє важливу роль у фізіології та патології людини. Рецептор VD (VDR) регулює 0,5-5 % геному людини. Відповідно, доведено, що недостатність VD підвищує ризик кількох захворювань [4].

VD нещодавно викликав багато суперечок не через його традиційну роль у засвоєнні кальцію та підтримці здоров'я кісток, а через його нетрадиційну роль як ендокринного фактора та ступінь його впливу, коли він пов'язаний із специфічними VDRs, виявлених в різних тканинах [5]. Останніми роками, на основі все більшої кількості доказів, постулюється важлива роль VD у репродуктивному здоров'ї людей, особливо – у жіночій фертильності. Показано, що успішність штучного запліднення є вищою у жінок з відповідними запасами VD. Однак, причинно-наслідковий зв'язок не був продемонстрований, і рандомізовані контрольовані дослідження, які перевіряють ефективність добавок VD під час запліднення *in vitro*-ембріотрансферу (IVF-ET), як вважається, на сьогоднішній день виправдані [4].

Повторна невдача імплантації (ПНІ), за даними консенсусу Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (ESHRE) (2023) [1], визначається для всіх вікових категорій при відсутності імплантації після двох переносів еуплоїдних ембріонів гарної якості.

У 2023 р. ESHRE визнала потребу в дослідженні причин невдач імплантації як одну із 10 провідних пріоритетів досліджень у сфері допоміжної репродукції [1]. Було вказано, що недостатньо даних, щоб рекомендувати регулярне вимірювання рівня VD або лікування дефіциту VD. Пріоритетними темами конкретних досліджень для дослідників ESHRE рекомендувала роль визначення та використання добавок VD (у разі низького рівня) у пацієнтів з ПНІ [1].

Дані існуючих досліджень щодо ролі VD у реалізації репродуктивної функції в циклах IVF-ET суперечливі.

Дослідження M. Tian et al. (2022) [2] мало на меті порівняти кореляцію вільного та загального 25-(ОН)VitD з параметрами фертильності у безплідних жінок, які проходять IVF-ET або інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїдів (ICSI). У цьому дослідженні взяли участь 2 569 пацієнтів з безпліддям, які вперше отримували лікування IVF-ET або ICSI. За день до ET були зібрані 5 мл периферичної крові пацієнтів. Медіана (IQR) вільного 25-(ОН)VitD становила $4,71$ ($4,11$ - $5,31$) пг/мл, а загального 25-(ОН)VitD дорівнювала $19,54$ ($16,52$ - $22,83$) нг/м. Однак кореляція між ними була невеликою ($r=0,311$). Порівняно із загальним 25-(ОН)VitD, вільний 25-(ОН)VitD трохи краще корелював з базальним фолікулоstimулюючим гормоном (ФСГ) ($\rho=0,041$, $P < 0,036$), базальним естрадіолом (E_2) ($\rho=0,089$, $P < 0,001$), антимюллеровим гормоном (АМГ) ($\rho=0,057$, $P=0,004$), кількістю антральних фолікулів (АФК) ($\rho=-0,053$, $P=0,007$), а також рівнем E_2 ($\rho=-0,080$, $P < 0,001$), кількістю вилучених ооцитів ($\rho=-0,079$, $P < 0,001$) і співвідношенням прогестерон (P_4)/ E_2 у тригерний день ($\rho=0,081$, $P < 0,001$). Таким чином, загалом спостерігалася досить слабка кореляція вільного, а також загального 25-(ОН)VitD з ендокринними та функціональними параметрами фертильності людини у жінок, які проходили IVF/ICSI. На думку авторів дослідження, ні вільний, ні загальний 25-(ОН)VitD

не відіграють головної ролі в імплантації людського ембріона.

R. Luo et al. (2023) [8] оцінювали якість ембріонів та результати вагітності серед груп із різними рівнями VD після першого циклу IVF/ICSI у 264 пацієток з нормальним оваріальним резервом. Було показано, що в підгрупі протоколу контрольованої оваріальної стимуляції з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (антГнРГ) клінічна частота вагітності в групі без дефіциту VD була значно вищою, ніж у групі з важким дефіцитом VD ($25\text{OH-D} < 10 \text{ нг/мл}$) і групі з помірним дефіцитом VD ($10 \text{ нг/мл} \leq 25\text{OH-D} < 20 \text{ нг/мл}$) ($p < 0,05$).

Вважається, що синхронізація сприйнятливості матки з часом імплантації має вирішальне значення для подовження вагітності. Дефіцит VD пов'язують із невдачею імплантації.

VD, діючи через ядерні рецептори, індукує експресію різних генів, необхідних для росту та диференціації клітин, і відіграє вирішальну роль у відтворенні. *Homeobox 10* (*HOXA10*) може бути однією з потенційних мішеней для дії VD. Продукт гена *HOXA10* сприяє диференціації клітин ендометрія, робить ендометрій сприйнятливим до імплантації [6]. A. S. Shilpasree et al. (2022) [6] провели проспективне когортне дослідження на 110 безплідних пацієтках із СПКЯ, які були розділені на дві групи: група з $VD > 20 \text{ нг/мл}$, група з $VD < 20 \text{ нг/мл}$. Визначали експресію мРНК *HOXA10* в пайпель-біоптатах. Автори показали, що рівень циркулюючого VD впливає на експресію гена *HOXA10* в ендометрії, і це може вплинути на репродуктивні результати безплідних пацієток із СПКЯ, які проходять індукцію овуляції.

H. Ashour et al. (2021) [3] протестували зв'язок між віссю транскрипційного фактора *Homeobox-10/імунофілін FK506-зв'язуючого білка 52* (*HOXA-10/FKBP52*) та сприйнятливостю матки у щурів з дефіцитом VD. Було також досліджено вплив добавок VD у різних дозах. Це дослідження показало зниження регуляції *HOXA-10/FKBP52* разом із збільшенням амплітуди та частоти скорочувальної здатності матки в групі дефіциту VD порівняно з контролем. Залежна від дози добавка VD відновила компетентність рецепторів P_4 , посилила реакцію експресії *HOXA-10* і *FKBP52*, а також покращила сприйнятливості матки та децидуалізацію ендометрія під час імплантації, що було задокументовано збільшенням площі % остеопонтину та кількістю імплантацій ембріонів.

S S Ersahin, A Ersahin (2022) [7] обстежили тридцять жінок із СПКЯ, які мали першу невдалу спробу IVF/ICSI та вирішили зробити скарифікацію ендометрія перед другою спробою. Перед скарифікацією ендометрія у жінок вимірювали рівень VD у сироватці крові, і вони були розділені на три рівні групи, як запропоновано Міжнародним ендокринним товариством. Група 1 складалася з жінок з дефіцитом VD ($< 20 \text{ нг/мл}$), група 2 – з жінок з недостатньою кількістю VD ($20\text{-}30 \text{ нг/мл}$), а група 3 включала жінок із оптимальним рівнем VD ($> 30 \text{ нг/мл}$). Ендометрій у пацієток в кожній групі був скарифікований канюлею *Pipelle* під час середини лютеїнової фази. Зразки ендометрія, зібрані під час скарифікації, аналізували на експресію мРНК *HOXA10* за допомогою RT-PCR і корелювали з рівнем VD у сироватці крові. Було показано, що ендометрій жінок із СПКЯ з достатнім рівнем VD у сироватці крові експресує значно більшу мРНК *HOXA10*, ніж пацієтки з низьким рівнем VD у сироватці крові.

Таким чином, статус VD в жінок в циклах IVF-ET, у тому числі, з повторними невдачами імплантації потребує подальшого вивчення.

Метою проведеного дослідження стала оцінка статусу VD у безплідних жінок з повторними невдачами імплантації в циклах IVF-ET.

Матеріал та методи

Дослідження виконувалося в Одеському національному медичному університеті (Україна) за період з 2021 по 2023 рік, ухвалено Комісією з питань біоетики (протокол № 2/21 від 08.11.2021). Від усіх пацієток отримана інформована згода на участь в дослідженні.

Під спостереженням знаходилося 103 жінки репродуктивного віку, мешканок Одеси та Одеської області, з безпліддям та імплантаційною недостатністю, які проходили лікування у циклах IVF-ET. В залежності від настання вагітності обстежені жінки були розділені на 2 групи: група А – 35 жінок з настанням вагітності, група Б – 68 пацієток з

відсутністю настання вагітності. Контрольну групу К склали 32 здорових фертильних жінки.

Рівні 25-(ОН)D у сироватці крові визначали у всіх пацієнток циклів IVF-ET перед проведенням контрольованої оваріальної стимуляції та в контролі на 2-3-й день менструального циклу методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем і аналізатора EUROIMMUN (Німеччина) згідно інструкціям виробника. Оцінювали результати за міжнародними рекомендаціями «Клінічна практика профілактики, діагностики та лікування дефіциту вітаміну D: Консенсусна заява експертів Центральної та Східної Європи» (2022) [9]: нормальний вміст VD – 30-100 нг/мл (76-250 нмоль/мл) 25-(ОН)D, недостатність VD – вміст 25-(ОН)D 21-29 нг/мл (51-75 нмоль/л), дефіцит VD – вміст 25-(ОН)D менше за 20 нг/мл (менше за 50 нмоль/л).

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2010. Кількісні змінні описані за допомогою середнього значення (M), стандартної помилки середнього значення (\pm SEM), t-критерію Стьюдента. Значення $p < 0,05$ вважалися статистично значущими.

Результати та обговорення

Середній вік обстежених жінок у групі А склав $32,20 \pm 0,61$ років, у групі Б – $31,31 \pm 0,40$ років, у групі К – $32,45 \pm 0,59$ років ($p > 0,05$); індекс маси тіла – $19,72 \pm 0,90$ кг/м² у групі А і $21,94 \pm 0,45$ кг/м² у групі Б проти $22,25 \pm 0,88$ кг/м² в контролі ($p > 0,05$). Тривалість безпліддя у групі А дорівнювала $9,26 \pm 0,30$ років проти $10,00 \pm 0,35$ років у групі Б ($p > 0,05$); кількість ET – відповідно $4,51 \pm 0,20$ проти $4,43 \pm 0,14$ ($p > 0,05$). Розподіл первинного та вторинного безпліддя у групах був гомогенним: у групі А – $48,57\%/51,43\%$, у групі Б – $45,71\%/54,29\%$ ($p > 0,05$). Середня кількість вагітностей в анамнезі складала відповідно $0,71 \pm 0,08$ і $1,00 \pm 0,14$ ($p > 0,05$).

Рівень 25-(ОН)D у групі жінок з невдачею IVF-ET був $28,86 \pm 0,93$ нг/мл проти $22,79 \pm 0,67$ нг/мл у групі з настанням вагітності в циклі IVF-ET ($p < 0,01$). Рівень 25-(ОН)D у фертильних жінок дорівнював $31,07 \pm 1,63$ нг/мл, що було статистично вірогідно більше, ніж у групах А ($p < 0,01$) і Б ($p < 0,01$) (рис. 1).

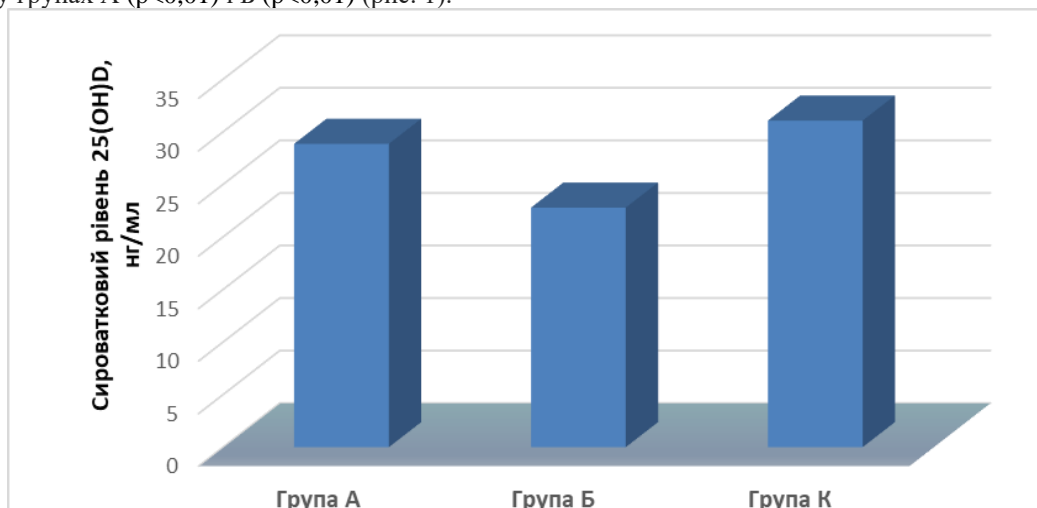


Рис. 1 – Сироваткові рівні 25-(ОН)D у жінок досліджуваних груп.

Аналіз розподілу рівнів 25-(ОН)D у жінок досліджуваних груп показав, що серед жінок з імплантаційною недостатністю в анамнезі і з успішними останнім IVF-ET переважали особи з недостатністю VD (42,86 %), серед пацієнток з повторною невдачею імплантації – жінки з дефіцитом VD (45,71 %), серед жінок контролю – особи з оптимальним рівнем VD (59,38 %) (рис. 2).

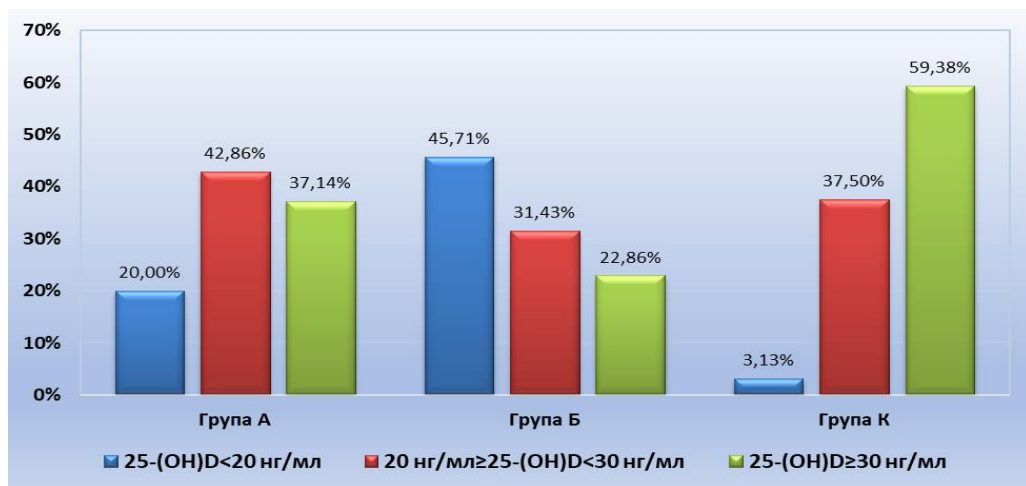


Рис. 2 – Розподіл сироваткових рівнів 25-(OH)D у жінок досліджуваних груп.

Як можна пояснити отримані результати? За даними літератури, окрім естрогенів, прогестерону та тестостерону, VD є єдиним лігандом, який, як відомо, впливає на експресію гена HOXA-10 в ендометрії людини. Будучи жиророзчинним, VD легко перетинає ядерну мембрану та надає свою дію через VDR після зв'язування з елементом відповіді VD (VDRE) і модуляції експресії різних генів. Один з таких нових VDRE було ідентифіковано вище за промоторну область HOXA10 [10].

Експресія VDR в ендометрії або матці та відмінності в експресії VDR між проліферативною та секреторною фазами свідчать про те, що VD може змінювати сприйнятливості ендометрія [11]. Крім того, пацієнти з достатньою кількістю VD експресують більше мРНК HOXA10 в ендометрії, що відіграє вирішальну роль у тому, щоб зробити ендометрій більш сприйнятливим до імплантації ембріона через сприяння децидуалізації епітеліальних клітин ендометрія та покращення місцевої імунomodуляції [12, 13].

Вважається, що експресія HOXA10 в ендометрії є паралельною до сигнального шляху VD; обидва збільшуються в середині циклу незадовго до очікуваної імплантації, під час максимальної диференціації ендометрія. Експресія VDR та 1- α -гідроксилази в ендометрії продовжує збільшуватися в першому та другому триместрах [14]. VDRE знаходиться в області від -385 до -343 п.о. перед сайтом початку транскрипції HOXA10 і безпосередньо зв'язує вітамін D-VDR. Таке зв'язування призводить до активації цільового гена та посилення експресії продукту гена HOXA. Продукт гена HOXA, який діє як ядерний транскрипційний фактор, сприяє диференціації клітин ендометрія в спеціалізовані децидуальні клітини, робить ендометрій сприйнятливим до імплантації бластоцисти [16]. Гени HOXA взаємодіють з іншими ключовими сигнальними молекулами розвитку. У свою чергу, ці інтерактивні шляхи рекрутують гени, які можуть бути необхідними для імплантації, такі як Msx-1 [15]. З цих спостережень очевидно, що сприйнятливості ендометрія є потенційною мішенню для сприятливого впливу VD. Разом з HOXA10, також відомо, що VD посилює експресію інших генів, таких як остеопонтин і кальбіндин, які є критичними для імплантації ембріона [14].

Висновки

У пацієнток циклів IVF-ET з повторними невдачами імплантації відмічається зниження сироваткових рівнів VD, причому в цій когорті переважають жінки з дефіцитом VD.

Напрямки подальших досліджень. Потребується визначення тривалості і ефективності застосування добавок VD щодо результатів комплексного відновлення сприйнятливості ендометрія в жінок з повторними невдачами імплантації.

Жирепарыпа/References:

1. Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and underlying biological mechanisms: protocol of a randomized clinical controlled trial. The "supplementation of vitamin D and reproductive outcome" (SUNDRO) study / Paffoni A., Somigliana E., Sarais V., et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 395.
2. Faisal R. Correlation between 25-hydroxy vitamin D levels in women and in vitro fertilization outcomes: A cross-sectional study / Faisal R., Alhalabi M., Alquobaili F. // *Ann. Med. Surg. (Lond)*. – 2022. – Vol. 80:104126.
3. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure / ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure; Cimadomo D., de Los Santos M.J., et al. // *Hum. Reprod. Open*. – 2023. – Vol.15, N 2023(3):hoad023.
4. 25(OH)VitD and human endocrine and functional fertility parameters in women undergoing IVF/ICSI.) / Tian M., Zeng S., Cai S., et al. // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – Vol. 13:986848.
5. The role of serum vitamin D in patients with normal ovarian reserve undergoing the first IVF/ICSI cycle / Luo R., Wang J., Yang Y., et al. // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14:1249445.
6. Induction of Endometrial HOXA 10 Gene Expression by Vitamin D and its Possible Influence on Reproductive Outcome of PCOS Patients Undergoing Ovulation Induction Procedure / Shilpasree A.S., Kulkarni V.B., Shetty P., et al. // *Indian J. Endocrinol. Metab*. – 2022. – Vol. 26, N 3. – P. 252-258.
7. Vitamin D Supplementation Improves Uterine Receptivity in a Rat Model of Vitamin D Deficiency: A Possible Role of HOXA-10/FKBP52 / Ashour H., Gamal .SM., Sadek N.B., et al. // *Axis. Front. Physiol*. – 2021. – Vol. 12:744548.
8. Ersahin S.S. Serum 25-hydroxyvitamin D correlates with endometrial HOXA10 mRNA expression / Ersahin S.S., Ersahin A. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2022. – Vol. 26, N 10. – P. 3483-3486.
9. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement / Pludowski P., Takacs I., Boyanov M., et al. // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, N 7. – P. 1483.
10. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells / Du H., Daftary G.S., Lalwani S.I., Taylor H.S. // *Mol. Endocrinol*. – 2005. – Vol. 19, N. 9. – P. 2222-33.
11. Characterization of VDR and CYP27B1 expression in the endometrium during the menstrual cycle before embryo transfer: implications for endometrial receptivity / Guo J., Liu S., Wang P., et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol*. – 2020. – Vol. 18, N 1. – P. 24.
12. Ersahin S.S. Serum 25-hydroxyvitamin D correlates with endometrial HOXA10 mRNA expression / Ersahin S.S., Ersahin A. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2022. – Vol. 26, N 10. – P. 3483-3486.
13. Induction of Endometrial HOXA 10 Gene Expression by Vitamin D and its Possible Influence on Reproductive Outcome of PCOS Patients Undergoing Ovulation Induction Procedure / Shilpasree A.S., Kulkarni V.B., Shetty P., et al. // *Indian J. Endocrinol. Metab*. – 2022. – Vol. 26, N 3. – P. 252-258.
14. Vitamin D Status Relates to Reproductive Outcome in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial / Pal L., Zhang H., Williams J., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2016. – Vol.101, N 8. – P. 3027-35.
15. Palomba S. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review / Palomba S., Piltonen T.T., Giudice L.C. // *Hum. Reprod. Update*. – 2021. – Vol. 27, N 3. – P. 584-618.
16. Does vitamin D supplementation improve ovarian reserve in women with diminished ovarian reserve and vitamin D deficiency: a before-and-after intervention study / Aramesh S., Alifarja T., Jannesar R., et al. // *BMC Endocr. Disord*. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 126.

Внесок авторів

Носенко О.М. - Концептуалізація, методологія ; формальний аналіз.

Демідчик Р.Я. - збір даних; написання статті: статистична обробка матеріалів. Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Висновок комісії по біоетиці

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 2/21 від 08.11.2021), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

Заява про поінформовану згоду

Від пацієнта (-ів) було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

Заява про доступність даних

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 19.10.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.33-002-022:628.1

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606674>

А. О. Авраменко, Т. Г. Болотникова, Г. К. Магденко, В. М. Димо, Т. І. Дубінець

МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ СИМПТОМУ «ПЕЧІЯ» У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ ПРИ ВЖИВАННІ ЗВИЧАЙНОЇ ПИТНОЇ ВОДИ

Міжнародний класичний університет ім. Пилипа Орлика,
м. Миколаїв, Україна

Authors' Information

Avramenko A. A. - <https://orcid.org/0000-0002-9652-089X>

Dubinetz T. I. - ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9652-089X>.

Summary. Avramenko A. A., Bolotnikova T. G., Magdenko A. K., Dimo V. N., Dubinetz T. I. **THE MECHANISM OF FORMATION OF THE SYMPTOM OF “HEARTBURN” IN PATIENTS WITH CHRONIC NEATROPHIC GASTRITIS WHEN CONSUMPTION OF REGULAR DRINKING WATER.** - *International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev. e-mail: aaahelic@gmail.com.* The discovery in 1983 of a bacterium called *Helicobacter pylori* (HP) changed views on the etiology and pathogenesis of diseases such as chronic non-atrophic gastritis (CNG), peptic ulcers and gastric cancer. One of the manifestations of CNG in the acute stage is the symptom of “heartburn,” which is associated with the reflux of acidic stomach contents into the esophagus. However, when surveyed, some patients note that the symptom of “heartburn” appears not only after eating, but even after drinking liquid in the form of plain water, which should dilute the acidity of the gastric juice. Purpose of the study: to study the mechanism of formation of the heartburn symptom when taking liquid in the form of water.

Population and methods. Analysis of data from a comprehensive examination of 31 patients with chronic non-atrophic gastritis who experienced heartburn after drinking liquid in the form of water. The examination was conducted at the Center for Progressive Medicine and Rehabilitation "Rea+Med" (Nikolaev). Examination methods: clinical and anamnestic, instrumental, histological, bacteriological. **Results.** When analyzing the results of a comprehensive examination, only 3.2% of patients had a level of gastric juice acidity that corresponded to moderate hyperacidity, while in 45.2% the level corresponded to normacidity, and in 51.6% it corresponded to moderate and severe hypoacidity. When analyzing data from histological studies, the presence of chronic gastritis with varying degrees of severity was revealed in 100% of cases. When analyzing data on the presence and degree of contamination of the gastric mucosa with HP infection in 4 topographic zones of the stomach, the presence of *Helicobacter pylori* infection was noted in 100% of cases at a high concentration - (+++) in all zones without a significant difference ($p > 0.05$). **Conclusions.** Ingestion of water is a factor that increases the volume of fluid in the stomach, displaces and concentrates the "residual" ammonia from the activity of HP infection in the gas bubble, which increases the pressure in the cardiac part of the stomach. Concentrated "residual ammonia" in the cardiac region forms a caustic alkali - ammonium hydroxide, which is injected under pressure in the form of drops into the esophagus, causing irritation of the nerve endings of its mucosa and forming the symptom of "heartburn". The formation of this heartburn mechanism does not depend on the level of acidity of gastric juice, but on the degree of contamination of the gastric mucosa with HP infection and, consequently, on the volume and concentration of "residual" ammonia in the stomach cavity.

Key words: *Helicobacter pylori* infection, water, heartburn.

Реферат. Авраменко А. О., Болотникова Т. Г., Магденко Г. К., Димо В. М., Дубінець Т. І. **МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ СИМПТОМУ «ПЕЧІЯ» У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ ПРИ ВЖИВАННІ ЗВИЧАЙНОЇ ПИТНОЇ ВОДИ.** Відкриття у 1983 році бактерії, яка отримала назву *Helicobacter pylori* (HP), змінила погляди на етіологію та патогенез таких захворювань, як хронічний неатрофічний гастрит (ХНГ), виразкова хвороба та рак шлунка. Одним із проявів ХНГ у стадії загострення є симптом «печія», який пов'язують із закиданням кислого вмісту шлунка у стравохід. Однак, при опитуванні частина пацієнтів відзначають, що симптом «печія» з'являється не тільки після прийому їжі, але навіть після прийому рідини у вигляді простої води, яка повинна розбавляти кислотність шлункового соку. **Мета дослідження:** вивчити механізм формування симптому «печія» після прийому рідини у вигляді води. **Контингент та методи.** Аналіз даних комплексного обстеження 31 пацієнта з хронічним неатрофічним гастритом, у яких печія виникала після прийому рідини у вигляді води. Обстеження було проведено на базі Центру прогресивної медицини та реабілітації «Rea+Med» (м. Миколаїв). Методи обстеження: клініко-анамнестичний, інструментальний, гістологічний, бактеріологічний. **Результати.** При аналізі отриманих результатів комплексного обстеження лише у 3,2% пацієнтів було виявлено рівень кислотності шлункового соку, який відповідав гіперацидності помірній, у той час як у 45,2% рівень відповідав нормаацидності, а у 51,6% – гіпоацидності помірній та виразній. При аналізі даних гістологічних досліджень було виявлено у 100% випадків наявність хронічного гастриту з різним ступенем виразності. При аналізі даних за наявністю та ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунка HP-інфекцією за 4-ми топографічними зонами шлунка було відзначено присутність гелікобактерної інфекції у 100% випадків при високій концентрації – (+++) у всіх зонах без достовірної відмінності ($p > 0,05$). **Висновки.** Прийом води є фактором, який збільшує обсяг рідини у шлунку, витісняє та концентрує «залишковий» аміак життєдіяльності HP-інфекції в газовому міхурі, що підвищує тиск у кардіальному відділі шлунка. Концентрований «залишковий аміак» у кардіальному відділі утворює їдку лугу – гідроксид амонію, який під тиском упорскується у вигляді крапель у стравохід, викликаючи роздратування нервових закінчень його слизової оболонки та формуючи симптом «печія». Формування даного механізму печії залежить не від рівня кислотності шлункового соку, а від ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка HP-інфекцією і, відповідно, від об'єму та концентрації «залишкового» аміаку у порожнині шлунка.

Ключові слова: гелікобактерна інфекція, вода, печія.

Вступ. Відкриття у 1983 році бактерії, яка отримала назву *Helicobacter pylori* (НР), змінила погляди на етіологію та патогенез таких захворювань, як хронічний неатрофічний гастрит (ХНГ), виразкова хвороба та рак шлунка [1,2]. Одним із проявів ХНГ у стадії загострення є симптом «печія», який пов'язують із закиданням кислого вмісту шлунка у стравохід [3,4,5]. Однак, при опитуванні частина пацієнтів відзначають, що симптом «печія» з'являється не тільки після прийому їжі, але навіть після прийому рідини у вигляді простої води, яка повинна розбавляти кислотність шлункового соку. Відсутність у доступній нам літературі пояснення такого феномена стало приводом для нашого дослідження.

Мета дослідження: вивчити механізм формування симптому «печія» після прийому рідини у вигляді води.

Контингент та методи. Було проаналізовано дані стану шлунка у 31 пацієнта з хронічним неатрофічним гастритом у віці від 27 до 56 років, у яких при вживанні звичайної питної води виникав симптом «печія», на базі Центру прогресивної медицини та реабілітації «Rea+Med» (м. Миколаїв). Чоловіків було 19 осіб (61,3%), жінок – 12 (38,7%).

Методи обстеження включали збір анамнезу, а також комплексне обстеження: покровову рН-метрію за методикою Чорнобрового В.М., езофагогастроуденоскопію, подвійне тестування на гелікобактерну інфекцію (уреазний тест і мікроскопування пофарбованих мазків-відбитків) з використанням біоптів шлунка (середня третина антрального відділу і тіла шлунка по великій і малій кривині), гістологічні дослідження слизової оболонки шлунка, матеріал для яких брався з тих же зон [6, 7].

Послідовність обстеження: після збирання анамнезу хворим проводилася рН-метрія, а після – ЕГДС із забором біопсійного матеріалу для проведення тестування на НР та гістологічних досліджень. Дослідження проводилося вранці, натщесерце, через 12-14 годин після останнього прийому їжі. Отримані дані були опрацьовані статистично за допомогою t-критерію Стьюдента з обчисленням середніх величин (M) та оцінкою ймовірності відхилень (m). Зміни вважалися статистично достовірними за $p < 0,05$. Статистичні розрахунки виконували за допомогою електронних таблиць Excel для Microsoft Office.

Результати та їх обговорення. Під час збирання анамнезу було з'ясовано, що симптом «печія» з'являвся у пацієнтів у вертикальному положенні після прийому рідини у вигляді води в обсязі 100 – 200 мл.

Дані, отримані під час проведення рН-метрії, відображені у таблиці 1

Таблиця 1

Рівень кислотності у пацієнтів із хронічним неатрофічним гастритом

Рівень кислотності	Частота виявлених різних рівнів кислотності (n = 31)	
	Кількість пацієнтів	%
Гіперацидність виразна	0	0
Гіперацидність помірна	1	3,2
Нормаацидність	14	45,2
Гіпоацидність помірна	9	29
Гіпоацидність виразна	7	22,6
Анацидність	0	0

При аналізі даних гістологічних досліджень по 4-м топографічним зонам у всіх пацієнтів у 100% випадків було підтверджено наявність хронічного неатрофічного гастриту як в активній, так і неактивній стадії різного ступеня вираженості.

При тестуванні на НР гелікобактерна інфекція була виявлена у 100% випадків. Дані за ступенем обсіменіння по топографічним зонам представлені в таблиці 2.

При аналізі даних достовірних відмінностей за ступенем обсіменіння НР-інфекцією слизової оболонки тіла шлунка по топографічним зонам не виявлено ($p > 0,05$). Ступінь обсіменіння слизової оболонки у всіх топографічних зонах шлунка у всіх пацієнтів – висока – (+++).

Частота виявлення та ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка активною формою НР – інфекції за топографічними зонами у пацієнтів з хронічним неатрофічним гастритом (n = 31)

Топографічні зони	Частота виявлення, %	Ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка активною формою НР – інфекції за топографічними зонами (+) / (M±m)
1. Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	31 (100%)	2,90 ± 0,19
2. Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	31 (100%)	2,91 ± 0,19
3. Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	31 (100%)	2,93 ± 0,19
4. Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	31 (100%)	2,99 ± 0,19

Примітка: n – кількість досліджень

Отримані результати можна пояснити з точки зору даних щодо життєдіяльності гелікобактерної інфекції та законів фізики, згідно з якими газ завжди знаходиться над рідиною. В результаті життєдіяльності НР-інфекції утворюється «залишковий» аміак (ЗА) - аміак, який не був використаний на нейтралізацію соляної кислоти навколо бактерій, а накопичився у порожнині шлунка, при цьому відзначається пряма залежність: чим більша концентрація НР-інфекції, тим більше ЗА накопичується у порожнині шлунка [2, 8]. Серед газів, які утворюються в результаті процесу травлення в шлунку та в результаті життєдіяльності НР-інфекції (аміак, сірководень, вуглекислий газ) і які формують внутрішньошлунковий тиск, аміак - найбільш леткий газ, внаслідок чого він може концентруватися у верхніх відділах шлунка та, особливо, в області кардіального жому [2]. Згідно з новою теорією формування механізму ерозивно-виразкових уражень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту – теорії «їдкого лужного ушкодження» (Авраменко О.О., Гоженко О.І., 2007 р.), при високому тиску в порожнині шлунка у вузьких місцях, до яких відноситься і канал кардіального жому, створюються умови для утворення з аміаку гідроксиду амонію, що відноситься до їдких луг [2, 8]. Прийом рідини у вигляді простої води збільшує загальний обсяг рідини у шлунку, який витісняє та концентрує ЗА життєдіяльності НР-інфекції у газовому міхурі, що підвищує тиск у кардіальному відділі шлунка. При підвищенні тиску в порожнині шлунка ЗА швидко переходить у гідроксид амонію, який через вузький канал кардіального жому шлунка, як через канал голки шприца, «впорскується» у вигляді концентрованих крапель гідроксид амонію у порожнину нижньої третини стравоходу, викликаючи роздратування нервових рецепторів слизової оболонки стравоходу і формуючи симптом «печія» [8].

Висновки

1. Прийом води є фактором, який збільшує обсяг рідини у шлунку, витісняє та концентрує «залишковий» аміак життєдіяльності НР-інфекції в газовому міхурі, що підвищує тиск у кардіальному відділі шлунка.
2. Концентрований «залишковий аміак» у кардіальному відділі утворює їдку лугу – гідроксид амонію, який під тиском упорскується у вигляді крапель у стравохід, викликаючи роздратування нервових закінчень його слизової оболонки та формуючи симптом «печія».
3. Формування даного механізму печії залежить не від рівня кислотності шлункового соку, а від ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка НР-інфекцією і, відповідно, від об'єму та концентрації «залишкового» аміаку у порожнині шлунка.

Література/References:

1. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Хеликобактериоз. – Николаев: Xpress, 2007.- 336 с. [Avramenko A.A., Gozhenko A.I. Helicobacteriosis. - Nikolaev: Xpress, 2007.- 336 p.]
2. Авраменко А.А., Гоженко А. И., Гойдык В.С. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). - Одесса: ООО «РА «АРТ-В», 2008. - 304 с. [Avramenko

A.A., Gozhenko A.I., Goydyk V.S. *Peptic ulcer (essays on clinical pathophysiology)*. - Odessa: ООО "RA" ART-V", 2008. - 304 p.]

3. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изжога – актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения // Медицинский альманах. – 2013. - №1 (25). – С.91-95. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Heartburn - current aspects of differential diagnosis and treatment // Medical almanac*. – 2013. - No. 1 (25). – P.91-95.]

4. Вялов С.С. Хронический гастрит: клинические варианты и течение // Consilium Medicum. – 2017. - № 19 (8). – С. 103–109. [Vyvalov S.S. *Chronic gastritis: clinical variants and course // Consilium Medicum*. – 2017. - No. 19 (8). – P. 103–109.]

5. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Хронический гастрит и функциональная диспепсия. Единство и борьба двух противоположностей // Медицинский совет. – 2021. - № 15. – С.164-174. [Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Lishchuk N.B. *Chronic gastritis and functional dyspepsia. Unity and the struggle of two opposites // Medical Council*. – 2021. - No. 15. – P.164-174.]

6. Авраменко А. А. Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 3 (77). – С. 22 – 26. [Avramenko A.A. *The reliability of the stool test when testing patients with chronic Helicobacter pylori in the presence of active and inactive forms of H. pylori infection on the gastric mucosa // Modern gastroenterology*. - 2014. - No. 3 (77). - P. 22 - 26.]

7. Эндоскопия травного канала. Норма патология, сучасні класифікації /за редакцією В.Й. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. – Львів: Видавництво Медицина Світу. 2008. – 208 с.,іл. [Digestive canal endoscopy. *Norma pathology, modern classifications / edited by V.Y. Kimakovich and V.I. Nikishayev*. - Lviv: World Medicine Publishing House. 2008. - 208 p., ill.]

8. Авраменко А.А., Шухтина И.Н. Новый взгляд на механизм формирования симптома «изжога» у больных хроническим гастритом типа В // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Том VIII, № 4 (30). – С. 3 – 6. [Avramenko A.A., Shukhtina I.N. *A new look at the mechanism of formation of the "heartburn" symptom in patients with chronic gastritis type B // Clinical and experimental pathology*. – 2009. – Volume VIII, No. 4 (30). – P. 3 – 6.]

Внесок авторів / authors' contribution

Концептуалізація (Авраменко А.О.), методологія (Авраменко А.О., Болотникова Т. Г., Магденко Г.К.); формальний аналіз (Авраменко А.О.), керування даних (Авраменко А.О., Болотникова Т.Г., Магденко Г.К., Димо В.М., Дубінець Т.І.); написання статті (Авраменко А.О.): статистична обробка матеріалів (Авраменко А.О.). Всі автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Міжнародного класичного університету імені Пилипа Орлика (протокол N 2 від 05.10.2023), дотримано основних морально - етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

Заява про поінформовану згоду /Informed Consent Statement

Від пацієнтів було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 19.11.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

I. В. Лоскутова¹, В. Г. Марічереда², Т. Я. Москаленко², Р. Г. Бічевська², Н. А. Бикова²

АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТІ ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ У ПАЦІЄНТОК З ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ОБТЯЖЕНОМУ АКУШЕРСЬКОМУ АНАМНЕЗІ В ПРЕГРАВІДАРНОМУ ПЕРІОДІ

¹Донецький національний медичний університет, Кропивницький, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Summary. Loskutova¹ I. V., Marichereda² V. G., Moskalenko² T. Ia., Bichevska² R. G., Bykova² N. A.. **ANTIOXIDANT PROTECTION AND BLOOD LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH CHRONIC DISEASES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM WITH A COMPLICATED OBSTETRIC HISTORY IN THE PREGRAVIDAR PERIOD.** - ¹*The Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine;* ²*The Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail: rozaliibichevska@gmail.com.* **The aim on study.** To study the biochemical parameters of lipid peroxidation and the state of prooxidant-oxidant status in the pregravidar period. **Materials and methods.** 108 patients with GBS pathology and a history of miscarriage took part in the anamnesis. The study was conducted in the pregravidar period. Laboratory research included the study of indicators of lipid metabolism, indicators of peroxidation processes and antioxidant potential. Characteristics of the redox system in blood deproinate were studied spectrophotometrically. The study of CHT, HDL was conducted with commercial system «LVP- Cholesterin -Novo» (Vector - Best), contents TG in blood – commercial system «Lacchema» (Czech) on the analyzer «Corona» (LKB, Sweden). Definition of CHTLDL was carried out by calculation (CH LDL= general CH – CHHDL – TG/2,2). Value CHVLDL calculated by the Friedwald formula: CH VLDL = general CH – CH HDL– CHLDL. To study the reference norms of lipid metabolism were examined 10 healthy women. **Results.** The lipid state of the blood, the processes of peroxidation of antioxidant potential indicators in the pregravid period in women with chronic diseases of the hepatobiliary system and a history of miscarriage have been examined. In patients with a history of miscarriage against the background of diseases of the hepatobiliary system, there was a significant violation of lipid metabolism indicators due to an increase in total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins and a decrease high-density lipoproteins. A decrease in the antioxidant potential of the blood, especially the glutation system, a decrease in its oxidative fraction, their ratio is the most important factor for normal survival of the cell. Pre-pregnancy training on patients with a history on reproductive losses revealed a violation on systemic immunity and metabolic homeostasis, especially on the presence on exacerbation on the inflammatory process on the liver.

Key words: pregravidar period, miscarriage, liver steatosis, non-alcoholic hepatitis, antioxidant protection, lipid spectrum

Реферат. Лоскутова І. В., Марічереда В. Г., Москаленко Т. Я., Бічевська Р. Г., Бикова Н. А. **АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТІ ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ У ПАЦІЄНТОК З ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ОБТЯЖЕНОМУ АКУШЕРСЬКОМУ АНАМНЕЗІ В ПРЕГРАВІДАРНОМУ ПЕРІОДІ.** Вивчено рівень біохімічних показників перекисного окислення ліпідів, стан прооксидантно-антиоксидантного статусу в прегравідарному періоді у жінок з невиношуванням вагітності з захворюваннями ГБС в анамнезі. В нашому дослідженні було виявлено суттєве порушення показників ліпідного обміну за рахунок збільшення показників ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та зниження ЛПВЩ. Зниження антиоксидантного потенціалу крові, зокрема

системи глутатіону, зниження її окисної фракції та їх співвідношення (ВГ/ОГ) також піддержувало порушення АОЗ, а підвищений рівень (SH) груп у депротеїнаті крові свідчило про зрив адаптаційних резервів організму. Виявлено порушення ліпідного обміну та перевантаження системи антиоксидантного захисту. Жінки групи ризику по НВ с захворюваннями ГБС в анамнезі потребують обстеження у прегравідному періоді для призначення засобів запобігання ускладнень у соматичному стані та в подальшому профілактики акушерських патологій.

Ключові слова: прегравідарний період, невиношування вагітності, стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, ліпідний спектр, антиоксидантний захист.

Вступ. Тактика ведення вагітності у хворих із невиношуванням вагітності (НВ), представляє собою актуальну проблему сучасного акушерства[1;2]. Незважаючи на те, що за останні роки досягнуто вагомі успіхи в профілактиці і лікуванні НВ, частота цієї патології залишається досить високою. Лікування НВ має патогенетичні підходи, оскільки необхідно якомога раніше почати терапевтичний вплив на імунологічні, біохімічні процеси, що відбуваються в організмі вагітної. Преконцепційна оцінка факторів ризику та їх своєчасна корекція є основною умовою запобігання акушерських і перинатальних ускладнень [1, 2, 6].

Під час вагітності у зв'язку зі змінами основного обміну і збільшенням споживання кисню в крові відбувається низка значних біохімічних змін: підвищується концентрація нейтрального жиру, холестерину і ліпідів[3, 5, 11]. При вагітності функціональні резерви печінки мобілізуються для знешкодження продуктів життєдіяльності плода та забезпечення його пластичним матеріалом. Відхилення окремих показників від норми слід розглядати як прояви метаболічної активності і адаптації організму вагітної.

При захворюваннях гепатобіліарної системи (ГБС) відбувається порушення обміну холестерину з накопиченням його в організмі, в результаті чого відбувається накопичення продуктів метаболізму із розвитком оксидативного стресу [2, 4, 8]. У розвитку і перебігу уражень печінки, зокрема стеатозу печінки, важлива роль належить порушенням ліпідного обміну, які визначають за гіперглікемією і гіпертригліцеридемією та пов'язують з супутніми метаболічними розладами. Кількість накопичених в печінці ліпідів може оцінюватися за результатами ліпідного профілю крові [5, 7, 12]. Однак, слід зазначити, що при початкових стадіях стеатозу печінки рутинні біохімічні показники не завжди змінені [5, 12], а ступінь інфільтрації печінки жиром може бути визначена за допомогою різних методів. Дуже часто відсутні клінічна симптоматика та відхилення функціональних печінкових тестів, тому виявлення ураження тканини печінки за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) може бути єдиним методом, необхідним для розпізнавання стеатозу печінки, особливо при наявності у хворого одного або декількох факторів ризику [8, 12]. Інша складність полягає в неможливості виявлення запальних змін печінкової паренхіми і розмежування стеатозу печінки і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). При стеатозі печінки порушення метаболізму ліпідів призводять до змін в стінці судин і, відповідно, змінюють жорсткість стінки артерій [9, 12]. Отже, прегравідарна підготовка необхідна для батьків, що мають хронічні захворювання і є обов'язковою умовою, що визначає перебіг вагітності і її результат [4, 6].

Мета дослідження: вивчити активність антиоксидантного захисту та ліпідний обмін в прегравідарний період у жінок з невиношуванням вагітності з захворюваннями ГБС в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили в межах аналітичного спостереження. Клінічний матеріал набирали на базі Донецького регіонального центру охорони материнства та дитинства. Відбір проводили серед жінок, які знаходились на диспансерному обліку щодо НВ. В дослідженні прийняли участь 108 пацієнток з патологією ГБС та НВ в анамнезі. Жінок з метаболічним синдромом, АФС, запаленнями органів малого тазу, з порушеннями менструального циклу, недостатністю лютеїнової фази, інфікованих вірусами гепатиті В, С, ВІЛ, алкогольною інтоксикацією та токсичним ураженням печінки було виключено.

Усі жінки обстежені в періоді прегравідарної підготовки. Серед обстежених у 51

пацієнтки діагностовано стеатоз печінки, та у 57 – НАСГ в стадії загострення. Індекс маси тіла не перевищував $25,2 \pm 1,4$ кг/м².

Групу контролю становили жінки без клініко-лабораторних виявів ураження печінки та біліарного тракту.

Для характеристики редокс - системи вивчали вміст відновленого та окисленого глутатіону (ВГ та ОТ) у сироватці крові [7:10] та концентрацію вільних SH-груп. у депротейнатованій крові досліджували спектрофотометрично .

Всім пацієнткам визначали стан ліпідного обміну за наступними показниками: загальною холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Визначення ХС ЛПВЩ проводилося за допомогою комерційних наборів «ЛВП-Холестерин-Ново» (Вектор-Бест, РФ), вміст ТГ у крові - комерційних наборів «Лакхема» (Чехія) на аналізаторе «Cotona» (LKB, Швеція). Визначення ХС ЛПНЩ проводилося розрахунковим шляхом (ХС ЛПНЩ= загальний ХС – ХС ЛПВЩ – ТГ/2,2). Значення ХС ЛПДНЩ розраховано за формулою Фрідвалда: ХС ЛПДНЩ = загальний ХС – ХС ЛПВЩ – ХС ЛПНЩ .

Для визначення норми біохімічних показників було обстежено 20 практично здорових жінок дітородного віку (донори), які постійно мешкають в Донецькій області.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica). При аналізі результатів використано перевірку нормальності розподілу випадкової величини, критерій Ст'юдента для визначення можливих меж похибки (у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього значення), кореляційний аналіз (r).

Результати дослідження.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у жінок з хронічними захворюваннями ГБС при обтяженому акушерському анамнезі в прегравідарному періоді відмічається зменшення ВГ в 1,33 раз (при нормі $(1,0 \pm 0,05)$ ммоль/л; $P < 0,001$), тоді як його окисна фракція (ОГ) – зростала в 1,73 рази (при нормі $(0,26 \pm 0,02)$ ммоль/л; $P < 0,01$) (рис.1)

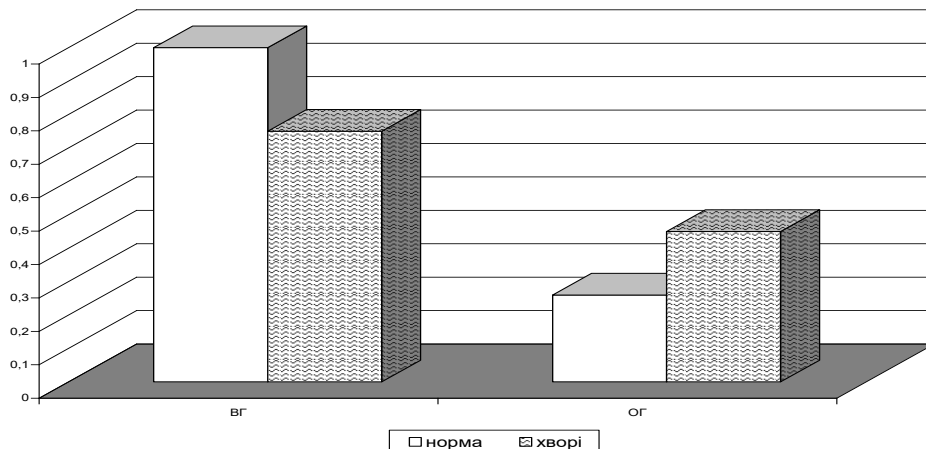


Рис. 1. Порушення в системі глутатіону у прегравідарному періоді у жінок із хронічними захворюваннями ГБС

При стеатозі печінки пацієнток з репродуктивними втратами в анамнезі спостерігалось помірне зниження ВГ у крові (в 1,20 рази; $P < 0,001$), тоді як у хворих з НАСГ вміст цієї фракції глутатіону суттєво зменшувався (в 1,49 рази; $P < 0,001$), що дорівнювало $(0,83 \pm 0,04)$ ммоль/л та $(0,67 \pm 0,06)$ ммоль/л. У хворих із НАСГ вміст ОГ у крові збільшувався в 1,96 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи $(0,51 \pm 0,07)$ ммоль/л, а при стеатозі печінки - в 1,46 рази ($P < 0,001$), що складало $(0,38 \pm 0,04)$ ммоль/л. Підтримка оптимального співвідношення

ВГ/ОГ у клітині є провідним фактором для нормального її функціонування і виживання. Тому вкрай важливо суворо контролювати систему, регулюючи дане співвідношення. Коефіцієнт ВГ/ОГ в обстежених жінок групи спостереження зменшувався у середньому в 2,31 рази (при нормі $3,85 \pm 0,06$; $P < 0,01$) і складав $1,67 \pm 0,06$. Індивідуальний аналіз показав, що максимально низьке значення цього індексу виявлено у пацієток із загостренням НАСГ – в 2,94 рази ($P < 0,001$) і менш суттєве (в 1,77 рази; $P < 0,001$) – при стеатозі печінки (табл. 1).

Рівень SH-груп у депротейнаті крові у пацієток з обтяженим акушерським анамнезом при наявності хронічних захворювань ГБС збільшувався в півтори рази (при нормі $(3,05 \pm 0,15)$ нмоль/л; $P < 0,001$), що становило $(4,58 \pm 0,23)$ нмоль/л. Однак, при аналізі збільшення концентрації сульфгідрильних груп у депротейнаті крові в залежності від активності патологічного процесу у ГБС встановлено, що при НАСГ його рівень збільшився в 1,73 рази ($P < 0,001$) і стеатозі – в 1,28 рази ($P < 0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники системи глутатіону у хворих на хронічні захворювання ГБС в залежності від вираженості патологічного процесу у печінці ($M \pm m$)

Показники	норма	Обстежені хворі із хронічною патологією ГБС (n=108)	
		НАСГ ст. загострення (n=57)	стеатоз печінки (n=51)
ВГ, ммоль/л	$1,00 \pm 0,05$	$0,67 \pm 0,06^{***}$	$0,83 \pm 0,04^{***}$
ОГ, ммоль/л	$0,26 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,07^{***}$	$0,38 \pm 0,04^{***}$
ВГ/ОГ	$3,85 \pm 0,06$	$1,31 \pm 0,04^{***}$	$2,18 \pm 0,05^{***}$
SH-групи, нмоль/л (депротейнат крові)	$3,05 \pm 0,15$	$5,27 \pm 0,19^{***}$	$3,89 \pm 0,12^{***}$

Примітка: достовірна різниця при $P^{***} < 0,001$ між групою та групою контролю

Отже, зростання рівню ОГ на фоні недостатності його відновленої фракції свідчить про наявність оксидантного стресу, а підвищений рівень тиолових груп у депротейнаті крові – про зрив адаптаційних резервів організму у пацієток з обтяженим акушерським анамнезом при наявності хронічної патології печінки, що необхідно враховувати в лікуванні означеного контингенту жінок.

В прегравідарний період у пацієток із хронічними захворюваннями ГБС при репродуктивних втратах в анамнезі показники ліпідного профілю крові відрізнялися від норми, що проявлялося збільшенням вмісту атерогенних (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ГТ) та зменшенням концентрації антиатерогенних - ХС ЛПВЩ (табл. 2).

Таблиця 2

Ліпідний спектр крові у хворих з хронічними захворюваннями ГБС при обтяженому акушерському анамнезі ($M \pm m$)

Показник	норма	Обстежені хворі (n=108)	Межі коливань	P
ЗХ, ммоль/л	$4,03 \pm 0,12$	$6,9 \pm 0,4$	5,3 – 8,1	$< 0,001$
ТГ, ммоль/л	$0,92 \pm 0,09$	$1,4 \pm 0,3$	0,9 – 1,9	$= 0,13$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,16 \pm 0,22$	$5,3 \pm 0,5$	2,4 – 6,5	$< 0,001$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,26 \pm 0,09$	$0,66 \pm 0,2$	0,4 – 1,03	$< 0,001$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,61 \pm 0,25$	$0,94 \pm 0,3$	0,7 – 2,0	$> 0,05$

Примітка: вірогідність різниці показників вирахована між показником групи та нормою

Рівень ЗХ у пацієток групи спостереження складав у середньому $(6,9 \pm 0,4)$ ммоль/л (при нормі $(4,03 \pm 0,12)$ ммоль/л; $P < 0,001$), а коливання показника були в межах від 5,3 ммоль/л до 8,1 ммоль/л. Причому у більшості обстежених (77 жінок – 71,3%) його рівень не перевищував 6,4 ммоль/л, тобто було «помірне» його зростання, однак у 14 осіб (13,0%) вміст ЗХ суттєво зростає (більше 6,5 ммоль/л), що свідчило про загрозу атеросклерозу судин.

У жінок із хронічними захворюваннями ГБС при наявності репродуктивних втрат в анамнезі рівень ТГ у крові дорівнював в середньому $(1,4 \pm 0,2)$ ммоль/л (при нормі $(0,92 \pm 0,09)$

ммоль/л; $P=0,13$), з коливаннями показника (0,9 – 1,9) ммоль/л. Індивідуальний аналіз виявив, що у 49 жінок (45,4%) рівень ТГ був вище 1,5 ммоль/л і ці жінки відзначали тривале використання протизапліднюючих засобів.

В результаті дослідження встановлено зростання рівня ХС ЛПНЩ у крові до (5,3±0,25) ммоль/л, що достовірно відрізняється від його фізіологічної норми (2,16±0,22) ммоль/л; $P<0,001$), при розбіжності показника в межах від 2,4 ммоль/л до 6,5 ммоль/л. Необхідно відмітити, що у більшості (73 жінок – 67,6%) обстежених групи спостереження концентрація ХС ЛПНЩ не виходила за межі фізіологічної норми ((1,7 – 3,8) ммоль/л). Однак у частини пацієток (11 осіб – 10,2%) його вміст був вище 3,9 ммоль/л, ця фракція ХС слабо зв'язується з печінковими рецепторами і довше знаходиться у крові, тому високий вміст ХС ЛПНЩ свідчив про наявність метаболічних уражень печінки.

ХС ЛПДНЩ транспортують ендogenousні ліпіди, ТГ, фосфоліпіди та ефіри ХС, тобто вони виконують роль переносника ліпідів в організмі. У всіх обстежених пацієток відмічалось зростання рівня ХС ЛПДНЩ у крові (від 0,4 ммоль/л до 1,03 ммоль/л), а середнє його значення становило (0,66±0,2) ммоль/л (при нормі (0,26±0,09) ммоль/л; $P<0,001$). При недостатній кількості ХС ЛПВЩ відбувається накопичення цієї фракції ХС з відкладанням його на стінках судин у вигляді бляшок з обмеженням току крові.

Рівень ХС ЛПВЩ в певній мірі відображає активність зворотного транспорту ХС до клітин печінки. У жінок із обтяжених акушерським анамнезом при хронічних захворюваннях ГБС концентрація ХС ЛПВЩ у крові складала у середньому (0,94±0,3) ммоль/л (при нормі (1,61±0,25) ммоль/л; $P>0,05$), що достовірно відрізнялося від норми. При чому у 45 пацієток (41,7%) його вміст залишався в межах норми (більше 1,0 ммоль/л), що розцінювалося як збереження здатності організму жінок із хронічними захворюваннями ГБС транспортувати ХС у печінку для його утилізації. У решти обстежених (63 осіб – 58,3%) рівень ХС ЛПВЩ зменшувався, що свідчило про порушення функціональної активності гепатоцитів.

Обговорення результатів

Важливе значення ВГ в процесах окислення ліпідів визначається його участю в регуляції клітинного редокс-залежного сигналу, а також тим фактом, що він є внутрішньоклітинним антиоксидантом, відіграє роль «пастки» вільних радикалів [9, 12]. Встановлено, що відмічався дисбаланс в системі глутатіону (зменшення ВГ та збільшення ОГ), зростання тіолових груп у депротейнатованій крові. Найбільш виражені порушення в системі антиоксидантного захисту спостерігалися у пацієток із загостренням НАСГ. Отримані данні досліджень ми можемо використовувати для призначення профілактичних та лікувальних заходів у прегравідарній підготовці жінок з НВ.

При захворюваннях ГБС відбувається порушення обміну ХС з накопиченням його в організмі. Безпосереднім результатом цього накопичення є розвиток оксидативного стресу, що лежить в основі патогенезу стеатозу печінки, подальшому прогресуванню – НАСГ. Надлишкове надходження жирних кислот у печінку при стеатозі призводить до невідповідності синтезу і секреції ТГ. При стеатозі печінки перевантажені ТГ гепатоцити гинуть шляхом апоптозу. Тельця апоптозу «засмічують» міжклітинне середовище, ініціюючи біологічну реакцію запалення, поглинання макрофагами інтерстиціальної тканини. При активації біологічної реакції запалення стеатоз печінки перетворюється в стеатогепатит [6, 7, 10].

Висновки

1. Порушення в системі глутатіону у прегравідарному періоді у жінок із хронічними захворюваннями ГБС та НВ в анамнезі вказують про наявність оксидативного стресу, а підвищений рівень (SH) груп у депротейнатованій крові про зрив адаптаційних резервів організму.
2. Порушення обміну холестерину з накопиченням його організмі - результат оксидативного стресу та зміни ліпідного обміну внаслідок формування порушень в печінці у пацієток з хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література/ References

1. Bulavenko O.V., Rud V. A., Shinkaruk L. V. Miscarriage in women with history of frozen pregnancy (review of the literature). *Woman's health*. 2014. № 9 (95). P. 52-58. (Ukrainian)
2. Vorobova I.I., Zhivetska-Denisova A. A., Tkachenko V. B., Rudakova N.V., Tolkach S.N. Miscarriage: a current look at the problem (review of the literature). *Zdorov'ie zhenshchiny*. 2017;3(119):113-117. (Ukrainian)
3. Kazimirko N. K., Akimova E. E., Zavacky V. U., Polykov A. S., Tatarenko D. P. Immunology of physiological pregnancy *Young scientist*. 2014. № 3 (06). P.132-138. (Ukrainian)
4. Fadiencko D, Kolesnikova OV, Solomentseva TA. New treatment methods of non-alcoholic steatohepatitis. *Suchasna gastroenterologiya*. 2018;1(99):53-60. (Ukrainian)
5. Filippova O. Yu. Lipid metabolism features in patients with the combination of non-alcoholic steatohepatitis and its correction. *The world of medicine and biology*. 2019. T. 15. № 4 (70). C. 172-177. (Ukrainian)
6. Golianovsky OV, Zhuravliova LA, Savonik AO. The course on pregnancy, childbirth and the postpartum period on women with the hepatobiliary diseases. *Perinatologiya i fiziologiya*. 2016;3(67):23-27. (Ukrainian)
7. Medvid V.I., Gruzay N., Islamova A. O. Contravention liver functions in pregnant women; influence on the flow of pregnancy, fetal condition and birth outcome. *Health of Ukraine*. 2015. №2(18). C.24-26. (Ukrainian)
8. Alghamdi S, Fleckenstein J. Liver Disease in Pregnancy and Transplant. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019. №21(9). P.43. (English)
9. Guarino M., Cossiga V., Morisco F. The interpretation of liver function tests in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020. P.44-45. (English)
10. Lao T T. Implications on abnormal liver function on pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020. №68. P.2-11. (English)
11. Sarkar M., Grab J., Dodge J. L. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *J Hepatol*. 2020. №73(3). P.516-522. (English)
12. Zhang Y., Wang J., Gong X. Et al. Ambient PM2.5 exposures and systemic biomarkers of lipid peroxidation and total antioxidant capacity in early pregnancy. *Environ Pollut*. 2020. 266 (Pt 2) (English)

Робота надійшла в редакцію 19.11.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. О. Якименко, К. С. Чернишова, В. М. Бондар

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Якименко О.О. ORCID: 0000-0002-6062-8890
Чернишова К.С. ORCID: 0009-0001-5343-1184
Бондар В.М. ORCID: 0000-0002-0954-4923

Summary. Yakymenko O., Chernyshova K., Bondar V. **EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT USING CONTROLLED PHYSICAL EXERCISES, DIET AND METFORMIN IN THE CORRECTION OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN YOUNG PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CONCOMITANT OBESITY.** The purpose of the research was to improve the effectiveness of treatment in the correction of carbohydrate metabolism disorders in young patients with arterial hypertension (AH) and overweight or obesity using the controlled physical activity, calcium-enriched diet and low doses of metformin. **Materials and methods.** 123 young patients, 18-44 years old, with essential arterial hypertension were examined and divided into 3 groups depending on the body mass index. The effectiveness of traditional antihypertensive and modified complex treatment in the correction of carbohydrate metabolism disorders was assessed after 3, 6 and 12 months controlling the levels of fasting blood glucose, oral glucose tolerance test, fasting blood insulin, index of insulin resistance (HOMA-IR) and glycosylated hemoglobin. **Results.** The obtained results demonstrated a highly significant difference in favor of the effectiveness of the proposed treatment complex in the correction of carbohydrate metabolism disorders and complex management of young hypertensive patients with overweight and concomitant obesity compared to traditional antihypertensive therapy, that improves the cardiovascular prognosis and can prevent the development of diabetes mellitus type 2 in this category of patients.

Key words: arterial hypertension, obesity, carbohydrate metabolism, effectiveness of treatment, insulin resistance

Реферат. Якименко О. О., Чернишова К. С., Бондар В. М. **ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ДОЗОВАНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ, ДІЄТИ ТА МЕТФОРМІНУ В КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ.** Метою дослідження було підвищення ефективності лікування в корекції порушень вуглеводного обміну у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та надлишковою масою тіла (НМТ) або ожирінням за допомогою комплексного використання дозованих контрольованих фізичних навантажень, дієти, збагаченої кальцієм, та низьких доз метформіну. **Матеріали та методи.** Було обстежено 123 пацієнта віком від 18 до 44 років з есенціальною АГ, які були в залежності від ІМТ розподілені на 3 групи. Ефективність традиційного та модифікованого комплексного лікування в корекції порушень вуглеводного обміну була оцінена через 3, 6 та 12 міс. за рівнем глюкози крові натще, через 2 години після навантаження 75 г глюкози per os, інсуліну крові натще, індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) та глікозильованого гемоглобіну. **Результати.** Отримані результати продемонстрували високостовірну ефективність запропонованого лікувального комплексу в корекції порушень вуглеводного обміну у менеджменті молодих гіпертензивних пацієнтів з НМТ

та ожирінням, що покращує їх кардіоваскулярний прогноз та може попереджувати розвиток цукрового діабету 2 типу в даній категорії пацієнтів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, вуглеводний обмін, ефективність лікування, інсулінорезистентність

Актуальність

Одним із важливих патогенетичних компонентів такого коморбідного поєднання, як артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння, є порушення вуглеводного обміну. Супутні порушення вуглеводного обміну суттєво негативно впливають як на існуючий перебіг основного захворювання, так і на ступінь ураження органів-мішеней та серцево-судинний ризик [1]. Тому виявлення та корекція супутніх порушень вуглеводного обміну, особливо у пацієнтів молодого віку, є одним із важливих напрямків патогенетичного лікування та менеджменту гіпертензивних пацієнтів з ожирінням в прогностичному аспекті.

Останнім часом у лікуванні молодих гіпертензивних пацієнтів все більш уваги приділяється немедикаментозній складовій, а саме, модифікації способу життя у вигляді регулярного фізичного навантаження та зміни харчових звичок. Існують дані, що регулярні фізичні навантаження можуть відстрочити або запобігти появі цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Мета-аналіз деяких клінічних рандомізованих досліджень виявили, що приблизно 150 хвилин фізичної активності на тиждень, разом з дотриманням гіпокалорійної дієти, знижують ризик розвитку ЦД 2 типу на 58%. Вправи, незалежно від дієти, також показали свою ефективність для профілактики розвитку та прогресування ЦД 2 типу. Виконання фізичних вправ при наявності ЦД 2 типу може корегувати концентрацію глюкози в крові, масу тіла, показники ліпідного обміну, артеріальний тиск, знижувати серцево-судинні захворювання, смертність та підвищувати загальну якість життя [2, 3].

Деякі проспективні епідеміологічні дослідження показали, що сироватковий кальцій (Са) і інсулінорезистентність (ІР) позитивно асоційовані з АГ. ІР і секреція інсуліну залежать від гомеостазу Са. Зміна концентрації Са може впливати на секрецію інсуліну, оскільки ініціація екзоцитозу інсуліну з β -клітин залежить від надходження Са через кальцієві канали, і, навпаки, інсулін може впливати на кальцієвий метаболізм через гальмування його надходження. За даними деяких дослідників, існує «порочне коло» між метаболізмом кальцію та глюкози, згідно якому кальцієвий дисбаланс порушує толерантність до глюкози, а низька толерантність до глюкози, в свою чергу, негативно впливає на кальцієвий обмін. Однак немає точних даних, які підтверджують, який фактор є «пусковим» у цьому «порочному колі» та який саме причинно-наслідковий зв'язок між АГ, концентрацією сироваткового Са та інсулінорезистентності [4].

За даними мета-аналізу епідеміологічних досліджень був показаний зворотний зв'язок між споживанням кальцію з їжею та ризиком ЦД 2 типу: збільшення споживання кальцію з їжею з низьких рівнів приблизно до 750 мг/день було пов'язане зі зниженням ризику ЦД 2 типу [5].

Антидіабетичний препарат метформін, який окрім позитивного впливу на вуглеводний обмін, за даними багатьох клінічних досліджень продемонстрував численні плейотропні ефекти та більш широкий спектр у потенційній можливості зниження кардіоваскулярного ризику. Останнім часом був описаний позитивний досвід застосування низьких доз метформіну у пацієнтів з переддіабетом, що ефективно попереджує розвиток ЦД 2 типу та здійснює позитивну плейотропну дію на серцево-судинну систему через зниження оксидативного стресу [6].

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування в аспекті корекції порушень вуглеводного обміну у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла або ожирінням за допомогою комплексного використання контрольованих фізичних навантажень, дієтологічних та фармакологічних методів.

Матеріали та методи

В дослідженні було обстежено 123 пацієнта молодого віку від 18 до 44 років (середній вік – $32,81 \pm 0,58$ роки) з есенціальною АГ, середня тривалість АГ – $5,04 \pm 1,2$ роки, співвідношення чоловіки/жінки – 72/51. В залежності від індексу маси тіла (ІМТ) усі

пацієнти були розподілені на 3 групи: група 1 – 41 пацієнт з АГ та нормальною масою тіла; група 2 – 40 пацієнтів з АГ у поєднанні з надлишковою масою тіла (НМТ); група 3 – 42 пацієнта з АГ у поєднанні з ожирінням.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження була наявність есенціальної АГ (Guidelines ESC/ESH 2018), молодий вік (відповідно до ВООЗ) – від 18 до 44 років, інформована згода на участь у дослідженні, готовність до регулярного використання сучасних дивайсів для реєстрації фізичної активності. Критерії виключення: відсутність критеріїв включення; вторинна АГ; підтвержене ендокринне ожиріння; наявність СН ФК III-IV; маніфестна ендокринна патологія, окрім ЦД; вагітність та період годування груддю; документована онкологічна патологія; психічні розлади; пацієнти, які перенесли серцево-судинні події (ІМ, інсульт, ТІА) менш ніж за 6 міс. до початку дослідження; гострі інфекційні захворювання; асоціальні особи; некомпенсовані захворювання нирок та печінки з вираженою нирковою та печінковою недостатністю; відмова від нагляду лікаря чи приймання участі в програмі дослідження.

Верифікацію діагнозу АГ, визначення стадії та ступеня АГ проводили на підставі клініко-анамнестичного, лабораторного та інструментального досліджень згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги (Артеріальна гіпертензія) наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р., рекомендацій Європейського товариства гіпертензій/Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC), 2018 р. [7]. Верифікацію НМТ та ожиріння проводили згідно класифікації індексу маси тіла (WHO, 1997) та рекомендацій European Association for the Study of Obesity (EASO), 2019 [8].

Стан вуглеводного обміну вивчали шляхом визначення у сироватці крові глюкози крові натще, через 2 години після навантаження 75 г глюкози per os (ГТТ), інсуліну крові натще, розрахунку індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) та глікозильованого гемоглобіну (HbA1).

Для оцінки ефективності комплексного лікування в аспекті корекції вуглеводного обміну групи 1, 2, 3 були рандомізовані в залежності від застосованої терапії на 2 підгрупи (А і Б) кожна. Підгрупи А кожної досліджуваної групи (1А, 2А, 3А) отримували стандартне антигіпертензивне лікування (САГЛ), згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів з менеджменту АГ 2018 [7]. Підгрупи Б кожної досліджуваної групи (1Б, 2Б, 3Б) отримували модифіковане комбіноване лікування: на тлі стандартних антигіпертензивних препаратів були призначені дозоване контрольоване фізичне навантаження з його обов'язковою реєстрацією, модифікована дієта DASH зі збільшеним споживанням кальцієвмісних продуктів та при наявності IR згідно індексу НОМА – метформін.

Фізичне навантаження з обов'язковою реєстрацією було призначено у вигляді контрольованої дозованої фізичної ходьби з використанням реєструючих дивайсів та фіксацією кількості кроків щоденно: ходьба середньої інтенсивності зі швидкістю 4 км/год, по 5000 кроків двічі на день (сумарно 10000 кроків/день), під контролем індикаторів задовільної переносимості фізичного навантаження: ЧСС не більше 130 уд./хв. та відсутність активних скарг (головний біль, головокружіння, біль в ділянці серця, нудота, виражена задишка).

Одним із важливих елементів запропонованого лікування була модифікована дієта DASH зі збільшеним споживанням кальцієвмісних продуктів: добове споживання кальцію – 1200 мг/добу. Для контролю середньої добової кількості спожитого кальцію пацієнти заповнювали в онлайн-режимі опитувальник («Calcium Calculator»), запропонований International Osteoporosis Foundation.

Метформін був призначений при наявності інсулінорезистентності (НОМА-IR>2,77), дозування проводилось в залежності від ІМТ за наступною схемою: при нормальній масі тіла – 500 мг на добу; при НМТ – 750 мг на добу; при ожирінні – 1000 мг на добу. Ефективність проведеного лікування була оцінена через 3, 6 та 12 міс.

Комп'ютерна база отриманих результатів дослідження була створена у системі Microsoft Office Excel, статистичний аналіз отриманих даних було проведено з використанням пакета статистичних програм Statgraphics Plus 5.0, Statistica 10.0. Кількісні параметри були представлені у вигляді середнього значення (M) та середньої помилки (m). Для оцінки достовірності відмінностей кількісних параметрів між групами

використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, між двома залежними вибірками - непараметричний критерій Вілкоксона. Статистично достовірною вважалась різниця між групами при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналізуючи динаміку показників вуглеводного обміну після стандартного та модифікованого комплексного лікування, був продемонстрований метаболічно-коригуючий вплив запропонованого лікування у порівнянні з САГЛ (табл. 1). Середня концентрація глюкози натще в групах молодих гіпертензивних пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням, які отримували модифіковане лікування (підгрупи 2Б та 3Б), достовірні позитивні результати ($P_{3 \text{ міс.}}^{2Б} = 0,043$, $P_{3 \text{ міс.}}^{3Б} = 0,014$) спостерігались вже через 3 міс. після початку лікування: в підгрупі 2Б глюкоза натще знизилась на $(6,7 \pm 1,24) \%$, в підгрупі 3Б – на $(7,81 \pm 1,24) \%$. Через 6 та 12 міс. лікування глюкоза натще вже знизилась в підгрупі 2Б на $(9,2 \pm 1,35) \%$ та $(12,5 \pm 1,45) \%$ відповідно ($P_{6 \text{ міс.}}^{2Б} = 0,012$, $P_{12 \text{ міс.}}^{2Б} = 0,000$), в підгрупі 3Б – на $(11,2 \pm 1,23) \%$ та на $(14,34 \pm 1,6) \%$ відповідно ($P_{6 \text{ міс.}}^{3Б} = 0,001$, $P_{12 \text{ міс.}}^{3Б} = 0,000$). В 1-ій групі як при традиційному, так і при модифікованому лікуванні, не спостерігалось достовірного зниження даного показника ($p > 0,05$).

Середнє значення глюкози через 2 години після ГТТ при САГЛ на всіх етапах лікування (через 3, 6, 12 міс.) недостовірно підвищилось в підгрупах 1А та 3А, та недостовірно знизилось в підгрупі 2А. В результаті модифікованої комплексної терапії у всіх трьох групах спостерігалось достовірне зниження даного показника. Так, вже через 3 міс. лікування середня концентрація глюкози через 2 години після ГТТ достовірно знизилась в підгрупі 1Б на $(7,8 \pm 1,43) \%$, в підгрупі 2Б – на $(10,23 \pm 1,9) \%$, в підгрупі 3Б – на $(17,85 \pm 2,1) \%$; через 6 міс. – на $(11,23 \pm 1,9) \%$, $(12,54 \pm 2,1) \%$, $(21,54 \pm 2,3) \%$ відповідно; через 12 міс. – на $(11,79 \pm 1,87) \%$, $(9,67 \pm 1,87) \%$, $(23,45 \pm 2,2) \%$ відповідно. Вищевказані зміни спостерігались з достовірною різницею у порівнянні з вихідними показниками до лікування. Аналізуючи відмінності результатів між традиційним та модифікованим лікуванням, в кожній групі окремо та на кожному етапі була відмічена достовірна різниця.

Концентрація інсуліну натще в обстежених групах зазнала значних змін після лікування. Через 3, 6 та 12 міс. в підгрупах, які отримували традиційне антигіпертензивне лікування, спостерігалось підвищення середнього значення інсулінемії, при цьому в групах з нормальною масою тіла (група 1) та надлишковою МТ (група 2) середній показник не перевищував верхню межу норми. Так, через 3 міс. в підгрупах 1А, 2А та 3А спостерігалось підвищення середньої концентрації інсуліну натще на $(11,3 \pm 1,5) \%$, $(4,2 \pm 1,08) \%$ та на $(4,97 \pm 1,34) \%$ відповідно ($P_{3 \text{ міс.}}^{1А} = 0,007$, $P_{3 \text{ міс.}}^{2А} = 0,078$, $P_{3 \text{ міс.}}^{3А} = 0,085$). Через 6 та 12 міс. даний показник підвищився вже з високою достовірністю в усіх трьох підгрупах: в підгрупі 1А – на $(19,1 \pm 1,95) \%$ та $(23,4 \pm 2,5) \%$ відповідно ($P_{6 \text{ міс.}}^{1А} = 0,000$, $P_{12 \text{ міс.}}^{1А} = 0,000$), в підгрупі 2А – на $(11,9 \pm 1,5) \%$ та $(21,3 \pm 1,96) \%$ відповідно ($P_{6 \text{ міс.}}^{2А} = 0,003$, $P_{12 \text{ міс.}}^{2А} = 0,000$), в підгрупі 3А – на $(11,54 \pm 1,2) \%$ та $(20,1 \pm 2,08) \%$ відповідно ($P_{6 \text{ міс.}}^{3А} = 0,003$, $P_{12 \text{ міс.}}^{3А} = 0,000$). Абсолютно інші результати були досягнуті в підгрупах модифікованого комплексного лікування, де середня концентрація інсуліну натще достовірно знизилась у всіх групах та на всіх етапах лікування. Так, через 3 міс. терапії в підгрупах 1Б, 2Б та 3Б даний показник знизився на $(8,7 \pm 1,12) \%$, $(15,6 \pm 1,8) \%$, $(12,5 \pm 1,91) \%$ відповідно ($P_{3 \text{ міс.}}^{1Б} = 0,012$, $P_{3 \text{ міс.}}^{2Б} = 0,000$, $P_{3 \text{ міс.}}^{3Б} = 0,001$), через 6 міс. – на $(13,5 \pm 2,1) \%$, $(27,8 \pm 2,4) \%$, $(31,2 \pm 2,67) \%$ відповідно ($P_{6 \text{ міс.}}^{1Б} = 0,000$, $P_{6 \text{ міс.}}^{2Б} = 0,000$, $P_{6 \text{ міс.}}^{3Б} = 0,000$), через 12 міс. – на $(25,4 \pm 2,3) \%$, $(36,3 \pm 2,56) \%$, $(39,76 \pm 3,2) \%$ відповідно ($P_{12 \text{ міс.}}^{1Б} = 0,000$, $P_{12 \text{ міс.}}^{2Б} = 0,000$, $P_{12 \text{ міс.}}^{3Б} = 0,000$).

Середнє значення індексу НОМА-IR через 3 міс. модифікованого комплексного лікування достовірно знизився ($P_{3 \text{ міс.}}^{2Б} = 0,001$, $P_{3 \text{ міс.}}^{3Б} = 0,002$) в підгрупах 2Б та 3Б: на $(13,6 \pm 1,81) \%$ та на $(9,72 \pm 1,6) \%$, в підгрупі 1Б – знизився недостовірно на $(2,1 \pm 1,23) \%$, ($P_{3 \text{ міс.}}^{1Б} = 0,217$), при цьому високдостовірна різниця спостерігалась в 2-ій та 3-ій групах у порівнянні з традиційним лікуванням ($p_2 = 0,000$, $p_3 = 0,001$). В підгрупах САГЛ через 3 міс. індекс НОМА-IR недостовірно підвищився ($P_{3 \text{ міс.}}^{1А} = 0,356$, $P_{3 \text{ міс.}}^{2А} = 0,145$, $P_{3 \text{ міс.}}^{3А} = 0,079$): в підгрупі 1А – на $(2,3 \pm 1,11) \%$, в підгрупі 2А – на $(2,71 \pm 1,34) \%$, в підгрупі 3А – на $(4,32 \pm 1,06) \%$. Через 6 та 12 міс. лікування різниця у всіх групах при порівнянні традиційного та модифікованого лікування була високо достовірною ($p = 0,000$).

Таблиця 1 - Вплив комплексного лікування на показники вуглеводного обміну у гіпертензивних пацієнтів молодого віку з нормальною масою тіла, надлишковою масою тіла та ожирінням через 3, 6 та 12 міс., M±m

Показники		Всі пацієнти з АГ (n=123)					
		Група 1 (n=41)		Група 2 (n=40)		Група 3 (n=42)	
		А (n=21)	Б (n=20)	А (n=20)	Б (n=20)	А (n=21)	Б (n=21)
1		2	3	4	5	6	7
Глюкоза натще, ммоль/л	До лікування	5,31±0,16	5,36±0,17	5,92±0,18	5,98±0,17	6,24±0,19	6,31±0,18
	Через 3 міс.	5,3±0,15	5,21±0,16	6,1±0,19	5,62±0,16	6,31±0,18	5,82±0,17
	P ₃ міс.	0,563	0,124	0,234	0,043	0,207	0,014
	Δ, %	-0,7±1,2	-3,1±1,3	2,9±0,9	-6,7±1,24	1,11±1,03	-7,81±1,24
	p _Δ	0,116		0,041		0,023	
	Через 6 міс.	5,32±0,16	5,18±0,15	6,22±0,19	5,43±0,15	6,32±0,2	5,63±0,15
	P ₆ міс.	0,601	0,106	0,21	0,012	0,231	0,001
	Δ, %	0,61±1,03	-4,2±1,11	4,5±1,4	-9,2±1,35	1,3±1,07	-11,2±1,23
	p _Δ	0,067		0,002		0,004	
	Через 12 міс.	5,36±0,17	5,15±0,14	6,2±0,18	5,21±0,14	6,3±0,19	5,42±0,16
	P ₁₂ міс.	0,521	0,102	0,078	0,000	0,323	0,000
	Δ, %	1,01±0,98	-4,4±1,2	4,31±1,31	-12,5±1,45	1,1±0,98	-14,34±1,6
	p _Δ	0,059		0,003		0,000	
Глюкоза через 2 години після ГТТ, ммоль/л	До лікування	6,72±0,36	6,93±0,35	7,32±0,28	7,59±0,3	8,52±0,38	8,73±0,35
	Через 3 міс.	6,82±0,37	6,44±0,33	7,21±0,29	6,82±0,28	8,41±0,34	7,24±0,29
	P ₃ міс.	0,675	0,012	0,58	0,002	0,13	0,000
	Δ, %	1,41±0,97	-7,8±1,43	-1,62±0,98	-10,23±1,9	-2,31±1,1	-17,85±2,1
	p _Δ	0,034		0,004		0,000	
	Через 6 міс.	6,95±0,35	6,23±0,32	7,31±0,27	6,63±0,27	8,53±0,35	6,91±0,28
	P ₆ міс.	0,104	0,003	0,473	0,000	0,44	0,000
	Δ, %	3,42±1,21	-11,23±1,9	-0,26±0,56	-12,54±2,1	0,58±0,89	-21,54±2,3
	p _Δ	0,001		0,001		0,000	
	Через 12 міс.	6,87±0,34	6,21±0,31	7,19±0,29	6,85±0,28	8,6±0,44	6,8±0,27
	P ₁₂ міс.	0,367	0,002	0,261	0,004	0,563	0,000
	Δ, %	2,23±1,04	-11,79±1,87	-1,87±0,67	-9,67±1,87	0,96±0,78	-23,45±2,2
	p _Δ	0,002		0,005		0,000	
Інсулін натще, мкМОД/мл	До лікування	15,17±0,76	16,23±0,82	23,11±1,15	25,2±1,26	31,44±1,57	34,31±1,72
	Через 3 міс.	17,2±0,86	15,07±0,75	24,08±1,2	21,3±1,06	33,31±1,66	30,08±1,5
	P ₃ міс.	0,007	0,012	0,078	0,000	0,085	0,001
	Δ, %	11,3±1,5	-8,7±1,12	4,2±1,08	-15,6±1,8	4,97±1,34	-12,5±1,91
	p _Δ	0,002		0,004		0,003	
	Через 6 міс.	18,13±0,9	14,1±0,71	26,1±1,3	18,14±0,9	35,04±1,75	22,73±1,13
	P ₆ міс.	0,000	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000
	Δ, %	19,1±1,95	-13,5±2,1	11,9±1,5	-27,8±2,4	11,54±1,2	-31,2±2,67
	p _Δ	0,000		0,000		0,000	
	Через 12 міс.	19,09±0,95	12,16±0,63	28,05±1,4	16,2±0,81	38,14±1,9	20,12±1,01
	P ₁₂ міс.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Δ, %	23,4±2,5	-25,4±2,3	21,3±1,96	-36,3±2,56	20,1±2,08	-39,76±3,2
	p _Δ	0,000		0,000		0,000	

1	2	3		4		5	
Індекс НОМА-ІR	До лікування	2,19±0,11	2,05±0,1	2,58±0,13	2,70±0,14	3,25±0,15	3,29±0,14
	Через 3 міс.	2,25±0,12	2,02±0,1	2,65±0,12	2,33±0,12	3,41±0,17	3,02±0,15
	P _{3 міс.}	0,356	0,217	0,145	0,001	0,079	0,001
	Δ, %	2,3±1,11	-2,1±1,23	2,71±1,34	-13,6±1,81	4,32±1,06	-9,72±1,6
	p _Δ	0,089		0,000		0,001	
	Через 6 міс.	2,51±0,13	1,83±0,09	2,74±0,13	2,12±0,1	3,52±0,18	2,83±0,14
	P _{6 міс.}	0,001	0,001	0,043	0,000	0,008	0,000
	Δ, %	11,2±1,87	-11,62±1,93	6,21±1,53	-21,86±1,9	8,32±1,53	-13,45±2,1
	p _Δ	0,000		0,000		0,000	
	Через 12 міс.	2,45±0,12	1,71±0,09	2,82±0,14	2,08±0,09	3,62±0,19	2,62±0,12
	P _{12 міс.}	0,002	0,000	0,004	0,000	0,002	0,000
	Δ, %	9,41±1,56	-16,73±2,12	9,31±1,65	-23,4±2,34	11,38±1,7	-21,41±2,3
p _Δ	0,000		0,000		0,000		
Концентрація глікозильованого гемоглобіну HbA1, %	До лікування	4,22±0,13	4,33±0,14	5,18±0,15	5,28±0,16	6,22±0,18	6,34±0,19
	Через 3 міс.	4,31±0,12	4,12±0,11	5,26±0,16	5,02±0,15	6,43±0,19	5,83±0,17
	P _{3 міс.}	0,248	0,074	0,342	0,078	0,143	0,001
	Δ, %	2,1±1,2	-4,8±1,1	1,5±0,89	-4,3±1,2	3,3±1,4	-9,65±1,5
	p _Δ	0,078		0,042		0,001	
	Через 6 міс.	4,43±0,13	4,04±0,1	6,04±0,18	4,81±0,13	6,54±0,19	5,65±0,16
	P _{6 міс.}	0,089	0,045	0,000	0,001	0,089	0,000
	Δ, %	4,3±1,32	-7,1±0,9	15,4±2,2	-9,4±0,95	4,9±1,7	-11,2±1,4
	p _Δ	0,042		0,000		0,000	
	Через 12 міс.	4,41±0,14	4,11±0,12	6,1±0,18	4,72±0,14	6,81±0,2	5,22±0,15
	P _{12 міс.}	0,086	0,063	0,000	0,000	0,004	0,000
	Δ, %	4,1±1,06	-5,4±1,27	16,4±2,06	-11,1±1,76	8,73±1,3	-17,6±2,03

Примітки: 1. P_{3 міс.} - достовірність відмінностей показників в кожній підгрупі до та після 3 місяців лікування; 2. P_{6 міс.} - достовірність відмінностей показників в кожній підгрупі до та після 6 місяців лікування; 3. P_{12 міс.} - достовірність відмінностей показників в кожній підгрупі до та після 12 місяців лікування; 4. Δ, % - середнє значення різниці показника до та після традиційного та модифікованого лікування; 5. p_Δ - достовірність відмінностей Δ, % між підгрупами традиційного та модифікованого лікування.

Підгрупи традиційного лікування, тобто при відсутності супутньої метаболічно-коригуючої терапії, продемонстрували в динаміці підвищення індексу НОМА-ІR. Так, через 6 та 12 міс. САГЛ даний показник підвищився в підгрупі 1А на (11,2±1,87) % та (9,41±1,56) % відповідно, в підгрупі 2А – на (6,21±1,53) % та (9,31±1,65) % відповідно, в підгрупі 3А – на (8,32±1,53) % та (11,38±1,7) % відповідно (P_{6 міс.}^{1А}=0,001, P_{6 міс.}^{2А}=0,043, P_{6 міс.}^{3А}=0,008; P_{12 міс.}^{1А}=0,002, P_{12 міс.}^{2А}=0,004, P_{12 міс.}^{3А}=0,002). Через 6 та 12 міс. модифікованого лікування спостерігалась зворотна, а саме, позитивна динаміка індексу НОМА-ІR: в підгрупі 1Б зниження на (11,62±1,93) % та (16,73±2,12) % відповідно, в підгрупі 2Б – на (21,86±1,9) % та (23,4±2,34) % відповідно, в підгрупі 3Б – на (13,45±2,1) % та (21,41±2,3) % відповідно (P_{6 міс.}^{1Б}=0,001, P_{6 міс.}^{2Б}=0,000, P_{6 міс.}^{3Б}=0,000; P_{12 міс.}^{1Б}=0,000, P_{12 міс.}^{2Б}=0,000, P_{12 міс.}^{3Б}=0,000). Тобто, наявність додаткової метаболічної немедикаментозної та медикаментозної корекції високодостовірно знижує ризик розвитку інсулінорезистентності, базуючись на показнику індексу НОМА-ІR, та достовірно знижує прояви вже існуючої резистентності до інсуліну у молодих пацієнтів як з ізольованою АГ, так і при супутній надлишкової масі тіла та ожирінні.

Концентрація глікозильованого гемоглобіну (HbA1) зазнала значних суперечливих змін при порівнянні стандартного та модифікованого комплексного лікування. У всіх підгрупах САГЛ на всіх етапах (3, 6, та 12 міс.) спостерігалось підвищення даного показника, при цьому достовірна різниця була відмічена в підгрупах із супутньою

надлишковою масою тіла та ожиріння після 6 та 12 міс. стандартного лікування: в підгрупі 2А через 6 та 12 міс. середнє значення НbА1 підвищилось на (15,4±2,2) % та на (16,4±2,06) % відповідно ($P_{6 \text{ міс.}}^{2A}=0,000$, $P_{12 \text{ міс.}}^{2A}=0,000$), в підгрупі 3А – недостовірно на (4,9±1,7) % та достовірно ($P_{12 \text{ міс.}}^{3A}=0,004$) через 12 міс. (8,73±1,3) % відповідно. Запропоноване модифіковане комплексне лікування продемонструвало позитивний вплив на концентрацію в крові НbА1. В підгрупах 1Б та 2Б достовірне зниження даного показника спостерігалось через 6 та 12 міс. модифікованого лікування: на (7,1±0,9) % та (5,4±1,27) % відповідно ($P_{6 \text{ міс.}}^{1B}=0,045$, $P_{12 \text{ міс.}}^{1B}=0,063$) і на (9,4±0,95) % та (11,1±1,76) % відповідно ($P_{6 \text{ міс.}}^{2B}=0,001$, $P_{12 \text{ міс.}}^{2B}=0,000$). В підгрупі 3Б достовірне зниження було відмічено вже через 3 міс. на (9,65±1,5) % з покращенням результатів через 6 та 12 міс.: на (11,2±1,4) % та (17,6±2,03) % відповідно ($P_{3 \text{ міс.}}^{3B}=0,001$, $P_{6 \text{ міс.}}^{3B}=0,000$, $P_{12 \text{ міс.}}^{3B}=0,000$). Високостовірна різниця, порівнюючи між собою стандартне та модифіковане лікування в кожній групі окремо, була продемонстрована в групах молодих гіпертензивних пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Висновки

Запропонована методика модифікованого комплексного лікування з використанням дозованих контрольованих фізичних навантажень, дієти, збагаченої кальцієм, та низьких доз метформіну показала високу ефективність в корекції наявних порушень вуглеводного обміну в групах молодих гіпертензивних пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням. Даний позитивний вплив проявлявся вже через 3, 6 місяців лікування та на 12 міс. спостерігалось достовірне значне зменшення середнього рівня глюкози натще по групам з надлишковою вагою та ожирінням на (12,5±1,45) %, ($P=0,000$) та (14,34±1,6) %, ($P=0,000$) відповідно, та рівня глюкози після вуглеводного навантаження - на (9,67±1,87) %, ($P=0,004$) та (23,45±2,2) %, ($P=0,000$) відповідно. Особливо суттєво в цих групах через 12 міс. знизився рівень інсуліну натще ($P=0,000$) та індекс інсулінорезистентності НОМА ($P=0,000$) на (23,4±2,34) % та (21,41±2,3) % відповідно, що вказує на отриманий коригуючий ефект запропонованого терапевтичного комплексу на інсулінорезистентність як суттєвий негативний фактор формування ЦД 2-го типу та збільшення ризиків серцево-судинних ускладнень. Отримані позитивні терапевтичні зміни мають суттєве значення не тільки в первинній профілактиці ЦД 2-го типу, а також в профілактиці серцево-судинних ускладнень в даній категорії пацієнтів.

Література:

1. Yang M, Liu S, Zhang C. The Related Metabolic Diseases and Treatments of Obesity. *Healthcare*. 2022; 10(9):1616. <https://doi.org/10.3390/healthcare10091616>
2. Kalmykova YS, Bismak HV, Perebeynos VB, Kalmykov SA. Correction of Carbohydrate Metabolism by Means of Physical Therapy of Patients With Metabolic Syndrome. *Health, Sport, Rehabilitation* 7 2021.(3):54-66. <https://doi.org/10.34142/HSR.2021.07.03.04>.
3. Mul JD, Stanford KI, Hirshman MF, Goodyear LJ. Exercise and Regulation of Carbohydrate Metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:17-37. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.020.
4. Wu X, Han T, Gao J et al. Association of Serum Calcium and Insulin Resistance With Hypertension Risk: A Prospective Population-Based Study. *Journal of the American Heart Association*. 2019; 8:e009585. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009585>.
5. Hajhashemy Z, Rouhani P, Saneei P. Dietary calcium intake in relation to type-2 diabetes and hyperglycemia in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Sci Rep* 12, 1050 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05144-8>.
6. Sutkowska E, Fortuna P, Wisniewski J et al. Low metformin dose and its therapeutic serum concentration in prediabetes. *Sci Rep* 11, 11684 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91174-7>.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

8. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D et al. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts*. 2019; 12(2):131-136. doi: 10.1159/000497124.

Внесок авторів: Якименко О.О. - проведено аналіз літератури, відбір пацієнтів, формулювання висновків. Чернишова К.С. - проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку. Бондар В.М. - відбір та клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, формулювання висновків.

Фінансування: це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Висновок комісії по біоетиці: для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №130-Д від 5.10.2018р.), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

Заява про інформовану згоду: від пацієнтів було отримано письмову інформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

Заява про доступність даних: вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Конфлікт інтересів: автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 29.11.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.33-002-022-022

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606708>

А. О. Авраменко, Т. Г. Болотникова, Г. К. Магденко, В. М. Дімо, Т. І. Дубінець

ГЕЛІКОБАКТЕРНА ІНФЕКЦІЯ ЯК ПРИЧИНА ВИНИКНЕННЯ НЕПРИЄМНОГО ЗАПАХУ З РОТА У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ

Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика, м. Миколаїв, Україна

Avramenko A. A. - <https://orcid.org/0000-0002-9652-089X>

Dubinets T. I. - <https://orcid.org/0000-0002-9652-089X>.

Summary. Avramenko A. A., Bolotnikova T. G., Magdenko A. K., Dimo V. N., Dubinets T. I. **HELICOBACTER INFECTION AS A CAUSE OF UNPLEASANT ODOR FROM THE MOUTH IN PATIENTS WITH CHRONIC NEATROPHIC GASTRITIS** - *International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev. e-mail: aaahelic@gmail.com*. The main causes of bad breath (halitosis) are: 1 - problems in the oral cavity (caries, inflammation of the gums, etc., often caused by smoking), 2 - diseases of the nasopharynx (for example, chronic tonsillitis), 3 - gastrointestinal disorders tract (primarily this is due to the functioning of the colon, for example, frequent constipation). Considering the fact that chronic non-atrophic gastritis can also be a cause of halitosis, it would be appropriate to find out the influence of the degree of contamination of the gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection (HP) on the formation of this phenomenon. **Purpose of the study:** to study the influence of the degree of contamination of the gastric mucosa with HP infection on the mechanism of formation of halitosis in patients with chronic non-atrophic gastritis.

Population and methods. Analysis of data from a comprehensive examination before and after treatment of 27 patients with chronic non-atrophic gastritis, whose only symptom was bad breath. The examination was conducted at the Center for Progressive Medicine and Rehabilitation "Rea+Med" (Nikolaev). Examination methods: clinical and anamnestic, instrumental, histological, bacteriological. **Results.** When analyzing the results of a comprehensive examination before treatment, 85.2% of patients had a level of gastric juice acidity that corresponded to normal acidity, while only 14.8% had a level that corresponded to moderate hypoacidity. When analyzing data from histological studies, the presence of chronic gastritis with varying degrees of severity was revealed in 100% of cases. When analyzing data on the presence and degree of contamination of the gastric mucosa with HP infection in 4 topographic zones of the stomach, the presence of *Helicobacter pylori* infection was noted in 100% of cases at a high concentration - (+++) in all zones without a significant difference ($p > 0.05$). When conducting a HELIC test (breathing test) before and after treatment, it was revealed that the level of ammonia decreased significantly ($p < 0.05$), and this coincided with the disappearance of halitosis in 100% of cases in all patients. **Conclusions.** A significant decrease in the level of exhaled ammonia after treatment and the parallel disappearance of halitosis indicates the role of gas activity of a high concentration of HP infection in the formation of this symptom. A small concentration of hydrogen sulfide "masks" the smell of a large concentration of ammonia, so bad breath most often smells like a "rotten egg." The high degree of contamination of the gastric mucosa with HP infection in all sections, the predominance of normal gastric juice and the age limit of the patients indicate that in 100% of cases they have the second stage of development of chronic non-atrophic gastritis - pangastritis.

Key words: *Helicobacter pylori* infection, bad breath.

Реферат. Авраменко А. О., Болотникова Т. Г., Магденко Г. К., Дімо В. М., Дубінець Т. **ГЕЛІКОБАКТЕРНА ІНФЕКЦІЯ ЯК ПРИЧИНА ВИНИКНЕННЯ НЕПРИЄМНОГО ЗАПАХУ З РОТА У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ.** Основними причинами неприємного запаху з рота (галітозу) є: 1 – проблеми у ротовій порожнині (карієс, запалення ясен та ін., причиною яких часто є куріння); 2 – захворювання носоглотки (наприклад, хронічний тонзиліт); 3 – порушення шлунково-кишкового тракту (передусім це пов'язано з роботою товстої кишки, наприклад, частими запорами). Враховуючи той факт, що хронічний неатрофічний гастрит теж може бути причиною галітозу, доречно було б з'ясувати вплив ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка гелікобактерної інфекції (HP) на формування даного явища. **Мета дослідження:** вивчити вплив ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка HP-інфекцією на механізм формування галітозу у пацієнтів з хронічним неатрофічним гастритом. **Контингент та методи.** Аналіз даних комплексного обстеження до та після лікування 27 пацієнтів з хронічним неатрофічним гастритом, у яких єдиним симптомом був неприємний запах з рота. Обстеження було проведено на базі Центру прогресивної медицини та реабілітації «Rea+Med» (м. Миколаїв). Методи обстеження: клініко-анамнестичний, інструментальний, гістологічний, бактеріологічний. **Результати.** При аналізі отриманих результатів комплексного обстеження до лікування у 85,2% пацієнтів було виявлено рівень кислотності шлункового соку, який відповідав нормацидності, тоді як тільки у 14,8% рівень відповідав гіпоацидності помірній. При аналізі даних гістологічних досліджень було виявлено у 100% випадків наявність хронічного гастриту з різним ступенем виразності. При аналізі даних за наявністю та ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунка HP-інфекцією за 4 топографічними зонами шлунка було відзначено присутність гелікобактерної інфекції у 100% випадків при високій концентрації – (+++) у всіх зонах без достовірної відмінності ($p > 0,05$). При проведенні ХЕЛІК-тесту (дихального тесту) до та після лікування було виявлено, що рівень аміаку достовірно ($p < 0,05$) знизився, і це збіглося зі зникненням галітозу у 100% випадків у всіх пацієнтів. **Висновки.** Достовірне зниження рівня аміаку, що видихається після лікування, і паралельне зникнення галітозу говорить про роль газової життєдіяльності високої концентрації HP-інфекції у формуванні цього симптому. Невелика концентрація сірководню «маскує» запах великої концентрації аміаку, тому неприємний запах із рота найчастіше – це запах «тухлого яйця». Високий ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка HP-інфекцією у всіх відділах, переважання нормацидності шлункового

соку та віковий ценз пацієнтів свідчить про наявність у них у 100% випадків другої стадії розвитку хронічного неатрофічного гастриту – пангастриту.

Ключові слова: гелікобактерна інфекція, неприємний запах з рота.

Вступ. Проблема галітозу або стійкого неприємного запаху з рота за всієї її сьогоденішньої актуальності аж ніяк не нова. Ще у II столітті до н. Апулей писав: «Немає нічого, що більш суперечить образу людини вільної і шляхетної, ніж неохайний рот». І сьогодні неприємний запах із рота розглядається з одного боку як прояв патології внутрішніх органів, з другого — як низький рівень гігієни порожнини рота. Галітоз (halitosis) (синоніми галітоза — озостомія, стоматодисодія, fetor oris або fetor ex ore) можна віднести до категорії «соціальної інвалідності», оскільки для певної групи населення він нерідко є причиною обмеження спілкування людей, які страждають на цю недугу [1].

Основними причинами галітозу є: 1 – проблеми в ротовій порожнині (карієс, запалення ясен та ін., причиною яких часто є куріння), 2 – захворювання носоглотки (наприклад, хронічний тонзиліт), 3 – порушення шлунково-кишкового тракту (перш за все, це пов'язані з роботою товстої кишки, наприклад, частими запорами) [2, 3, 4]. Враховуючи той факт, що хронічний неатрофічний гастрит теж може бути причиною галітозу [5], доречно було б з'ясувати вплив ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка гелікобактерної інфекції (НР) на формування даного явища.

Мета дослідження: вивчити вплив ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка НР-інфекцією на механізм формування галітозу у пацієнтів з хронічним неатрофічним гастритом.

Контингент та методи. Були проаналізовані дані стану шлунка у 27 пацієнтів з хронічним неатрофічним гастритом у віці від 18 до 31 року, у яких постійно був присутній неприємний запах з рота (у 24 (88,9%) випадків – запах «тухлого»). яйця») і який став приводом, що привів пацієнтів до лікаря. При відборі пацієнтів для аналізу їх даних були виключені хронічні захворювання носоглотки та порожнини рота, наявність хронічних запорів, а також відсутність згубної звички – куріння. Обстеження проводилось на базі Центру прогресивної медицини та реабілітації «Rea+Med» (м. Миколаїв). Чоловіків було 18 осіб (66,7%), жінок – 9 (33,3%).

Методи обстеження до лікування включали збір анамнезу, а також комплексне обстеження: покровоку рН-метрію за методикою Чорнобрового В.М., езофагогастроуденоскопію, подвійне тестування на гелікобактерну інфекцію (уреазний тест і мікроскопування пофарбованих мазків-відбитків) з використанням біоптатів слизової 4-х топографічних зон шлунка (середня третина антрального відділу і тіла шлунка по великій і малій кривині), гістологічні дослідження слизової оболонки шлунка, матеріал для яких брався з тих же зон [6, 7]. Також паралельно всім пацієнтам проводився ХЕЛІК-тест (дыхальний тест) до та після лікування у нашій модифікації [8]. Лікування проводилося за схемами із використанням антибактеріальних препаратів без застосування інгібіторів протонної помпи.

Послідовність обстеження: після збирання анамнезу пацієнтам проводилася рН-метрія, а після – ЕГДС із забором біопсійного матеріалу для проведення тестування на НР та гістологічних досліджень. Дослідження проводилося вранці, натщесерце, через 12-14 годин після останнього прийому їжі. ХЕЛІК-тест проводився за 2-3 дні до комплексного обстеження та лікування, повторно – через 2-3 дні після лікування. Отримані дані були опрацьовані статистично за допомогою t-критерію Стьюдента з обчисленням середніх величин (M) та оцінкою ймовірності відхилень (m). Зміни вважалися статистично достовірними за $p < 0,05$. Статистичні розрахунки виконували з допомогою електронних таблиць Excel для Microsoft Office.

Результати та їх обговорення. Під час збирання анамнезу було з'ясовано, що, крім галітозу, пацієнтів більше нічого не турбувало.

Дані, отримані під час проведення рН-метрії, відображені у таблиці 1.

**Рівень кислотності у пацієнтів із хронічним неатрофічним гастритом,
у яких був присутній галітоз**

Рівень кислотності	Частота виявлених різних рівнів кислотності (n = 27)	
	Кількість пацієнтів	%
Гіперацидність виразна	0	0
Гіперацидність помірна	0	0
Нормаацидність	23	85,2
Гіпоацидність помірна	4	14,8
Гіпоацидність виразна	0	0
Анацидність	0	0

При аналізі даних гістологічних досліджень по 4-м топографічним зонам у всіх пацієнтів у 100% випадків було підтверджено наявність хронічного неатрофічного гастриту як в активній, так і неактивній стадії різного ступеня виразності.

При тестуванні на НР гелікобактерна інфекція була виявлена у 100% випадків. Дані за ступенем обсіменіння по топографічним зонам представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Частота виявлення та ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка активною
формою НР – інфекції за топографічними зонами у пацієнтів з хронічним
неатрофічним гастритом, у яких був присутній галітоз (n = 27)**

Топографічні зони	Частота виявлення, %	Ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка активною формою НР – інфекції за топографічними зонами (+) / (M±m)
1. Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	27 (100%)	2,88 ± 0,10
2. Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	27 (100%)	2,88 ± 0,10
3. Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	27 (100%)	2,96 ± 0,10
4. Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	27 (100%)	3,00 ± 0,10

Примітка: n – кількість досліджень

При аналізі отриманих даних достовірних відмінностей за ступенем обсіменіння НР-інфекцією слизової оболонки тіла шлунка по топографічним зонам не виявлено ($p > 0,05$). Ступінь обсіменіння слизової оболонки у всіх топографічних зонах шлунка у всіх пацієнтів – висока – (+++).

Дані ХЕЛПК-тесту до та після лікування представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

**Рівень аміаку, що видихається, до і після лікування у пацієнтів з хронічним
неатрофічним гастритом, у яких був присутній галітоз (n = 27)**

Рівень аміаку, що видихається, при проведенні ХЕЛПК-тесту мм / (M±m)	
До лікування	після лікування
12,22 ± 3,42	1,63 ± 2,29

Примітка: n – кількість досліджень

При збиранні анамнезу після курсу лікування було виявлено, що галітоз зник у всіх пацієнтів у 100% випадків. При аналізі отриманих даних з ХЕЛІК-тесту було виявлено достовірну ($p < 0,05$) відмінність за рівнем аміаку, що видихається, до лікування порівняно з рівнем аміаку після лікування.

Отримані результати можна пояснити з точки зору даних щодо особливостей газової життєдіяльності гелікобактерної інфекції та стадійності розвитку хронічного неатрофічного гастриту.

В результаті життєдіяльності НР-інфекції утворюється «залишковий» аміак (ЗА) - аміак, який не був використаний на нейтралізацію соляної кислоти навколо бактерій, а скупчився в порожнині шлунка, при цьому відзначається пряма залежність: чим більша концентрація НР-інфекції, тим більша ЗА накопичується у порожнині шлунка [9].

Серед газів, що утворюються в результаті життєдіяльності НР-інфекції, крім аміаку присутній і сірководень, який також утворюється у великій кількості та у товстому кишечнику [9,10]. Сірководень (H_2S) у нормальних умовах – це безбарвний газ із запахом «тухлого яйця». Сірководень – сильна нервово-паралітична отрута: гостре отруєння людини настає при концентрації 0,2-0,3 мг/л, а концентрація 1 мг/л – смертельна. Гранично-допустима концентрація їх у повітрі робочих приміщень становить 0,01 мг/л і контролюється спеціальними датчиками, оскільки особливість сірководню полягає у тому, що з підвищенням його концентрації людина перестає вловлювати його запах через адаптацію нюхових рецепторів, на відміну аміаку, запах якого стає більш вловимим у разі підвищення його концентрації [11]. Запах невеликої концентрації сірководню «маскує» запах великої концентрації аміаку, тому неприємний запах із рота, який формується при видиху внаслідок «засмоктання» газової суміші зі шлунка, найчастіше – це запах «тухлого яйця».

Високий ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка НР-інфекцією у всіх відділах без достовірної відмінності та переважання нормацидності шлункового соку у обстежених пацієнтів з хронічним неатрофічним гастритом, у яких був присутній галітоз, говорить про наявність у них другої стадії розвитку хронічного неатрофічного гастриту (пангастриту), що підтверджується і віковим цензом пацієнтів – 18 – 31 рік [9].

Висновки

1. Достовірне зниження рівня аміаку, що видихається після лікування, і паралельне зникнення галітозу говорить про роль газової життєдіяльності високої концентрації НР-інфекції у формуванні цього симптому.

2. Невелика концентрація сірководню «маскує» запах великої концентрації аміаку, тому неприємний запах із рота найчастіше – це запах «тухлого яйця».

3. Високий ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка НР-інфекцією у всіх відділах, переважання нормацидності шлункового соку та віковий ценз пацієнтів свідчить про наявність у них у 100% випадків другої стадії розвитку хронічного неатрофічного гастриту – пангастриту.

Література/References:

1. Хитров В. Ю, Заболотный А. И. Галитоз — медицинская и социальная Проблема // Практическая медицина. – 2009. - № 1 (33). – С. 12-17. [Khitrov V.Yu., Zabolotny A.I. Halitosis - medical and social Problem // Practical medicine. – 2009. - No. 1 (33). – P. 12-17.]

2. <https://www.gooddoctor.ru/blog/galitoz>

3. Лисецкая И. С., Рожко Н. М. Уровень санитарно-гигиенических знаний по гигиене ротовой полости у курящих лиц подросткового и юношеского возраста // Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. – 2021. - № 3 (87). – С. 51-55. [Lisetskaya I. S., Rozhko N. M. Level of sanitary and hygienic knowledge of oral hygiene in adolescent and young adult smokers // Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. – 2021. - No. 3 (87). – P. 51-55.]

4. Виноградова Т.Г. Неприятный запах изо рта - галитоз, причины и возможности лечения // Вестник ВГМУ. - 2014. - Том 13, № 2. – С.129 – 131. [Vinogradova T.G. Bad breath - halitosis, causes and treatment options // Bulletin of VSMU. - 2014. - Volume 13, No. 2. – P. 129 – 131.]

5. <https://www.invitro.ru/moscow/library/simptomiy/28789/>

6. Авраменко А. А. Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 3 (77). - С. 22 – 26. [Avramenko A.A. The reliability of the stool test when testing patients with chronic *Helicobacter pylori* in the presence of active and inactive forms of *H. pylori* infection on the gastric mucosa // Modern gastroenterology. - 2014. - No. 3 (77). - P. 22 - 26.]

7. Ендоскопія травного каналу. Норма патологія, сучасні класифікації /за редакцією В. Й. Кімаковича і В. І. Нікішаєва. – Львів: Видавництво Медицина Світу. 2008. – 208 с.,іл. [Digestive canal endoscopy. Norma pathology, modern classifications / edited by V.Y. Kimakovich and V.I. Nikishayev. - Lviv: World Medicine Publishing House. 2008. - 208 p., ill.]

8. Патент на корисну модель № 128945 Україна, UA, МПК GO1N 33/497(2006.01), A61B 5/091(2006.01) Спосіб тестування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз за допомогою ХЕЛПК-тесту / А.О. Авраменко, О.А. Авраменко – u 2018 05050; Заявл. 07.05.2018; Опубл. 10.10.2018; Бюл. № 19.–3 с.

9. Авраменко А.А., Гоженко А. И., Гойдык В.С. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). - Одесса: ООО «РА «АРТ-В», 2008. - 304 с. [Avramenko A.A., Gozhenko A.I., Goydyk V.S. Peptic ulcer (essays on clinical pathophysiology). - Odessa: ООО "RA" ART-V ", 2008. - 304 p.]

10. Вараксин А.А., Пушина Е.В. Значение сероводорода в регуляции функции органов // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2012. - № 2. – С. 27-34. [Varaksin A.A., Pushchina E.V. The importance of hydrogen sulfide in the regulation of organ function // Pacific Medical Journal. - 2012. - No. 2. – P. 27-34.]

11. Рахимов Б.Р. Изучение физико-химических свойств кислых компонентов природного и нефтяного газа // Вопросы науки и образования. - 2018. - № 3 (15).- С. 31-32. [Rakhimov B.R. Study of the physical and chemical properties of acidic components of natural and petroleum gas // Questions of science and education. - 2018. - No. 3 (15). - P. 31-32.]

Внесок авторів / authors' contribution

Концептуалізація (Авраменко А.О.), методологія (Авраменко А.О., Болотникова Т. Г., Магденко Г.К.); формальний аналіз (Авраменко А.О.), керування даних (Авраменко А.О., Болотникова Т.Г., Магденко Г.К., Димо В.М., Дубінець Т.І.); написання статті (Авраменко А.О.); статистична обробка матеріалів (Авраменко А.О.). Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики

Міжнародного класичного університету імені Пилипа Орлика (протокол N 2 від 05.10.2023), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

Заява про поінформовану згоду /Informed Consent Statement

Від пацієнтів було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 20.11.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

С. М. Шеверя, В. С. Балецький

ОБГРУНТУВАННЯ ВИЗНАЧЕННЯ МІЖАЛЬВЕОЛЯРНОЇ ВИСОТИ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ ОКЛЮЗІЇ ЯК НЕВІД'ЄМНИХ СКЛАДОВИХ УСПІШНОГО ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»,
МОН України, м. Ужгород, Україна

Author's Information

ORCID ID: 0000-0003-3702-1369

Summary. Sheverya S. M., Baletsky V. S. **JUSTIFICATION OF DETERMINATION OF INTERALVEOLAR HEIGHT AND CENTRAL OCCLUSION AS INTEGRATED COMPONENTS OF SUCCESSFUL ORTHOPEDIC TREATMENT.** –*State Higher Educational Institution "Uzhgorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: stepan.sheveria@uzhnu.edu.ua*. Today, dental diseases are among the most common diseases of the body, among which secondary adentia, which requires orthopedic treatment, prevails. This is evidenced by a significant percentage of the prevalence of partial and complete adentities, which varies from 70% to 95% in some regions of Ukraine. Among patients with partial and complete edentia, the vast majority have an unfixed interalveolar height. At the same time, the presence of tooth-alveolar elongation, which has a functionally compensatory character and uneven dynamic progression of atrophy processes in the area of the defect and adjacent areas of the tooth row, significantly complicates the possibilities of functional and aesthetic rehabilitation of this group of patients. Therefore, determining the interalveolar height and central occlusion is important for successful orthopedic treatment and obtaining favorable delayed results. **Purpose:** To describe the importance and methods of determining the interalveolar height and central occlusion for the replacement of dentition defects with orthopedic structures. **Materials and methods.** Research materials were the scientific developments of domestic and foreign researchers. In the course of the research, the bibliosemantic method and structural-logical analysis were used. The methodological basis of the research was a systematic approach. **The results.** With partial defects of the dentition, there are changes in the occlusal ratios, the severity of which depends on the number of lost teeth and the localization of the defects. Thus, with the loss of a large number of molars and premolars, stable multiple fissure-tuberos tooth contact disappears and, in fact, the determination of central occlusion becomes problematic. And with the loss of the last pair of antagonistic teeth, in addition, the fixed interalveolar (occlusal) height is lost. Therefore, the key initial stage in the manufacture of orthopedic structures and the replacement of dental defects is the correct determination and fixation of the ratio of the jaws, which in the future will ensure the full functional integrity of the maxillofacial apparatus. **Conclusions.** At the initial stage of manufacturing any orthopedic structure to replace a tooth row defect, working models must be installed in the occluder or articulator in a certain ratio. This position is the central occlusion (with the preservation of a sufficient number of teeth) or the central relationship of the jaws (with the loss of a significant number of antagonistic teeth or complete adentia). These positions are initial and final for any chewing movements, and therefore only they ensure the possibility of correctly designing the occlusal surface of the structures to ensure the functional activity of the dentition. **Key words:** interalveolar height, central occlusion, adentia, dentition, orthopedic construction.

Реферат. Шеверя С. М., Балецький В. С. **ОБГРУНТУВАННЯ ВИЗНАЧЕННЯ МІЖАЛЬВЕОЛЯРНОЇ ВИСОТИ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ ОКЛЮЗІЇ ЯК НЕВІД'ЄМНИХ СКЛАДОВИХ УСПІШНОГО ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ.** На сьогоднішній день стоматологічні захворювання належать до найпоширеніших захворювань організму, серед яких превалює вторинна адентія, яка потребує ортопедичного лікування. Про це свідчить значний відсоток поширеності часткових та повних адентій, який в окремих регіонах України коливається від 70% до 95%. Серед пацієнтів із частковою та повною адентіями переважна більшість мають нефіксовану міжальвеолярну висоту. При цьому наявність зубо-альвеолярного видовження, яке має функціонально компенсаційний характер та нерівномірне динамічне прогресування процесів атрофії в області дефекту та суміжних ділянок зубного ряду значно ускладнює можливості функціонально-естетичної реабілітації цієї групи пацієнтів. Тому питання визначення міжальвеолярної висоти та центральної оклюзії має важливе значення для проведення успішного ортопедичного лікування та отримання сприятливих відстрочених результатів. Мета роботи. Описати значимість та методи визначення міжальвеолярної висоти та центральної оклюзії для заміщення дефектів зубних рядів ортопедичними конструкціями. Матеріали і методи. Матеріалами дослідження стали наукові розробки вітчизняних та закордонних дослідників. В ході дослідження використано бібліосемантичний метод та структурно-логічний аналіз. Методичною основою дослідження став системний підхід. Результати. При часткових дефектах зубних рядів виникають зміни оклюзійних співвідношень, вираженість яких залежить від кількості втрачених зубів та локалізації дефектів. До прикладу: при втраті великої кількості молярів і премолярів зникає стійкий множинний фісурно-горбковий контакт зубів і, фактично, визначення центральної оклюзії стає проблематичним. А при втраті останньої пари зубів-антагоністів, крім того, втрачається фіксована міжальвеолярна (оклюзійна) висота. Тому ключовим початковим етапом при виготовленні ортопедичних конструкцій та заміщенні дефектів зубних рядів є правильне визначення та фіксація співвідношення щелеп, що в подальшому забезпечить повну функціональну цілісність зубощелепового апарату. Висновки. На початковому етапі виготовлення будь-якої ортопедичної конструкції для заміщення дефекту зубного ряду, робочі моделі необхідно встановити в оклюдатор або артикулятор в певному співвідношенні. Цим положенням і є центральна оклюзія (при збереженні достатньої кількості зубів) або центральне співвідношення щелеп (при втраті значної кількості зубів-антагоністів або повній адентії). Ці положення є початковими та кінцевими для будь-яких жувальних рухів, і тому лише вони забезпечують можливість правильного конструювання оклюзійної поверхні конструкцій для забезпечення функціональної активності зубних рядів.

Ключові слова: міжальвеолярна висота, центральна оклюзія, адентія, зубний ряд, ортопедична конструкція.

Вступ та обґрунтування клінічних досліджень. При частковій та повній втраті зубів положення нижньої щелепи має велике практичне значення, тому що є вихідним для визначення і встановлення висоти центрального співвідношення щелеп. Положення фізіологічного спокою нижньої щелепи визначається м'язовим тонусом, міостатичним рефлексом і пасивними силами, що утримують нижню щелепу в просторі, а також еластичністю та пружністю покривних тканин.

Стан спокою нижньої щелепи можна визначити як таке її положення стосовно верхньої, при якому всі м'язи, що піднімають та опускають нижню щелепу, знаходяться в стані мінімальної й рівноваженої тонічної напруги. У зв'язку з цим, визначення центральної оклюзії – важливий етап у протезуванні пацієнтів.

Мета роботи. Описати значимість та методи визначення міжальвеолярної висоти та центральної оклюзії для заміщення дефектів зубних рядів ортопедичними конструкціями.

Результати та їх обговорення. Висота прикусу – один із важливих параметрів, який є актуальним у плануванні ортодонтичної корекції та ортопедичної реабілітації пацієнтів, тісно пов'язаний із функціональним станом жувального апарату. При цьому зменшення висоти прикусу в пацієнта призводить до появи негативних наслідків: погіршення естетики

обличчя, зміни оклюзійних і нейром'язових співвідношень, нерідко стає причиною виникнення дисфункцій скронево-нижньощелепного суглобу. Тому питання стосовно пошуку оптимальної висоти прикусу й методи її визначення досі залишається дискусійним серед лікарів-стоматологів [5].

Міжальвеолярна (оклюзійна) висота – це вертикальна відстань між вершинами альвеолярних гребенів верхньої та нижньої щелеп, яка забезпечує гармонійні співвідношення верхнього, середнього та нижнього відділів обличчя і зручне положення для жувальних м'язів та скронево-нижньощелепного суглоба. В осіб дорослого віку оклюзійна висота утримується впродовж життя зубами-антагоністами (фіксована міжальвеолярна висота), і може зменшуватись при підвищеному стиранні твердих тканин зубів, втраті бічних зубів та зубощелепних деформаціях. При цьому зменшується і висота нижньої третини обличчя. При втраті останньої пари зубів-антагоністів міжальвеолярна висота стає нефіксованою.

Центральна оклюзія – це вид змикання зубних рядів, при якому наявні максимально множинні фісурно-горбкові контакти зубних рядів, коли суглобові голівки знаходяться в центрі суглобових ямок, жувальні м'язи одночасно та рівномірно скорочені.

У свою чергу, центральне співвідношення щелеп – розташування щелеп у трьох взаємоперпендикулярних площинах, при якому суглобові голівки знаходяться у верхньо-задньому положенні в суглобових ямках, з якого нижня щелепа може вільно здійснювати обертальні рухи навколо термінальної шарнірної осі, яка проходить через суглобові голівки [4].

Центральне співвідношення щелеп є власне тим положенням, з якого починаються і в якому закінчуються всі артикуляційні рухи, і тому воно може бути використане для конструювання оклюзії в протезах при втраті множинного контакту зубів (ЦО). Виходячи з цього, в залежності від протяжності дефекту зубного ряду та його локалізації, Бетельман А.І. виділив 4 групи дефектів зубних рядів.

Перша група: зубні ряди, в яких збереглося по кілька пар антагоністів з трьох сторін зубного ряду (у фронтальній ділянці та обох бічних відділах). Як правило, така клінічна картина спостерігається при малих включених дефектах. В цьому випадку ще збережений множинний контакт зубів, тобто ЦО, тому лікар фіксує положення центральної оклюзії, використовуючи оклюзійні блоки з гіпсу або силікону. Ця маніпуляція проводиться на тому ж етапі, що і отримання робочих відбитків.

Друга група: зубні ряди, в яких пари антагоністів збереглися менше, ніж з трьох сторін зубних рядів (тобто, з однієї або з двох), що характерно при наявності середніх та великих включених дефектів, а особливо – дистально необмежених. В цій ситуації, через втрату великої кількості зубів, відсутні множинні оклюзійні контакти (тобто центральна оклюзія), але міжальвеолярна висота ще утримується наявними антагоністами. При даній клінічній ситуації лікар має визначити положення центрального співвідношення щелеп, яке може зафіксувати оклюзійними блоками або прикусними валиками [7].

Третя група: серед зубів, що залишились, немає жодної пари антагоністів, при цьому міжальвеолярна (оклюзійна) висота стає нефіксованою. У даному випадку лікар має визначити міжальвеолярну (оклюзійну) висоту та центральне співвідношення щелеп, для фіксації яких використовують тільки прикусні валики.

Четверта група: повна адентія. При такій клінічній картині визначають протетичну площину (тобто рівень розташування оклюзійної поверхні штучних зубних рядів), оклюзійну висоту та ЦС щелеп. Після чого проводять фіксацію ЦС на рівні визначеної оклюзійної висоти за допомогою прикусних валиків.

На сьогоднішній день існує безліч методів для визначення центрального співвідношення щелеп, зокрема: [1].

- анатомічний, який ґрунтується на визначенні правильної конфігурації нижньої третини обличчя;

- антропометричний: базується на вивченні пропорційності частин людського тіла за принципом «золотого перетину». Золотий перетин – це співвідношення між цілим і окремими його частинами, щоб велика частина була середньою пропорційною між цілим і меншою частиною;

- анатоμο-фізіологічний: керуються анатомічними ознаками обличчя, конфігурацією його м'яких тканин, станом відносного фізіологічного спокою жувальної мускулатури. Початковою висотою при цьому є висота нижньої третини обличчя при положенні нижньої щелепи у відносному фізіологічному спокої, яка більша, в середньому, на 2 мм від висоти ЦО. Визначення висоти відносного фізіологічного спокою проводиться за допомогою розмовної проби.

Одним із морфометричних методів оцінки дентоальвеолярної висоти є розрахунок за індексом Шимбачі. Індекс Шимбачі (LVІіндекс) дозволяє на основі ширини верхнього центрального різця розрахувати «ідеальну» висоту прикусу.

LVІ-відстань – це лінія, проведена від зеніту (найвища точка ясенного краю) верхнього різця до зеніту (найнижча точка ясенного краю) нижнього різця за умови здорових тканин пародонта. Цей метод використовується здебільшого в ортопедичній практиці та при реставрації передніх зубів для забезпечення максимальної естетики посмішки й визначення оптимальної висоти прикусу.

В основі методу лежить принцип "золотої пропорції", яка, як відомо, простежується в співвідношенні різних частин людського тіла, у тому числі й великої кількості дентальних параметрів, таких як, наприклад, співвідношення ширини й довжини коронок різців. За допомогою даного методу спочатку визначають ширину верхнього центрального різця, далі, за золотою пропорцією, розраховують ідеальну довжину його коронки, що забезпечить максимальну естетичність і гармонійність посмішки. Наступним етапом за таблицею Шимбачі визначають "ідеальну" висоту прикусу (міжальвеолярну висоту), яка повинна бути в пацієнта [8].

Під час визначення окремих елементів центральної оклюзії (протетичної площини, висоти прикусу і центрального співвідношення щелеп) при недотриманні необхідних правил можуть бути допущені помилки. Зокрема, відсутність суворої рівнобіжності протетичної площини горизонтальним лініям ускладнює створення оклюзійних кривих штучних зубів, порушує артикуляцію, рівномірність контактів між зубними рядами і функцію жування [3].

При визначенні висоти прикусу дуже часто можна зіткнутися з неправильним визначенням висоти нижнього відділу обличчя (завищення або заниження прикусу). При завищеному прикусі вираз обличчя хворого буде дещо здивованим, носогубні і підборідні складки згладжені, при розмовній пробі можна почути "стукіт" зубів, а також – відсутність просвіту (2-3мм) у стані фізіологічного спокою нижньої щелепи.

Висновки. Міжальвеолярна висота та центральна оклюзія (при збереженні достатньої кількості зубів) або центральне співвідношення щелеп (при втраті значної кількості зубів-антагоністів або повній адентії) – це положення, які є початковими та кінцевими для будь-яких жувальних рухів, і тому лише вони забезпечують можливість правильного конструювання оклюзійної поверхні конструкцій для забезпечення цілісного відновлення функціональної активності зубощелепового апарату. А в разі їх неадекватного визначення може виникати ряд ускладнень, які призведуть до небажаних результатів. Тому ці показники необхідно визначати із високою точністю задля отримання позитивних відстрочених результатів при проведенні ортопедичних маніпуляцій.

Література

1. Бокоч А.В., Накашідзе Г.Н. [Комплексна естетична реабілітація пацієнта із легкою формою ортодонтичної патології у фронтальній ділянці](#). *Актуальні питання сучасної науково-практичної стоматології*. 2021. С. 36-39.
2. Германчук С.М., Біда В.І. Результати клінічного дослідження осіб з частковою втратою зубів при захворюваннях тканин пародонта. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. №1,2(149). С. 346-350.
3. Дворник В.М. Стандартні помилки, що виникають при визначенні центральної оклюзії. Полтавський державний медичний університет. Методичні розробки. 2004. С.25 – 32.

4. Дмитренко І.А., Ожоган З.Р. Особливості стану зубо-щелепної системи у хворих із середніми і великими дефектами зубних рядів. *Український стоматологічний альманах*. 2014. №4. С. 27–31.
5. Костенко Є.Я., Кенюк А.Т., Білищук Л.М., Новак Д.М., Цоцко Ю.В. Клініко-експериментальне обґрунтування ефективності застосування різних методів визначення міжальвелярної висоти. *Сучасна стоматологія*. 2013. 2. С.86 – 89.
6. Семенов Є.І., Сенніков О.М., Сеннікова Г.М., Лабунець В.А., Дієва Т.В. Порівняльна характеристика дефектів зубних рядів та обсягу імплантологічної допомоги у молодого населення України. *Вісник стоматології*. 2022. №119(2). С. 60-65.
7. Quartarone A., Rizzo V., Morgante F. Clinical features of dystonia: a pathophysiological revisitation. *Curr. Opin. Neurol.* 2008, №21 (4). P. 484–90.
8. Wild E.J., Tabrizi S.J. The differential diagnosis of chorea. *Pract. Neurol.* 2007. №7 (6). P. 360–73.

References

1. Bokoch, A.V., & Nakashidze, G.N. (2021). Kompleksna estetychna rehabilitacija pacijenta iz legkoju formoju ortodontychnoi' patologii' u frontal'nij diljanci.. [Comprehensive aesthetic rehabilitation of a patient with a mild form of orthodontic pathology in the frontal region]. Aktual'ni pytannja suchasnoi' naukovy-praktychnoi' stomatologii' – *Current issues of modern scientific and practical dentistry*, 36-39 [in Ukrainian]
2. Germanchuk, S.M., & Bida, V.I. (2019). Rezultaty klinichnogo doslidzhennja osib z chastkovoju vtratoju zubiv pry zahvorjuvannjah tkanyn parodonta [Results of a clinical study of individuals with partial tooth loss in periodontal tissue diseases]. *Visnyk problem biologii' i medytsyny – Bulletin of problems of biology and medicine*, 1,2(149), 346-350 [in Ukrainian]
3. Dvornyk, V.M. (2004). *Standartni pomylky, shho vynykajut' pry vyznachenni central'noi' okljuzii'* [Standard errors that occur when determining Central occlusion]. Poltavsk'kyj derzhavnyj medychnyj universytet. Metodychni rozrobky, 25 – 32 [in Ukrainian]
4. Dmytrenko, I.A., & Ozhogan, Z.R. (2014). Osoblyvosti stanu zubo-shhelepnoi' systemy u hvoryh iz serednimy i velykymy defektamy zubnyh rjadiv [Features of the state of the maxillary system in patients with medium and large defects of the dentition]. *Ukrai'ns'kyj stomatologichnyj al'manah – Ukrainian dental Almanac.*, 4, 27–31 [in Ukrainian]
5. Kostenko, Je.Ja., Kenjuk, A.T., Bilyshhuk, L.M., Novak, D.M., & Cocco Ju.V. (2013). Kliniko-eksperymental'ne obgruntuvannja efektyvnosti zastosuvannja riznyh metodiv vyznachennja mizhal'veoljarnoi' vysoty [Clinical and experimental substantiation of the effectiveness of using various methods for determining interalveolar height]. *Suchasna stomatologija – Modern dentistry*, 2, 86 – 89 [in Ukrainian]
6. Semenov, Je.I., Sennikov, O.M., Sennikova, G.M., Labunec', V.A., & Dijeva, T.V. (2022). Porivnjal'na harakterystyka defektiv zubnyh rjadiv ta obsjagu implantologichnoi' dopomogy u molodogo naseleennja Ukrai'ny [Comparative characteristics of dental defects and the volume of implantological care in the young population of Ukraine]. *Visnyk stomatologii' – Bulletin of Dentistry*, 119(2), 60-65 [in Ukrainian]
7. Quartarone, A., Rizzo, V., & Morgante F. (2008). Clinical features of dystonia: a pathophysiological revisitation. *Curr. Opin. Neurol.*, 21(4), 484–90
8. Wild, E.J., & Tabrizi, S.J. (2007). The differential diagnosis of chorea. *Pract. Neurol.*, 7(6), 360–73.

Фінансування: це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Висновок комісії по біоетиці: для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики УНУ (протокол №130-Д від 5.10.2018р.), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

Заява про інформовану згоду: від пацієнтів було отримано письмову інформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

Заява про доступність даних: вся інформація знаходиться у відкритому доступі,

дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Конфлікт інтересів: автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 29.11.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

616.36-002.12- 06: 616-018.2: 575.17]-097
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606731>

Yuri Bazhora, Valentyn Gudz, Leila Huseinova, Valentina Mozgova, Kateryna Usychenko

ANALYSIS OF CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE VIRUS GENOTYPE

Odessa National Medical University

Usychenko Kateryna ORCID 0000-0002-2973-3852
Gudz Valentyn ORCID 0000-0002-9063-8731
Bazhora Yuri ORCID 0000-0001-6907-5009

Summary. Bazhora Yuri, Gudz Valentyn, Huseinova Leila, Mozgova Valentina, Usychenko Kateryna. **ANALYSIS OF CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE VIRUS GENOTYPE.** – The Odessa National Medical University; e-mail: usichenko2006@gmail.com. HCV infection is one of the main causes of chronic liver diseases, the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. **The purpose:** to analyze immunological and biochemical parameters in chronic hepatitis C patients depending on the genotype of the virus. **Materials and methods.** 100 chronic HC patients aged 18-62 y.o., have been examined; their were 56 women and 44 men. The control group included 30 practically healthy middle-aged individuals. The concentration of total bilirubin and its fraction, the activity of AlAt and AsAt, the concentration of total protein, albumin and globulin, prothrombin index, and alkaline phosphatase were assessed. A qualitative and quantitative determination of viral RNA was carried out in all patients with RCR. The genotype of the hepatitis C virus was also determined using the polymerase chain reaction method (1 (1a and 1b), 2, 3 (3a 3b), 4, 5, 6). Subpopulations of B and T lymphocytes (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) were determined by immunofluorescence method. **Conclusions:** it can be assumed that the genotype of the virus 1a and 1b causes more pronounced changes in biochemical parameters and indicators of the immunological status than the virus of the 3rd genotype.

Key words: chronic hepatitis C, clinical, immunological, biochemical parameters, virus genotype.

Реферат. Бажора Ю., Гудзь В., Гусейнова Л., Мозгова В., Усиченко К. **АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ, ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ВІРУСУ.** Хронічний вірусний гепатит С є однією з основних причин хронічних захворювань печінки, розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. **Мета:** проаналізувати імунологічні та біохімічні показники у хворих на хронічний гепатит С залежно від генотипу вірусу. **Матеріали та методи.** Обстежено 100 хворих на ХГ С віком 18-62 роки; 56 жінок і 44 чоловіка.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб середнього віку. Визначали концентрацію загального білірубину та його фракції, активність АІАт та АsАт, концентрацію загального білка, альбуміну та глобуліну, протромбіновий індекс, лужну фосфатазу. Усім хворим проводили якісне та кількісне визначення вірусної РНК. Також методом полімеразної ланцюгової реакції визначали генотип вірусу гепатиту С (1 (1a і 1b), 2, 3 (3a, 3b), 4, 5, 6). Імунофлюоресцентним методом визначали субпопуляції В- і Т-лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+). **Висновки:** можна припустити, що генотип вірусу 1a та 1b викликає більш виражені зміни біохімічних показників та показників імунологічного статусу, ніж вірус 3-го генотипу.

Ключові слова: хронічний гепатит С, клінічні, імунологічні, біохімічні показники, генотип вірусу.

Introduction

HCV infection is one of the main causes of chronic liver diseases, the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. According to WHO, 3-4 million people are infected annually in all the world, and 200 million patients have a chronic form of the disease. In Ukraine, about 1 million people are infected with HCV [1, 2].

According to many researchers, the pathogenetic features of chronic hepatitis C are determined by the interaction of two main factors: the characteristics of the human body and the structure of HCV (pathogen). The characteristics of the body include the nature of the immune response [3].

Several mechanisms of the suppressive effect of chronic hepatitis C on the immune response are known: changes in the functional activity of cytotoxic lymphocytes, mutations of the HCV genome, direct action of HCV proteins on T cells, and others. The basis of immunological reactions in chronic hepatitis C is an imbalance of Th1\Th2 with a shift towards the Th2 subpopulation, as well as changes in cytokine regulation [4].

The outcome of HCV infection largely depends on the nature of the immune response. In the immunopathogenesis of CHC, the role of individual cells of the immune system has also been established. It is so significant that the population of NK cells has a leading role in the chronicization of hepatitis of viral etiology and in the development of liver fibrosis [5].

One of the main characteristics of HCV is its genotype. Based on different nucleotide sequences of genomic RNA, 6 genotypes are distinguished, and according to some data, 7-11 genotypes and about 100 subtypes. In Ukraine, genotypes 1b and 3a predominate. It has been shown that achieving a sustained virological response depends on the HCV genotype, the stage of liver fibrosis, and the initial level of viral load [6].

Recent studies have shown that chronic hepatitis C caused by genotype 3 virus has a number of pathogenetic features. It has been established that the rate of fibrosis progression in patients with HCV genotype 3 is significantly higher than in those infected with genotypes 1, 2 and 4. This is probably due to the greater production of proinflammatory cytokines in patients with genotype 2 [7]. According to a number of authors, the combination of hepatic steatosis induced by the HCV genotype 3 virus with a characteristic high viral load affects the course of the disease and reduces the effectiveness of antiviral therapy [8].

Thus, there is a relationship between HCV genotypes, the nature of the immune response, and the progression of liver fibrosis. However, studies on immunological parameters and cytokine profile depending on the genotype are few.

The purpose of this work is the analysis of immunological and biochemical parameters in patients with chronic hepatitis C depending on the genotype of the virus.

Materials and methods

100 patients with chronic hepatitis were examined; their age was 18-62 years. All examined patients who were included in the study are observed in the hepatology center of the Municipal Clinical Infectious Hospital. The number of women and men examined was almost the same, 56 and 44 people, respectively.

The control group included 30 practically healthy middle-aged individuals. The number of men and women was the same (15 people).

In all patients, such biochemical parameters as the concentration of total bilirubin and its fraction, the activity of AlAt and AsAt, the concentration of total protein, albumin and globulin, prothrombin index, and alkaline phosphatase were assessed.

In order to confirm the diagnosis, a qualitative and quantitative determination of viral RNA was carried out in all patients using the polymerase chain reaction method. The genotype of the hepatitis C virus was also determined using the polymerase chain reaction method (1 (1a and 1b), 2, 3 (3a 3b), 4, 5, 6).

Subpopulations of B and T lymphocytes (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) were determined by immunofluorescence method using a set of polyclonal and monoclonal antibodies to establish differential antigens of human lymphocytes using a Eurostar immunofluorescence microscope.

The relationship between the hepatitis C virus genotype and biochemical parameters, as well as the subpopulation composition of peripheral blood, was assessed using Spearman's rank correlation coefficient. Comparison of biochemical and immunological parameters in healthy and sick individuals was carried out using the Mann-Whitney test.

Results and its discussion

The distribution of patients with chronic hepatitis C depending on the genotype is presented in Figure 1.

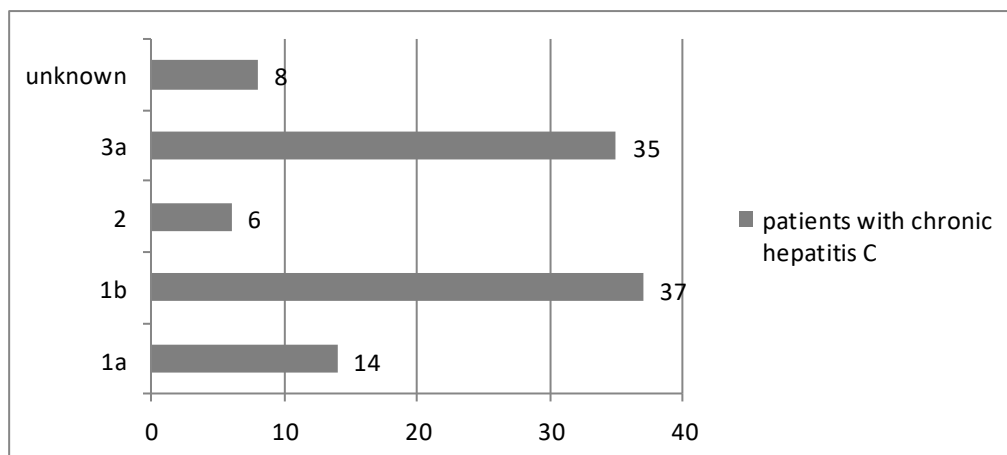


Figure. 1 Distribution of patients depending on the genotype of the hepatitis C virus.

In the group of patients with chronic hepatitis C, patients with genotypes 1b and 3a predominated; the number of patients with genotypes 2 was lower.

When establishing a diagnosis of chronic hepatitis, anamnestic data and clinical manifestations were taken into account: weakness, increased fatigue, reduced work capacity, malaise, sweating, skin itching, decreased or absent appetite, nausea, a feeling of heaviness in the right hypochondrium, unstable stools, jaundice, manifestations of hemorrhagic syndrome (bleeding gums, hematomas at injection sites, hemorrhagic rash on the skin, epistaxis), hepatomegaly, splenomegaly.

The clinical course of chronic hepatitis of viral etiology was characterized by periods of aggravation and subsidence of certain symptoms, however, all patients before the start of antiviral treatment emphasized significant changes in their general condition, which reduced the quality of life. No statistically significant difference in clinical symptoms was revealed in patients with different genotypes of the hepatitis C virus.

Analysis of biochemical parameters in patients with chronic hepatitis C with different genotypes is presented in Table 1.

An analysis of some immunological parameters in patients with CHC with different genotypes is presented in Table 2.

Table 1.

Biochemical parameters in patients with chronic hepatitis C depending on the genotype of the virus ($M \pm m$).

Indicators	Patients with chronic hepatitis C, genotype 1a and 1b, n=51	Patients with chronic hepatitis C, genotype 2 and 3a, n=41
Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	19.2 ± 1.42	18.4 ± 1.32
AlAt, mmol/l	3.28 ± 0.69	$2.89 \pm 0.21^*$
AsAt, mmol/l	2.35 ± 0.18	$1.84 \pm 0.15^*$
Thymol test, units	8.7 ± 0.05	9.1 ± 0.03
Total protein, g/l	65.14 ± 0.71	65.64 ± 0.68
Albumin, g/l	37.64 ± 0.66	38.22 ± 0.54
Globulins γ , g/l	7.22 ± 0.19	7.68 ± 0.15
Prothrombin index	96.04 ± 0.38	97.04 ± 0.31

* – the difference in indicators in the comparison groups is statistically significant ($P < 0.05$)

In the group of patients with chronic hepatitis C caused by genotypes 1a and 1b, higher level of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase were observed than in the group of patients with CHC caused by viruses of the 2nd and 3rd genotypes.

Table 2.

Immunological parameters in patients with CHC depending on the genotype of the virus ($M \pm m$).

Indicators	Control group, n = 30	Patients with chronic hepatitis C, genotype 1a and 1b, n=51	Patients with chronic hepatitis C, genotype 2 and 3a, n=41
CD3+, %	71.8 ± 1.92	30.25 ± 3.54	34.29 ± 4.22
CD3+, abc.	0.78 ± 0.06	0.39 ± 0.04	0.40 ± 0.02
CD4+, %	41.2 ± 1.5	$25.86 \pm 3.89^*$	$28.96 \pm 4.32^*$
CD4+, abc.	0.48 ± 0.02	$0.38 \pm 0.02^*$	$0.48 \pm 0.04^*$
CD8+, %	20.5 ± 1.3	25.06 ± 4.21	23.06 ± 3.48
CD8+, abc.	0.22 ± 0.02	0.15 ± 0.22	0.16 ± 0.21
CD16+, %	14.1 ± 1.6	$6.62 \pm 2.41^*$	$8.91 \pm 2.31^*$
CD16+, abc.	0.22 ± 0.07	$0.11 \pm 0.04^*$	$0.14 \pm 0.03^*$
CD19+, %	10.8 ± 1.2	$14.23 \pm 2.80^*$	$16.21 \pm 3.21^*$
CD19+, abc	0.24 ± 0.19	$0.29 \pm 0.13^*$	$0.26 \pm 0.13^*$

* – the difference in indicators is statistically significant in comparison with the control group ($P < 0.05$)

In the group of patients with chronic hepatitis C caused by genotypes 1a and 1b, more pronounced changes in cellular immunity were observed than in the group of patients with CHC caused by viruses of the 2nd and 3rd genotypes.

To assess the relationship between nonparametric (hepatitis C virus genotype) and parametric (biochemical and immunological parameters) data, Spearman's rank correlation coefficient was used.

The following patterns have been identified:

- weak positive (direct) relationship between the genotype of the virus and the percentage of CD3+, CD4+ and CD16+ (patients with CHC caused by genotypes 1a and 1b have lower numbers of CD3+, CD4+ and CD16+ than patients with CHC caused by genotypes 2 and 3) ;

- weak negative (inverse) relationship between the genotype of the virus and the percentage of CD8+ and CD19+ (patients with CHC caused by genotypes 1a and 1b have a higher number of CD8+ and CD19+ than patients with CHC caused by genotypes 2 and 3);

- moderate negative (inverse) relationship between the genotype of the virus and the

activity of ALT and AST (patients with CHC caused by genotypes 1a and 1b have higher transaminase activity than patients with CHC caused by genotypes 2 and 3).

conclusions

As a result of the studies, it can be assumed that the genotype of the virus 1a and 1b causes more pronounced changes in biochemical parameters and indicators of the immunological status than the virus of the 3rd genotype.

It is possible that the genotype of the virus influences the rate of fibrosis progression, which will be the subject of our further research.

Literature

1. Division of Viral Hepatitis, National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention // CDC. – 2023.
2. Вивчення структури генотипів вірусу гепатиту С, які циркулюють серед населення регіону України з середнім ступенем урбанізації / І. С. Хоронжевська, Т. А. Сергєєва, Г. А. Мартинюк, В. О. Мороз, О. В. Бялковський, Р. В. Сафонов // ScienceRise. Medical science. - 2017. - № 9. - С. 43-49
3. Cook L. Hepatitis C and the Impact of Host Genetics Linda Cook // *Journal of molecular diagnostic*. 2017. № 19. P. 805-808
4. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2: 161–76 [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9)
5. Порівняльна характеристика результатів використання адеметіоніну і його віддалених ефектів на показники клітинного імунітету і його віддалених ефектів на показники клітинного імунітету у спортсменів високої професійної майстерності і у хворих на хронічний гепатит С / В. В. Грушко. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 4. С. 75-80.
6. Hedskog C., Parhy B., Chang S. [et al]. Identification of 19 Novel Hepatitis C Virus Subtypes - Further Expanding HCV Classification. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019. Vol. 6, Issue 3. ofz076, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz076>
7. Borgia S., Hedskog C., Parhy B. [et al]. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes // *The Journal of Infectious Diseases*. 2018. Volume 218, Issue 11. P. 1722–1729, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy401>.
8. Amoras S., Costa de Castro G., Graça Silva E. [et al]. Hepatitis C virus genotypes and associated risk factors in the state of Pará. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2020. Volume 24, Issue 4. P. 304-309

Робота надійшла в редакцію 19.11.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.311.2-002+616.314.17-008.6+616.716.85-002]:616.153.49:547.495.9]-092.9
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606742>

З. Л. Сольвар, Я. О. Погорецька

**ЗМІНИ В СИСТЕМІ ОКСИДУ АЗОТУ В ЛЕГЕНЯХ МУРЧАКІВ З
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ АЛЬВЕОЛІТОМ ТА
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПАРОДОНТИТОМ
У РІЗНІ ПЕРІОДИ МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Z. L. Solvar -<https://orcid.org/0000-0003-2695-7911>

Y. O. Pohoretska -<https://orcid.org/0000-0002-1252-0121>

Summary. Solvar Z. L., Pohoretska J. O. **CHANGES IN THE NITRIC OXIDE SYSTEM IN THE GUINEA PIGS` LUNGS WITH EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS AND EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AT DIFFERENT PERIODS OF EXPERIMENT SIMULATION.** – *Danila Halitskiy Lviv National Medical University; e-mail: bayda_m@ukr.net.* Nitric oxide (NO) plays the role of immune response effector in cells influencing the processes of their maturation, differentiation, proliferation and apoptosis. The change in NO concentration is an important and promising indicator for the treatment of many diseases, as it predicts the use of drugs that lead to an increase or decrease in the number of its metabolites. The aim: to evaluate the state of nitric oxide system in guinea pigs` lungs homogenate with experimental allergic alveolitis and experimental periodontitis in different periods of its formation. The obtained results show a significant increase of nitric oxide stable metabolites concentration as well as a progressive increase in the NOS total activity in all groups of experimental animals in comparison with intact guinea pigs, reaching a maximum value on the 24-th day against the depression of L-arginine concentration, which may indicate the important role of NO pathway in inflammatory process development in experiment.

Key words: nitric oxide, L-arginine, NO-synthase, experimental allergic alveolitis, experimental periodontitis.

Реферат. Сольвар З. Л., Погорецька Я. О. **ЗМІНИ В СИСТЕМІ ОКСИДУ АЗОТУ В ЛЕГЕНЯХ МУРЧАКІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ АЛЬВЕОЛІТОМ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПАРОДОНТИТОМ У РІЗНІ ПЕРІОДИ МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ.** Оксид азоту (NO) відіграє роль ефектора імунної відповіді у клітинах, впливаючи на процеси їх дозрівання, диференціювання, проліферації та апоптоз. Зміна концентрації NO є важливим та перспективним показником для лікування багатьох захворювань, оскільки прогнозує застосування препаратів, що ведуть до підвищення або зниження кількості його метаболітів. Метою нашого дослідження було оцінити стан системи оксиду азоту у гомогенаті легень мурчаків з експериментальним алергічним альвеолітом та експериментальним пародонтитом у різні періоди його формування. Одержані результати показують достовірне зростання концентрації стабільних метаболітів оксиду азоту а також прогресуюче підвищення сумарної активності NOS у всіх групах експериментальних тварин у порівнянні з інтактними мурчачками з досягненням максимального значення на 24-у добу на тлі депресії концентрації L-аргініну, що може свідчити про вагому роль сигнального шляху NO у розвитку запального процесу при моделюванні експерименту.

Ключові слова: оксид азоту, L-аргінін, NO-синтаза, експериментальний алергічний альвеоліт, експериментальний пародонтит.

Вступ

Оксид азоту (NO) є всюдисущою сигнальною молекулою, яка опосередковує численні клітинні процеси, пов'язані з серцево-судинною, дихальною, нервовою та імунною системами, а також відіграє важливу роль у регуляції гомеостазу кісток [1].

Це водорозчинна, газоподібна, короткоживуча молекула вільного радикалу, яка відіграє багатогранну роль у широкому діапазоні фізіологічних і патологічних процесів у ссавців [2]. NO утворюється NO-синтазою (NOS) в результаті процесу перетворення L-аргініну (L-arg) в L-цитрулін за участю кисню і нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату. Було ідентифіковано три ізоформи NOS: нейрональна NOS (nNOS) і ендотеліальна NOS (eNOS) є конститутивно експресованими кальцій-залежними ферментами, які характеризуються швидким виробництвом невеликої кількості NO; індукований NOS (iNOS) є кальцій-незалежним ферментом, який активується на транскрипційному рівні під час запалення, спричиняючи відносно повільне, але підвищене виробництво NO [2, 3].

Низка досліджень показала, що NO має двофазний вплив на формування та функцію остеокластів: опосередковує злиття преостеокластів через активізацію ремоделювання актинового цитоскелета [4].

NO широко бере участь у біомеханічній реакції пародонту має дозозалежний і двофазний вплив на функціональний статус остеобластів, остеокластів, остеоцитів і фібробластів, сприяє проліферації, диференціації або інгібуванню функціонування клітин. Як запальний фактор і ключовий другий месенджер у механічній трансдукції, NO диференційовано експресується на стороні натягу та стиснення під час руху зуба, що свідчить про комплексну участь у ремоделюванні кістки [4].

Крім того, що NO синтезується організмом, він може вироблятися бактеріями порожнини рота в умовах гіпоксії шляхом перетворення нітрату слини на нітрит. При захворюваннях, пов'язаних із накопиченням зубного нальоту, включаючи періодонтит, повідомлялося про підвищення рівня NO як у крові, так і в слині [5].

Рівні експресії та виробництва iNOS помітно збільшуються після пошкодження, коли клітини активуються зовнішніми подразниками [6].

NO опосередковує патологічні ефекти ліпополісахариду (LPS), TNF, IL-1 та інших цитокінів, регулює адгезію лейкоцитів і епітеліальних клітин, пригнічує проліферацію T-клітин і покращує активність природних клітин - кілерів (NK), серед інших процесів, пов'язаних з імунною системою. Ці результати показали, що NO тісно пов'язаний з імунною функцією, а, отже, може відігравати ключову роль у прогресуванні коморбідної патології [6].

Мета дослідження: оцінити стан системи оксиду азоту у гомогенаті легень мурчаків з експериментальним пародонтитом та експериментальним екзогенним альвеолітом у різні періоди його формування.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальні дослідження проводились на 55 морських свинках (самцях) масою 180 — 220 г, поділених на 5 груп по 9 тварин у кожній, крім першої (10 тварин): перша – інтактні тварини – контроль; друга група - тварини з експериментальним пародонтитом ЕП та експериментальним алергічним альвеолітом ЕАА на 4-у добу експерименту, до третьої групи відносили мурчаки з поєднаною патологією на 7-у добу моделювання хвороби, до четвертої - тварини на 14-у добу експерименту і до п'ятої – тварини на 24-у добу спостереження. Експериментальна модель пародонтиту відтворювалась на мурчаках за методом О. Н. Воскресенського [7], експериментальний алергічний альвеоліт - за методом О. О. Орехова, Ю. А. Кирилова [8]. Усіх експериментальних тварин утримували в стандартних умовах виварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом та визначали біохімічні показники відносно встановлених методик у гомогенаті легень.

Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту визначали за методом Н. Н. Shmidt [9], активність iNOS та cNOS – за методом В. В. Сумбаєва [10], концентрацію L-аргініну (L-Arg)

–за методом Т. М. Алейнікова [11].

Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені експериментальні дослідження виявили зміни метаболізму оксиду азоту за умов розвитку ЕП та ЕАА у порівнянні з контрольною групою тварин. Представлені дані показують достовірне зростання концентрації стабільних метаболітів оксиду азоту на 90%, 95%, 100%, 110% ($p < 0,05$) відповідно на 4-у, 7-у, 14- у, та 24-у доби проведення експерименту (Рис.1) Також встановлено прогресуюче підвищення сумарної активності NOS у всіх групах експериментальних тварин на у порівнянні з інтактними мурчаками з досягненням максимального значення на 24-у добу, що становило 133, 3% ($p < 0,05$) проти контролю (Рис.1). Дані зміни можна трактувати як активацію системи оксиду азоту, яка зумовлена імунологічною відповіддю організму за умов розвитку поєднаної патології. Натомість спостерігалось зниження концентрації L-Arg, як донатора оксиду азоту, починаючи вже з 4-ї доби моделювання цих патологій на 57,5% ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою, далі цей показник продовжував знижуватись на 7-у та 14- у доби відповідно на 62,5% ($p < 0,05$) і 65% ($p < 0,05$) проти контролю і зазнавав стійкої депресії на 24-у добу експерименту - 70% ($p < 0,05$) у порівнянні з інтактними тваринами (Рис.1). З літературних джерел відомо, що в результаті зниження рівня L-аргініну підвищується продукція пероксинітриду, що має проконтракційну і прозапальну дію. Низькі концентрації L-аргініну можуть призвести не тільки до зниження рівня оксиду азоту або NO-синтази, але і до збільшення вмісту активних форм кисню, які викликають пошкодження тканин [12].

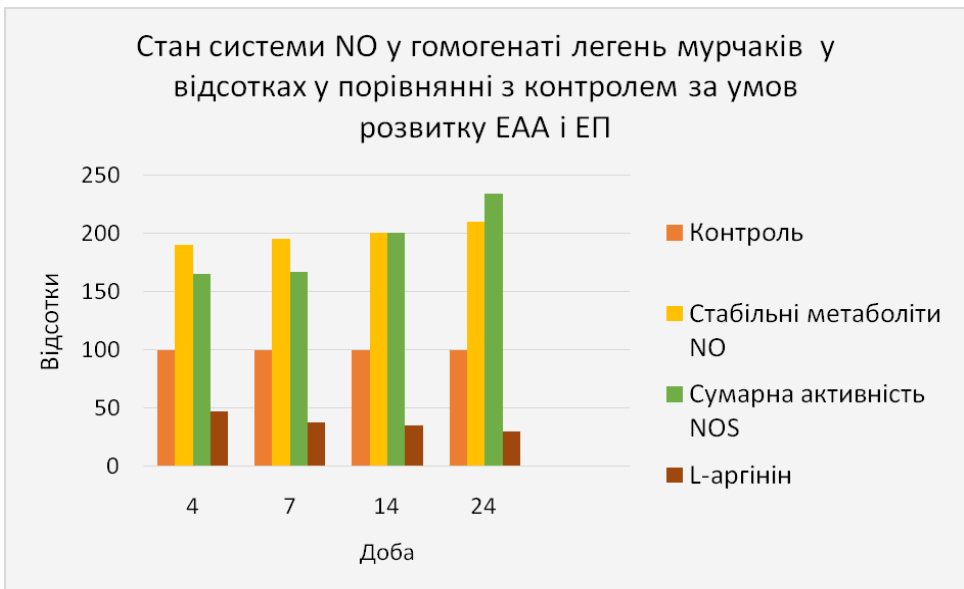


Рис. 1. Стан системи NO у гомогенаті легень мурчаків у % у порівнянні з контролем за умов розвитку ЕАА і ЕП

Висновок:

Дані, отримані при дослідженні, вказують на важливу роль системи оксиду азоту в патогенезі розвитку експериментального пародонтиту та експериментального алергічного альвеоліту. Отримані результати стали основою для з'ясування ролі сигнального шляху NO у розвитку пародонтиту та алергічного альвеоліту механізму його дії. Це дозволить розширити існуючі уявлення про особливості патогенезу даних патологій, а також впроваджувати нові дослідження в клініку для контролю за рівнем метаболітів розвитку захворювання і ефективності лікувальних заходів.

Література/ References:

1. Li Y, Jacox LA, Little SH and Ko CC: Orthodontic tooth movement: The biology and

clinical implications.// Kaohsiung J Med Sci. 34:207–214. 2018. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)

2. Antoun JS, Mei L, Gibbs K and Farella M: Effect of orthodontic treatment on the periodontal tissues. //Periodontol. 74:140–157. 2017. [View Article](#) : [Google Scholar](#)

3. Dhenain T, Côté F and Coman T: Serotonin and orthodontic tooth movement. Biochimie. 161:73–79. 2019. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)

4. Kaneko K, Miyamoto Y, Tsukuura R, Sasa K, Akaike T, Fujii S, Yoshimura K, Nagayama K, Hoshino M, Inoue S, et al: 8-Nitro-cGMP is a promoter of osteoclast differentiation induced by RANKL. Nitric Oxide. 72:46–51. 2018. [View Article](#) : [Google Scholar](#)

5. de Farias JO, de Freitas Lima SM and Rezende TMB: Physiopathology of nitric oxide in the oral environment and its biotechnological potential for new oral treatments: A literature review. Clin Oral Investig. 24:4197–4212. 2020. [View Article](#): [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)

6. Sundar NM, Krishnan V, Krishnaraj S, Hemalatha VT and Alam MN: Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis: A biochemical study. J Clin Diagn Res. 7:1223–1227. 2013. [PubMed/NCBI](#)

7. Воскресенский О. Н. Доклиническое изучение средств профилактики и лечения пародонтита (пародонтопротекторов). Методические рекомендации / О. Н. Воскресенский. – К.: Авиценна, 2002. – 16 с. [*Voskresensky O. N. Preclinical study of means for the prevention and treatment of periodontitis (periodontoprotectors). Methodological recommendations / O. N. Voskresensky. – K.: Avicenna, 2002. – 16 p.*]

8. Орехов О. О. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О. О. Орехов, Ю. А. Кирилов // Архив патологии. – 1985. –N 10.– С.54 – 61. [*Orekhov O. O. Pathomorphology of the lungs and microvasculature of the pulmonary circulation in chronic experimental allergic alveolitis / O. O. Orekhov, Yu. A. Kirilov // Pathology Archives. – 1985. –N 10.– P.54 – 61*]

9. Schmidt H. H. W. Determination of Nitrite and Nitrate in Culture Media. *Acta Biochemica*. 1995. Vol.2. P. 323–327.

10. Сумбаев В. В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В. В. Сумбаев, И. М. Ясинская // Совр. пробл. токсикологии. – 2000. – No 3. – С. 3–7 [*Sumbaev V. V. Effect of DDT on the activity of nitric oxide synthase in the liver, lungs and brain of rats / V. V. Sumbaev, I. M. Yasinskaya // Sovrem. problem toxicology. – 2000. – No. 3. – P. 3–7*]

11. Алейникова Т. Л. Руководство к практическим занятиям по биохимии / Т. Л. Алейникова, Г. В. Рубцова. – М.: Высшая школа. – 1988. – 239 с. [*Aleinikova T. L. Guide to practical lessons in biochemistry / T. L. Aleinikova, G. V. Rubtsova. – M.: Higher school. – 1988. – 239 p.*]

12. Садляк О. В. Оксид азоту: деякі аспекти прояву біохімічних ефектів на органно-системному рівні//Медична та клінічна хімія. 2015. Т17. №4. С.107-108 [*Sadlyak O. V. Nitric oxide: various aspects of the manifestation of biochemical effects on the organ-system level // Medical and clinical chemistry. 2015. T17. No. 4. P. 107-108*]

Внесок авторів/authors' contribution

Автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію, написання та затвердження статті. Автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding: Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Висновок комісії по біоетиці.

Отримано позитивне рішення комісії з біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 9 від 21.12.2020). Дослідження проводилися згідно «Європейська конвенція щодо захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях», 1986 (додаток №2);

«Міжнародні рекомендації (етичний кодекс) щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин», прийняті у 1985 році Радою міжнародних наукових організацій (додаток №3);

Заява про доступність даних

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Подяка /Acknowledgments

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 11.10.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.24-002-007.5.055.2.610

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606751>

М. С. Регеда, В. В. Галій-Луцька

ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОРВИТИНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ ЩОДО КОРЕКЦІЇ ВІДХИЛЕНЬ ПАРАМЕТРІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ СИСТЕМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОМУ СТРЕСІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Authors information

Регеда, М. С. - <http://orcid.org/0000-0003-2810-914X>

Abstract. Regeda M. S., Galiy-Lutska V. V. **DETERMINATION OF THE EFFECTIVENESS OF CORVITIN AND THIOTRIAZOLINE REGARDING THE CORRECTION OF DEVIATIONS IN THE PARAMETERS OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEMS IN EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS AND IMMOBILIZATION STRESS.** *Danylo Halytsky Lviv National Medical University - lvivmedinst@gmail.com.* **The aim of the study** is to determine the effect of corvitin and thiotriazoline on the parameters of prooxidant-antioxidant systems under the conditions of experimental allergic alveolitis (EAA) and immobilization stress (IS). **Materials and Methods.** The study was conducted on 110 male guinea pigs (GP), weighing 180-210 g, which were included in 5 experimental groups (EG): the first — intact GP; the second — GP with EAA; the third — GP with IS; the fourth — GP with EAA and IS; the fifth — GP with EAA and IS, which were administered corvitin intraperitoneally at a dose of 40 mg/kg and thiotriazoline intramuscularly at a dose of 50 mg/kg from the 14th to the 24th day of the study. Removal from the experiment was carried out by the method of decapitation in terms corresponding to the stages of stress (1, 14 and 24 days). The reproduction of EAA was performed according to the method of O.O. Orekhov, Yu.A. Kyrylov, IS - according to the method of P. D. Horizontov, determination of malondialdehyde (MDA) - according to the method of E. N. Korobeynikov, diene conjugates (DC) - according to the method of V. B. Gavrilov, M. I. Myshkorudnaya, superoxide dismutase (SOD) — according to R. Fried, catalase (CT) — B. Holmes, C. Masters, ceruloplasmin (CP) — according to V. G. Kolb, V. S. Kamyshnikov.

Results. A sharp increase in the content of DC and MDA in the homogenate of lung tissue was observed in IS and progressive - in EAA, more pronounced when it was combined with IS, a sudden increase in the activity of SOD and CT in EAA under the conditions of IS with a further decrease in dynamics, while in combined pathology a gradual increase was observed progressive decrease in the activity of SOD, CT and CP. The use of corvitin and thiotriazoline from the 14th to the 24th day made it possible to reduce the level of DC by 29.83% ($p < 0.01$) and MDA by 38.44% ($p < 0.01$) in combination with increase of the activity of SOD by 45.02% ($p < 0.01$), CT by 80.48% ($p < 0.01$) and CP by 50.35% ($p < 0.01$) on the 24th day of the experiment compared to the parameters of EG with the experimental combination of EAA and IS without using prescribed medicines.

Key words: diene conjugates, malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, ceruloplasmin, corvitin, thiotriazoline, allergic alveolitis, immobilization stress

Реферат. Регада М. С., Галій-Луцька В. В. **ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОРВІТИНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ ЩОДО КОРЕКЦІЇ ВІДХИЛЕНЬ ПАРАМЕТРІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ СИСТЕМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОМУ СТРЕСІ.** **Мета роботи** — визначити вплив корвітину та тіотриазоліну на параметри прооксидантно-антиоксидантних систем при експериментальному алергічному альвеоліті (ЕАА) та іммобілізаційному стресі (ІС). **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 110 самців морських свинок (МС), масою 180-210 г, що входили в 5 дослідних груп (ДГ): перша — інтактні МС; друга — МС з ЕАА; третя — МС з ІС; четверта — МС з ЕАА та ІС; п'ята — МС з ЕАА та ІС, яким з 14-ої до 24 доби внутрішньоочеревинне вводили корвітин, дозою 40 мг/кг, та внутрішньом'язово — тіотриазолін, дозою 50 мг/кг. Виведення з експерименту здійснювалось методом декапітації у терміни, відповідні стадіям стресу (1, 14 та 24 доби). Відтворення ЕАА виконувалось за методом О. О. Орехова, Ю. А. Кирилова, ІС — за методикою П. Д. Горизонтова, малонового діальдегіду (МДА) — за методом Е. Н. Коробейникова, дієнових кон'югатів (ДК) — за методом В. Б. Гаврилова, М. І. Мишкорудної, супероксиддисмутази (СОД) — за R. Fried, каталази (КТ) — В. Holmes, С. Masters, церулоплазміну (ЦП) — за В. Г. Колб, В. С. Камишніковим. **Результати.** Спостерігалось різке зростання вмісту ДК та МДА в гомогенаті легеневої тканини при ІС та прогресуюче — при ЕАА, більш виражене при його поєднанні з ІС, раптове підвищення активності СОД та КТ при ЕАА та ІС з подальшим зниженням в динаміці, тоді як при поєднаній патології виявлено поступове прогресуюче зниження активності СОД, КТ та ЦП. Застосування корвітину та тіотриазоліну з 14-ої по 24 добу дозволило отримати зменшення рівня ДК на 29,83% ($p < 0,01$) і МДА на 38,44% ($p < 0,01$) та посилення активності СОД на 45,02% ($p < 0,01$), КТ на 80,48% ($p < 0,01$) та ЦП на 50,35% ($p < 0,01$) в 24 добу експерименту порівняно з параметрами ДГ з експериментальним поєднанням ЕАА та ІС без використання зазначених лікарських засобів.

Ключові слова: дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмін, корвітин, тіотриазолін, алергічні альвеоліти, іммобілізаційний стрес

Вступ

Алергічний альвеоліт — це захворювання, в основі формування якого лежить розвиток імунно-запальних процесів, зокрема — реакцій гіперчутливості III та IV типів за Джеллом та Кумбсом, з переважним ураженням термінальних бронхіол, альвеол та інтерстицію легеневої тканини. Поширеність даної нозології становить приблизно 1,67-2,71 на 100 тисяч осіб і, зростаючи з віком, у осіб старше 65 років досягає значення 11,2 на 100 тисяч населення [1, 55]. Зважаючи на особливості патогенезу як алергічного альвеоліту, так і стресу, варто звернути на деякі спільні властивості, зокрема — гіперпродукцію прозапальних цитокінів та надмірну активацію лейкоцитів, що при ЕАА відіграє роль в процесах елімінації антигенів, стимулювання фагоцитозу та “оксидативного стресу”, зумовленого стимуляцією НАДФН-оксидазної та мієлопероксидазної систем, що стають

джерелом вільних радикалів. Активаторами НАДФН-оксидази є синтезовані у високих концентраціях за умов стресу та запалення ІЛ-1b, ФНП- α , TGF-1b, фактори росту, ангіотензин II, ендотелін-1, тромбін, гістамін, серотонін, брадикінін [2]. Окрім цього, вільні радикали (ВР) утворюються і при β -окисненні жирних кислот, в ланцюгу транспортування електронів внутрішньої мембрани мітохондрій [3, 4], який містить щонайменше 11 сайтів, де вони можуть втрачатись та потрапляти в оточуюче середовище, збагачене киснем [5, 6], ксантиноксидазних, цитохром Р-450-залежних оксигеназних реакцій у мембранах ендоплазматичного ретикулуму, при окисненні гемоглобіну в метгемоглобін, реакцій кисню з Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} та Mn^{2+} [7, 8]. Ферментативна ланка антиоксидантного захисту (АОЗ) включає: супероксиддисмутазу, каталазу, церулоплазмін, глутатіон-пероксидазу, глутатіон-S-трансферазу, глутатіон-редуктазу, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу, в той час як неферментативна — аскорбінову кислоту, токоферол, вітамін А, α -ліпоєву, сечову кислоту, анзерин, карнозин, гомокарнозин [6, 7, 9]. В численних дослідженнях було підтверджено тенденцію саме до пригнічення активності АОЗ при алергійно-запальних патологіях та стресі (10–18) як ізольовано, так і ще більшою мірою — при їх експериментальному поєднанні [19–22].

Активована НАДФ-оксидаза транспортує електрони з НАДФ, забезпечуючи утворення супероксидного аніона у реакції одноелектронного відновлення кисню. СОД, молекулярною масою 33 кДа [5], що була відкрита Джо МакКордом та Ірвіном Фрідовичем у 1969 році [23], каталізує дисмутацію супероксид-аніону, який у високих концентраціях викликає пошкодження клітин, на молекулярний кисень і пероксид водню [4, 6, 23–29]. Існує 3 ізоформи СОД: СОД1 було виявлено в цитозолі, лізосомах, пероксисомах, ядрі та міжмембранному просторі мітохондрій [24, 25]; СОД2, продукований в цитозолі, проникаючи в мітохондріальний матрикс, відіграє роль у знешкодженні супероксид-аніонів, утворюваних внаслідок функціонування дихального ланцюга [24, 27]; СОД3, вперше виявлена Марклундом [25], є позаклітинною ізоформою та виробляється у зоні розташування ендотеліальних та гладком'язових компонентів судинної стінки легеневої тканини [23, 24, 29]. Ця ізоформа має на С-кінці домен зв'язування гепарину, що може приєднуватись і до колагену та фібуліну [24], що дозволяє їй фіксуватись на поверхні клітин і в позаклітинному матриксі, забезпечуючи захист від супероксид-аніону ще до виникнення його ушкоджуючого впливу на клітини. Каталаза, молекулярною масою 220–240 кДа, ген якої локалізований у 11 хромосомі [4], розкладає перекис водню на воду і молекулярний кисень [2–4, 6, 8, 24, 26, 28, 30]. Найбільшу активність даного ферменту відзначено у гепатоцитах, де вона становить до 40% пероксисомних білків [3, 8]. Поряд з зазначеним, перекис водню може розкладатися під дією глутатіонпероксидази та тіоредоксину [26]. Церулоплазмін, трансферин та металотіонеїн протидіють синтезу гідроксильного радикалу з перекису водню у реакціях Фентона, зменшуючи доступність вищезгадуваних металів зі змінною валентністю [4]. Церулоплазмін, кристалічну структуру якого було ідентифіковано у 1997 році, належить до сімейства мультиоксидаз міді [31–35]. Даний фермент, вперше описаний Holmberg і Laurell в 1948 році [31, 36], має молекулярну масу 132 кДа і складається з 1046 амінокислотних залишків, містить в своїй структурі 6 іонів міді та зв'язує приблизно 95% плазмової міді [31, 32, 35, 37]. Понад 90% міді, що транспортується у плазму з гепатоцитів, перебуває у формі секретованого церулоплазміну, роль якого як фероксидази плазми ссавців полягає у окисненні заліза з двовалентного стану до тривалентного, що, в свою чергу, запобігає його участі у реакції Фентона, створюючи умови для подальшого зв'язування з трансферином [31, 33, 35, 38, 39]. Окрім вищезазначеного, існує форма церулоплазміну, зв'язана з глікозилфосфатидилінозитолом, яку було виявлено у лімфоцитах, макрофагах, астроцитах, менінгеальних клітинах, в незначній кількості у клітинах нирок, серця, селезінки, молочної залози, плаценти, жовткового мішка, адипоцитах та клітинах Сертолі [31, 33, 34, 38, 39]. Даний фермент також вважається білком гострої фази запалення [31, 36, 39]. Повідомляється і про аміноксидазну активність церулоплазміну: даний фермент сприяє окисненню норадреналіну і адреналіну до адренохрому, а серотоніну — до 5-гідроксиіндол-3-оцтової кислоти [31, 32, 55].

Загалом, вільні радикали (ВР) – це високореакційноздатні, нестабільні неорганічні

молекули або атоми, що внаслідок втрати неспареного електрона, мають один або декілька неспарених електронів на зовнішній орбіталі, тобто неповну зовнішню валентну оболонку [4, 25, 40]. Для ВР, що можуть з'являтися у великих кількостях в мітохондріях, ендоплазматичному ретикулумі та пероксисомах [25], характерні ушкоджуючі властивості. Так, перекис водню призводить до модифікації цистеїнових тіолів білків для редокс-залежної передачі сигналів [29]. У реакції Фентона, при його взаємодії з металами зі змінною валентністю, найчастіше — з двовалентним залізом, спричиняє до утворення гідроксильних аніонів та зміни валентності металів: так, залізо стає тривалентним [41]. Гідроксильний аніон, що є продуктом взаємодії молекул перекису водню з супероксиданіоном, викликає окиснення білків, функціональні порушення структури протеїнових компонентів рецепторів та їх функцій, зменшує проникність та плинність клітинних мембран, підвищує їх жорсткість, спричиняє появу окисних модифікацій мітохондріальної ДНК через пошкодження нуклеїнових кислот [40]. При недостатньому знешкодженні перекису водню каталазою, відбувається його використання мієлопероксидазою системою для продукції гіпохлоритного аніону, що викликає перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) плазматичних мембран та мембран органел, модифікацію білків антиоксидантних ферментів та пентозофосфатного циклу внаслідок утворення 3-хлортирозину та тирозильних радикалів [2]. До продуктів ПОЛ належать ДК, МДА та шиффові основи. ДК утворюються внаслідок вільнорадикального окиснення арахідонової кислоти з відривом водню в α -положенні та переміщення подвійного зв'язку, тоді як МДА виникає через окисну дегенерацію поліненасичених ліпідів [42].

Численні дослідження свідчать про здатність таких лікарських засобів, як Корвітин [11, 19, 21, 22, 43, 55] та Тіотриазолін [11–13, 15, 44], призводити до зниження вмісту продуктів ПОЛ в тканинах та активації антиоксидантних систем. Відомо, що Корвітин викликає стимулювання глутатионової АОС [45], тоді як Тіотриазолін — супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, зростання рівня відновленого глутатиону, пригнічуючи окисну модифікацію ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, знижуючи утворення маленового діальдегіду, карбонілових білків, нітротирозину, 8-гідроксигуаніну [46, 47]. Також даний лікарський засіб конкурує з супероксидрадикалом за сульфгідрильні групи метіоніну та цистеїну, протидіє появі сульфоксидів та сульфонових груп [47]. Тіотриазолін зменшує утворення активних форм кисню в ксантиноксидазних реакціях та при функціонуванні ланцюга електронного транспорту внутрішньої мембрани мітохондрій. Тому виникає інтерес стосовно вивчення впливу поєднання вищевказаних препаратів на зміни активності АОС та концентрації продуктів ПОЛ у тканинах при захворюваннях, в основі патогенезу яких лежить алергія та запалення, а також при стресі.

Мета роботи — встановити характер зрушень показників стану прооксидантно-антиоксидантних систем, а саме: ДК, МДА, СОД, КТ, ЦП у гомогенаті легеневої тканини МС при ЕАА, ІС та їх поєднанні, оцінити можливість корекції значень вказаних параметрів шляхом використання корвітину та тіотриазоліну.

Матеріали та методи дослідженнями

Вивчення особливостей відхилень показників прооксидантно-антиоксидантних систем було виконано на 110 самцях морських свинок, масою 180–210 г, яких було включено у 5 дослідних груп: у першу входило 10 інтактних тварин; друга дослідна група, у якій здійснювалась експериментальна постановка алергічного альвеоліту, містила 30 морських свинок, включаючи в себе 3 підгрупи по 10 особин, при чому піддослідних тварин першої підгрупи було виведено з експерименту через 1 добу, другої — на 14 добу, а третьої — на 24; третя група, у якій проводилось моделювання іммобілізаційного стресу, налічувала 30 морських свинок, розподілених на три підгрупи по 10 тварин, що як і відповідні підгрупи другої групи, було виведено з експерименту у вищезазначені терміни; четверта дослідна група з експериментальним відтворенням алергічного альвеоліту в умовах іммобілізаційного стресу, чисельністю 30 тварин, складалася з 3 підгруп по 10 морських свинок, виведення кожної з яких з експерименту відбувалось у відповідні раніше вказані доби; п'ята дослідна група — 10 тварин з експериментальним поєднанням алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу і десятиденним застосуванням тіотриазоліну виробництва ПАТ “Галичфарм”) в дозі 50 мг/кг внутрішньом'язово та

корвітину (виробництво “Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу”) у дозуванні 40 мг/кг внутрішньоочередово 1 раз на добу з 14 до 24 доби дослідження. Виведення з експерименту проводилось у терміни, що відповідають стадіям розвитку стресу: 1 доба — стадія тривоги (1-4 доби), 14 доба — стадія резистентності (5-14 доби) та 24 доба — стадія виснаження (триває від 15 доби), з використанням методу декапітації після попереднього введення налбуфіну гідрохлориду (виробництво ТОВ “Юрія-фарм”, Україна) у дозуванні 182 мг/кг внутрішньоочередово. Поводження з тваринами під час проведення досліджень відповідало нормам Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження”. Моделювання алергічного альвеоліту здійснювалось за методом О. О. Орехова, Ю. А. Кирилова [48], який полягає в попередній імунізації повним адьювантом Фрейнда — його введення у дозі 0,2 мл в задню лапку, внутрішньом’язово, з наступним використанням 0,2 мл 1% розчину бацили Кальмета-Жерена (БЦЖ) у вигляді внутрішньовенного введення (в хвостову вену) на 14 та 24 доби у підгрупах ще не виведених з експерименту тварин. Для відтворення іммобілізаційного стресу було застосовано метод П. Д. Горизонтова [49], що ґрунтувався на тригодинній іммобілізації морських свинок на операційному столику на спині з фіксацією за кінцівки. З метою визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) в гомогенаті легеневої тканини було використано метод Е. Н. Коробейникова [50], дієнових кон’югатів (ДК) — метод В. Б. Гаврилова, М. І. Мишкорудної [51], активності супероксиддисмутази (СОД) — метод R. Fried [52], каталази (КТ) — В. Holmes, С. Masters [53], церулоплазміну (ЦП) — В. Г. Колб, В. С. Камишніковим [54].

Результати та їх обговорення

При експериментальній постановці ЕАА в гомогенаті легеневої тканини виявлено ознаки прогресування перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Спостерігалось збільшення концентрації ДК: через 1 добу від початку дослідження — на 21,6% ($p < 0.01$), на 14 добу — на 32% ($p < 0.01$), а на 24 добу — на 56,8% ($p < 0.01$) відносно значення групи інтактних тварин (ГІТ). Помічено підвищення вмісту МДА через 1 добу — на 15,17% ($p < 0.01$), на 14 добу — на 27,49% ($p < 0.01$), а на 24 добу — на 60,19% ($p < 0.01$) порівняно з показником ГІТ. Водночас, відзначалось послаблення активності ферментів антиоксидантних систем (АОС), при чому через добу відбувалось компенсаторне короточасне незначне її посилення. Так, активність СОД через 1 добу від початку відтворення ЕАА зросла на 5,49% ($p < 0.01$), в подальшому знижуючись на 19,2% ($p < 0.01$) в 14 добу і на 27,51% ($p < 0.01$) на 24 добу відповідно в порівнянні з ГІТ, тоді як активність КТ через 1 добу підвищилась на 7,91% ($p < 0.01$), на 14 добу — зменшилась на 25% ($p < 0.01$), а на 24 добу — на 48,29% ($p < 0.01$) відносно значення ГІТ. Поряд з вказаним, концентрація ЦП через 1 добу дослідження суттєвих змін не зазнала ($p > 0.1$), однак вже на 14 добу було зафіксовано її зниження на 25,68% ($p < 0.01$), а в 24 добу — на 30,35% ($p < 0.01$) порівняно з ГІТ. Тобто, в даному випадку слід звернути увагу на схильність до прогресуючого утворення вільних радикалів внаслідок стимулювання ПОЛ, що проявлялось збільшенням рівня ДК і МДА у гомогенаті легеневої тканини, та спадання активності АОС в динаміці у вигляді зменшення СОД, КТ і ЦП з короткотривалим компенсаторним посиленням активності через 1 добу від початку постановки ЕАА (табл. 1, рис. 1).

Варто звернути увагу на те, що у групі тварин, де було експериментально відтворено ЕАА, у гомогенаті легеневої тканини помічено збільшення вмісту ДК на 8, 55% ($p < 0.01$) і МДА — на 10,7% ($p < 0.01$) та спадання активності СОД на 23,4% ($p < 0.01$), КТ — на 30,5% ($p < 0.01$) і ЦП — на 26,54% ($p < 0.01$) у 14 добу експерименту відносно відповідних показників через добу від його початку, тоді як на 24 добу було виявлено зростання концентрації ДК — на 18,79% ($p < 0.01$) і МДА — на 25,65% ($p < 0.01$) та зменшенням рівня СОД на 10,28% ($p < 0.01$), КТ — на 31,05% ($p < 0.01$) і ЦП — на 6,28% ($p < 0.05$) порівняно з аналогічними показниками на 14 добу дослідження.

Під час моделювання ІС спостерігалось раптове підвищення концентрації продуктів ПОЛ — ДК та МДА, і прогресуюче послаблення активності АОС зі спаданням СОД, КТ і ЦП. Зокрема, вміст ДК через 1 добу від початку виконання дослідження зріс на 58,4% ($p < 0.01$), в 14 добу — на 46,4% ($p < 0.01$), а в 24 — на 47,2% ($p < 0.01$) в порівнянні з ГІТ.

Таблиця 1 - Відхилення параметрів прооксидантно-антиоксидантних систем гомогенату легеневої тканини самців морських свинок при експериментальному моделюванні алергічного альвеоліту

Група	ДК, нмоль/г	МДА, нмоль/г	СОД, м.о./г	КТ, м.о./г	ЦП, мг/л
Контрольна група (інтактні тварини) (n=10)	12,5±0,4	21,1±0,8	127,6±3,8	46,8±2,5	25,7±0,73
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 1 доба (n=10)	15,2±0,4 *	24,3±0,7*	134,6±0,4*	50,5±0,7*	26,0±0,73#
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 14 доба (n=10)	16,5±0,4*	26,9±0,6*	103,1±0,3*	35,1±0,6*	19,1±1,1*
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 24 доба (n=10)	19,6±0,3*	33,8±0,5*	92,5±0,7*	24,2±0,5*	17,9±0,8*

* - $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин;

- $p > 0,1$ порівняно з показником групи інтактних тварин

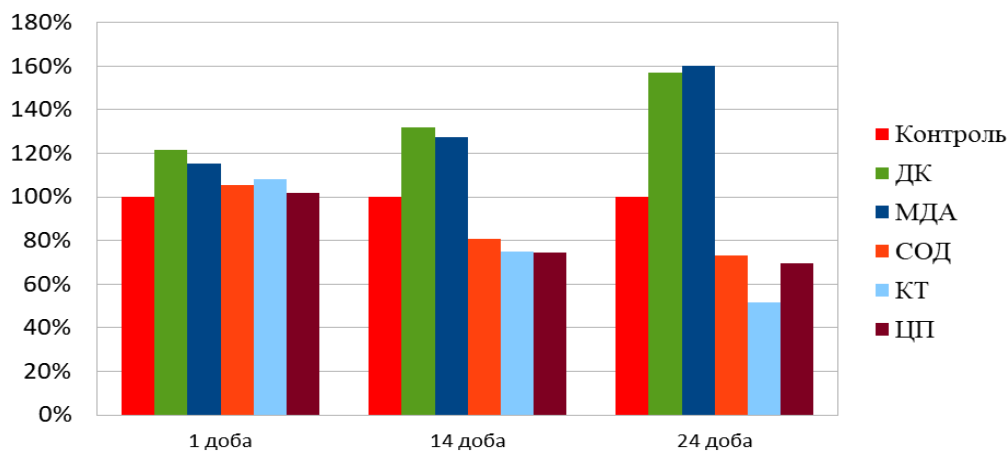


Рис. 1. Зміни показників прооксидантно-антиоксидантних систем гомогенату легеневої тканини самців морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту (% від контролю)

Рівень МДА через 1 добу збільшився на 54,5% ($p < 0.01$), на 14 добу — на 43,13% ($p < 0.01$), а в 24 — на 36,97% ($p < 0.01$). Через 1 добу від початку відтворення ІС відзначено нетривале компенсаторне збільшення активності СОД на 6,43% ($p < 0.01$), КТ — на 9,4% ($p < 0.01$), а ЦП — на 13,23% ($p < 0.01$) порівняно з ГІТ, що супроводжувалось подальшим спаданням в динаміці проведення експерименту активності вищевказаних ферментів АОС: в 14 добу — СОД на 20,69% ($p < 0.01$), КТ — на 27,35% ($p < 0.01$), ЦП — на 29,18% ($p < 0.01$) відносно ГІТ, тоді як у 24 добу очевидним було ще більш виражене зниження СОД — на 26,8% ($p < 0.01$), КТ — на 45,3% ($p < 0.01$), а ЦП — на 29,96% ($p < 0.01$) в порівнянні з ГІТ (табл. 2, рис. 2).

При моделюванні іммобілізаційного стресу на 14 добу дослідження було зафіксовано після раптового підвищення — спадання концентрації ДК на 7,58% ($p < 0.01$) і МДА — на 7,36% ($p < 0.01$), а також зниження СОД на 25,48% ($p < 0.01$), КТ — на 33,59% ($p < 0.01$) і ЦП — на 37,46% ($p < 0.01$) відносно відповідних значень параметрів, що визначались через добу від початку експерименту. Поряд з зазначеним, на 24 добу дослідження вміст ДК — без достовірних змін ($p > 0.1$), для МДА ж знову було властиве незначне зниження на 4,31% ($p < 0.01$), що супроводжувалось зниженням активності СОД — на 7,71% ($p < 0.01$) і КТ — на 24,71% ($p < 0.01$) порівняно з аналогічними показниками, виявленими в даній дослідній групі

на 14 добу.

Таблиця 2. Зміни показників прооксидантно-антиоксидантних систем гомогенату легеневої тканини самців морських свинок при постановці іммобілізаційного стресу

Група	ДК, нмоль/г	МДА, нмоль/г	СОД, м.о./г	КТ, м.о./г	ЦП, мг/л
Контрольна група (інтактні тварини) (n=10)	12,5±0,4	21,1±0,8	127,6±3,8	46,8±2,5	25,7±0,73
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 1 доба (n=10)	19,8±0,3*	32,6±0,5*	135,8±0,4*	51,2±0,7*	29,1±0,8*
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 14 доба (n=10)	18,3±0,5*	30,2±0,5*	101,2±0,3*	34,0±0,6*	18,2±1,1*
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 24 доба (n=10)	18,4±0,5*	28,9±0,6*	93,4±0,7*	25,6±0,5*	18,0±1,1*

* - $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин;

- $p > 0,1$ порівняно з показником групи інтактних тварин

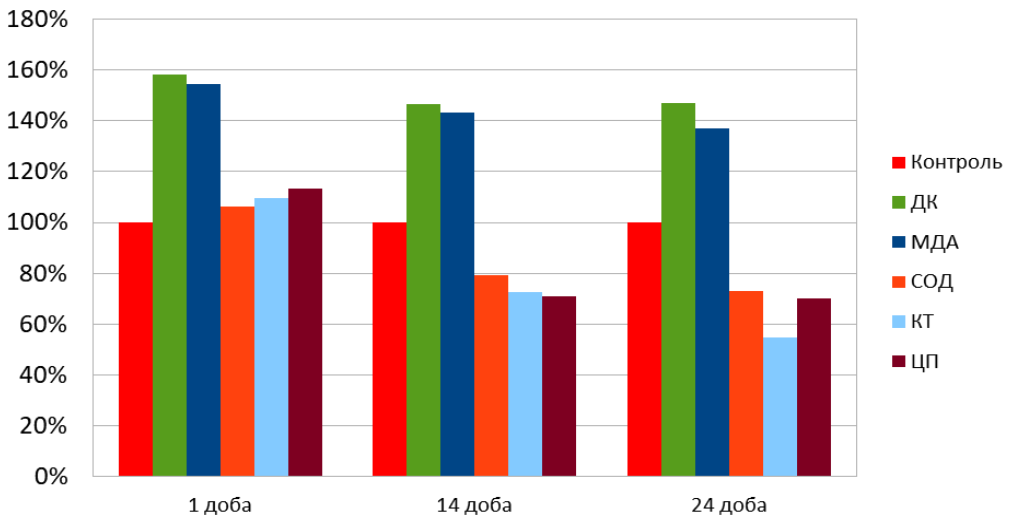


Рис. 2. Зрушення параметрів прооксидантно-антиоксидантних систем гомогенату легеневої тканини самців морських свинок в динаміці розвитку іммобілізаційного стресу (% від контролю)

За умов постановки ЕАА в поєднанні з ІС помічено зміни досліджуваних параметрів, подібні до таких, як при моделюванні ізольованого ЕАА, проте більш різко виражені, що, очевидно, пов'язано з впливом ІС. Зокрема, виявлено збільшення вмісту ДК через 1 добу від початку проведення дослідження — на 64,8% ($p < 0,01$), у 14 добу — на 80% ($p < 0,01$), а в 24 — на 90,4% ($p < 0,01$) відносно ГПТ. Також визначалось підвищення концентрації МДА через 1 добу — на 68,72% ($p < 0,01$), у 14-ту — на 74,88% ($p < 0,01$), тоді як на 24-ту — на 88,63% ($p < 0,01$) порівняно з ГПТ. Відзначено зменшення рівня СОД через 1 добу — на 27,82% ($p < 0,01$), в 14 добу — на 34,8% ($p < 0,01$), а в 24-ту — на 44,12% ($p < 0,01$) відносно ГПТ, в той час як активність КТ знизилась на 48,5% ($p < 0,01$) через 1 добу, на 52,14% ($p < 0,01$) — в 14 добу, а на 55,13% ($p < 0,01$) в порівнянні з ГПТ — в 24 добу. Також спостерігалось спадання рівня ЦП на 31,52% ($p < 0,01$) через 1 добу, на 40,86% ($p < 0,01$) — у 14 добу і на 44,36% ($p < 0,01$) — у 24 добу дослідження порівняно зі значеннями відповідних показників ГПТ (табл. 3, рис.3).

Таблиця 3. Зрушення параметрів прооксидантно-антиоксидантних систем гомогенату легеневої тканини самців морських свинок за умов експериментального поєднання алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу

Група	ДК, нмоль/г	МДА, нмоль/г	СОД, м.о./г	КТ, м.о./г	ЦП, мг/л
Контрольна група (інтактні тварини) (n=10)	12,5±0,4	21,1±0,8	127,6±3,8	46,8±2,5	25,7±0,73
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 1 доба (n=10)	20,6±0,3*	35,6±0,5*	92,1±0,7*	24,1±0,5*	17,6±1,1*
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 14 доба (n=10)	22,5±0,2*	36,9±0,4*	83,2±0,6*	22,4±0,4*	15,2±1,0*
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 24 доба (n=10)	23,8±0,2*	39,8±0,3*	71,3±0,5*	21,0±0,3*	14,3±0,9*

* - $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин;

- $p > 0,1$ порівняно з показником групи інтактних тварин

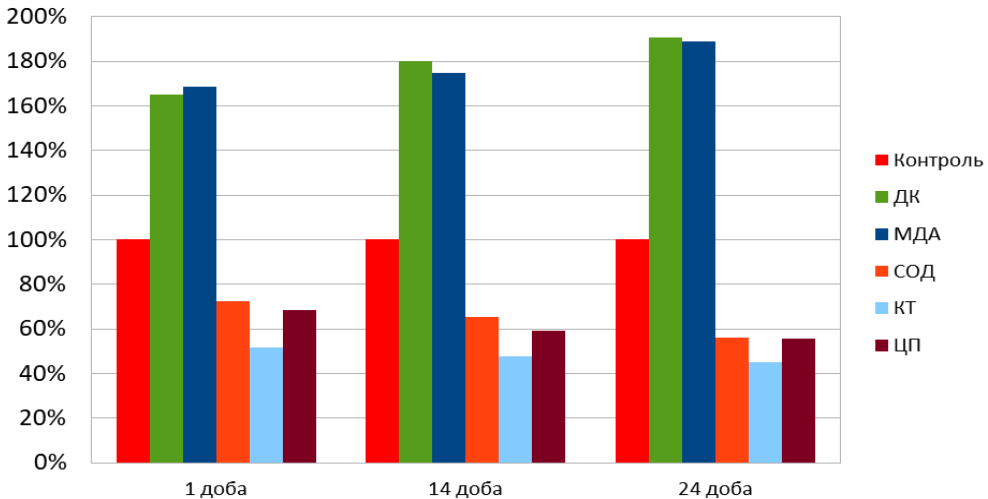


Рис. 3. Відхилення показників прооксидантно-антиоксидантних систем гомогенату легеневої тканини самців морських свинок при експериментальному моделюванні алергічного альвеоліту в умовах іммобілізаційного стресу (% від контролю)

В дослідній групі з експериментально поєднаною ЕАА і ІС на 14 добу експерименту спостерігалось підвищення концентрації ДК — на 9,22% ($p < 0,01$) і МДА — на 3,65% ($p < 0,01$), що супроводжувалось послабленням активності СОД на 9,66% ($p < 0,01$), КТ — на 7,05% ($p < 0,01$) і ЦП — на 13,64% ($p < 0,01$) в порівнянні з показниками, встановленими через добу від початку дослідження. Водночас, на 24 добу відзначено подальше збільшення вмісту ДК на 5,78% ($p < 0,01$) і МДА — на 7,86% ($p < 0,01$) і спадання рівня СОД на 14,3% ($p < 0,01$), КТ — на 6,25% ($p < 0,01$) і ЦП — на 5,92% ($p < 0,01$) відносно значень відповідних параметрів 14 доби.

У групі морських свинок, де на тлі експериментального відтворення алергічного альвеоліту в умовах іммобілізаційного стресу здійснювалось внутрішньоочеревинне введення корвітину (виробництво “Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу”) у дозі 40 мг/кг в поєднанні з внутрішньом’язовим застосуванням тіотриазоліну (виробництво ПАТ “Галичфарм”) у дозі 50 мг/кг з 14-ої по 24-ту доби, на 24 добу від початку проведення дослідження було виявлено ознаки посилення активності АОС у вигляді зростання рівня СОД на 45,02% ($p < 0,01$), КТ — на 80,48% ($p < 0,01$) та ЦП — на 50,35% ($p < 0,01$) порівняно зі

значеннями відповідних параметрів групи морських свинок, де було виконано експериментальне моделювання ЕАА в комбінації з ІС без введення жодних лікарських засобів. Закономірно, спостерігалось зниження концентрації продуктів ПОЛ: ДК — на 29,83% ($p < 0.01$) та МДА — на 38,44% ($p < 0.01$) відносно показників групи тварин з вищевказаною поєднаним ІС та ЕАА, де не відбувалось експериментального застосування будь-яких медичних препаратів. Це свідчить про наявність коригуючих властивостей даного поєднання препаратів щодо стану активності АОС у вигляді її стимулювання, що проявлялось збільшенням рівня СОД, КТ та ЦП, а також щодо пригнічення ПОЛ, на що вказує зниження вмісту ДК та МДА у гомогенаті легеневої тканини.

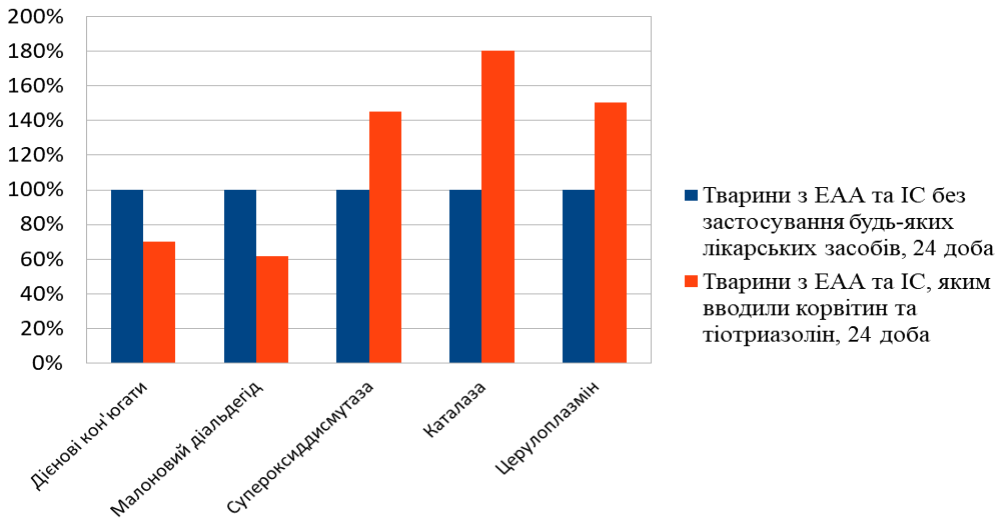


Рис. 4. Зміни показників прооксидантно-антиоксидантних систем легеневої тканини самців морських свинок при експериментальному відтворенні алергічного альвеоліту в поєднанні з іммобілізаційним стресом на 24 добу дослідження без будь-яких фармакологічних втручань та за умов введення корвітину і тіотриазоліну (в % відносно значень відповідних показників групи тварин з експериментальним алергічним альвеолітом та іммобілізаційним стресом, яким не здійснювалось введення жодних лікарських засобів)

Висновки:

1. При ЕАА, ІС та їх комбінації у гомогенаті легеневої тканини відзначено підвищення вмісту продуктів ПОЛ, таких як ДК та МДА, та пригнічення активності АОС, продемонстроване зменшенням активності СОД, КТ та ЦП відносно інтактної групи тварин.

2. Вищевказані зрушення виникали раптово під час постановки ІС та набували прогресуючого характеру за умов ізолюваного ЕАА та його комбінації з ІС, будучи більш вираженими у випадку експериментально поєднаних моделей.

3. При моделюванні ізолюваних ЕАА та ІС спостерігалось компенсаторне зростання активності ферментів АОС, а саме: СОД, КТ та ЦП — через 1 добу від початку проведення експерименту проти контролю.

4. Виявлено коригуючий ефект комбінованого застосування корвітину та тіотриазоліну щодо параметрів АОС у вигляді збільшення активності СОД, КТ та ЦП, та стосовно забезпечення зниження вмісту продуктів ПОЛ, таких як ДК та МДА, у тканинах при ЕАА та ІС.

Перспективи подальших досліджень

Викликає зацікавлення можливість вивчення змін активності інших компонентів АОС та вмісту інших продуктів ПОЛ при ЕАА та ІС, а також при численних нозологіях алергічно-запального генезу ізолювано та в поєднанні зі стресом та визначення ефективності комбінації корвітину та тіотриазоліну стосовно здатності до коригування різних параметрів прооксидантно-антиоксидантних систем.

Література:

1. Leone PM, Richeldi L. Current Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020;83(2):122–31. <https://e-trd.org/journal/view.php?doi=10.4046/trd.2020.0012>
2. Гавриленко ТІ, Рижкова НО, Пархоменко ОМ, Довгань ОВ, Довгань НВ, Пасічниченко ОМ та ін. Сучасні погляди на роль нейтрофілів в імунній відповіді. *Фізіологічний журнал*. 2021;67(3):75–86.
3. Panahi Y, Yekta R, Dehghan G, Rashtbari S, Jafari NJ, Moosavi-Movahedi AA. Activation of catalase via co-administration of aspirin and pioglitazone: Experimental and MLSD simulation approaches. *Biochimie*. 2019;156:100–8. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300908418302864>
4. Nandi A, Yan L-J, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:1–19. <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/9613090/>
5. Wright GSA, Antonyuk S V., Hasnain SS. The biophysics of superoxide dismutase-1 and amyotrophic lateral sclerosis. *Q Rev Biophys*. 2019;52:1–39. https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S003358351900012X/type/journal_article
6. Galasso M, Gambino S, Romanelli MG, Donadelli M, Scupoli MT. Browsing the oldest antioxidant enzyme: catalase and its multiple regulation in cancer. *Free Radic Biol Med*. 2021;172:264–72. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584921003750>
7. Korzhov VI, Zhadan VM, Polianska MO, Opimakh SG, Ignatieva VI. Oxidant and Antioxidant Systems of the Blood in Experimental Pulmonary Emphysema. *Asthma and allergy*. 2022;(4):38–44. <https://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/22/pdf22-4/38.pdf>
8. Hwang I, Uddin MJ, Pak ES, Kang H, Jin E-J, Jo S, et al. The impaired redox balance in peroxisomes of catalase knockout mice accelerates nonalcoholic fatty liver disease through endoplasmic reticulum stress. *Free Radic Biol Med*. 2020;148:22–32. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584919306604>
9. Gayashani Sandamali WM, Kwon H, Lim C, Yang H, Lee J. The possible role of catalase in innate immunity and diminution of cellular oxidative stress: Insights into its molecular characteristics, antioxidant activity, DNA protection, and transcriptional regulation in response to immune stimuli in yellowtail clo. *Fish Shellfish Immunol*. 2021;113:106–17. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050464821000875>
10. Семенців НГ. Зрушення функціонального стану окремих показників антиоксидантної та прооксидантної систем в печінковій тканині тварин на фоні розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2014;2(2):36–40.
11. Пороховська НВ. Порівняння антиоксидантних властивостей тіотриазоліну і корвітину при гострому імунотоксичному процесі в експерименті. *Медицина транспорту України*. 2015;1:41–5.
12. Пасічник МА. Порушення процесів вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту в печінці при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція тіотриазоліном. *Вісник наукових досліджень*. 2015;1:112–3.
13. Пасічник МА. Особливості зрушень прооксидантно-антиоксидантних процесів у легенях за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотриазоліном. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2015;1(4):137–40.
14. Ковальська М. Є. Стан прооксидантної та антиоксидантної систем в тимусі морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту. *Альманах науки*. 2017;7:56–8.
15. Байда МЛ. Особливості процесів ліпероксидації та стану антиоксидантного захисту у легенях морських свинок в різні періоди формування експериментального алергічного альвеоліту та корекція цих порушень тіотриазоліном. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2018;18(1):153–6.
16. Байда МЛ. Зміни вмісту маркерів прооксидантної системи та антиоксидантного захисту в бронхах морських свинок в різні періоди розвитку

експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотриазоліном. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(2):8–11. <https://en.jmbs.com.ua/archive/3/2/8>

17. Famitafreshi H, Karimian M. Modulation of catalase, copper and zinc in the hippocampus and the prefrontal cortex in social isolation-induced depression in male rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2019;79(2):184–92. <https://ane.pl/index.php/ane/article/view/2176>

18. Матолінець ОМ. Стан про-та антиоксидантної систем у паратрахеальних лімфатичних вузлах у тварин за умов експериментального алергічного альвеоліту. Медична гідрологія та реабілітація. 2013;11(3):84–7.

19. Регеда МС, Ковальська МС. Функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем у легенях при експериментальному алергічному альвеоліті за умов іммобілізаційного стресу і корекція його порушень корвітином. Медична та клінічна хімія. 2018;20(1):81–5. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/8770>

20. Регеда МС, Ковальська МС. Значення окремих показників прооксидантної системи в надниркових залозах тварин на етапах розвитку експериментального алергічного альвеоліту в умовах стресу та їх корекція. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;(2):86–9.

21. Регеда МС, Ковальська МС. Вплив корвітину на показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантну систему в легенях у динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту в умовах стресу. Вісник наукових досліджень. 2018;(1):118–22.

22. Ковальська МС, Жуковський ВС, Байда МЛ. Зміни окремих показників прооксидантної та антиоксидантної систем в тимусі тварин при експериментальному алергічному альвеоліті в умовах стресу та їх корекція. Світ медицини та біології. 2019;3(69):191–3. <https://womab.com.ua/en/smb-2019-03/8060>

23. Trist BG, Hilton JB, Hare DJ, Crouch PJ, Double KL. Superoxide Dismutase 1 in Health and Disease: How a Frontline Antioxidant Becomes Neurotoxic. *Angew Chemie Int Ed*. 2021; 60(17):9215–46. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202000451>

24. Yan Z, Spaulding HR. Extracellular superoxide dismutase, a molecular transducer of health benefits of exercise. *Redox Biol*. 2020; 32:1–10. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213231720303190>

25. Altobelli GG, Van Noorden S, Balato A, Cimini V. Copper/Zinc Superoxide Dismutase in Human Skin: Current Knowledge. *Front Med*. 2020;7:1–8. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.00183/full>

26. Rosa AC, Corsi D, Cavi N, Bruni N, Dosio F. Superoxide Dismutase Administration: A Review of Proposed Human Uses. *Molecules*. 2021;26(7):1–40. <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/7/1844>

27. Їсискальська М, Оidakowska М, Marek G, Milnerowicz H. Changes in the Activity and Concentration of Superoxide Dismutase Isoenzymes (Cu/Zn SOD, MnSOD) in the Blood of Healthy Subjects and Patients with Acute Pancreatitis. *Antioxidants*. 2020; 9(10):1–16. <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/10/948>

28. Nguyen-Powanda P, Robaire B. Aging and oxidative stress alter DNA repair mechanisms in male germ cells of superoxide dismutase-1 null mice. *Biol Reprod*. 2021; 105(4):944–57. <https://academic.oup.com/biolreprod/article/105/4/944/6294497>

29. Mathias M, Taylor J, Mendralla E, Perez M. Neonatal Extracellular Superoxide Dismutase Knockout Mice Increase Total Superoxide Dismutase Activity and VEGF Expression after Chronic Hyperoxia. *Antioxidants*. 2021; 10(8):1–13. <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/8/1236>

30. Li Y, Zhao X, Zhang L, Zhan X, Liu Z, Zhuo Y, et al. Effects of a Diet Supplemented with Exogenous Catalase from *Penicillium notatum* on Intestinal Development and Microbiota in Weaned Piglets. *Microorganisms*. 2020; 8(3):1–17. <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/3/391>

31. Liu Z, Wang M, Zhang C, Zhou S, Ji G. Molecular Functions of Ceruloplasmin in Metabolic Disease Pathology. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2022; 15:695–711. <https://www.dovepress.com/molecular-functions-of-ceruloplasmin-in-metabolic-disease-pathology-peer-reviewed-fulltext-article-DMSO>

32. Mukhopadhyay BP. Insights from molecular dynamics simulation of human ceruloplasmin (ferroxidase enzyme) binding with biogenic monoamines. *Bioinformation*. 2019; 15(10):750–9. <https://www.bioinformation.net/015/97320630015750.htm>
33. Shang Y, Luo M, Yao F, Wang S, Yuan Z, Yang Y. Ceruloplasmin suppresses ferroptosis by regulating iron homeostasis in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Signal*. 2020; 72:109633. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0898656820301108>
34. Lopez MJ, Royer A, Shah NJ. Biochemistry, Ceruloplasmin. *StatPearls*. 2023;1–12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17712859>
35. Tian L, Tan Y, Chen D, Lv M, Tan S, Soares JC, et al. Reduced serum TNF alpha level in chronic schizophrenia patients with or without tardive dyskinesia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2014; 54:259–64. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584614001316>
36. Li Z-D, Li H, Kang S, Cui Y-G, Zheng H, Wang P, et al. The divergent effects of astrocyte ceruloplasmin on learning and memory function in young and old mice. *Cell Death Dis*. 2022; 13(11):1–16. <https://www.nature.com/articles/s41419-022-05459-4>
37. Arenas de Larriva AP, Limia-Piñeres L, Alcalá-Díaz JF, Alonso A, Lypez-Miranda J, Delgado-Lista J. Ceruloplasmin and Coronary Heart Disease—A Systematic Review. *Nutrients*. 2020; 12(10):1–15. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/3219>
38. Ryan F, Zarruk JG, Цзяlein L, David S. Ceruloplasmin Plays a Neuroprotective Role in Cerebral Ischemia. *Front Neurosci*. 2019; 12:1–15. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2018.00988/full>
39. Chen F, Han B, Meng Y, Han Y, Liu B, Zhang B, et al. Ceruloplasmin correlates with immune infiltration and serves as a prognostic biomarker in breast cancer. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(16):20438–67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34413268>
40. Balendra V, Singh SK. Therapeutic potential of astaxanthin and superoxide dismutase in Alzheimer's disease. *Open Biol*. 2021; 11(6):1–11. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsob.210013>
41. Chakravarty D, Bihani SC, Banerjee M, Ballal A. Novel molecular insights into the anti-oxidative stress response and structure–function of a salt-inducible cyanobacterial Mn-catalase. *Plant Cell Environ*. 2019;42(8):2508–21. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pce.13563>
42. Дроник ІС. Антиоксидантна система у хворих на артеріальну гіпертензію при фізичному навантаженні [дисертація]. Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; 2020. 212 с.
43. Регада МС, Ковальська МС. Значення окремих показників прооксидантної системи в наднирникових залозах тварин на етапах розвитку експериментального алергічного альвеоліту в умовах стресу та їх корекція. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018;2:86–9. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/8916>
44. Колішецька МА. Значення процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту в бронхах морських свинок у патогенезі експериментальної бронхіальної астми та експериментальної виразкової хвороби шлунка та їх фармакологічна корекція. *Медична та клінічна хімія*. 2021;23(1):63–7.
45. Koptev MM, Bilash SM, Pronina OM, Sydorenko AH, Kokovska O V., Pirog-Zakaznikova A V., et al. MODERN VIEWS ON THE CORRECTION OF MALADAPTIVE STRESS REACTIONS BY FLAVONOID GLYCOSIDES PRESCRIPTION. *Bull Probl Biol Med*. 2021;3(1):57–61. [https://vpbm.com.ua/en/issue-3-\(161\).-2021/14858](https://vpbm.com.ua/en/issue-3-(161).-2021/14858)
46. Беленічев ІФ, Візір ВА, Мамчур ВЙ, Курята ОВ. Місце тіотриазоліну в галереї сучасних метаболітотропних лікарських засобів. *Запорізький медичний журнал*. 2019;21(1(112)):118–28.
47. Кривенко ВІ, Колесник, М. Ю. Беленічев, І. Ф. Кучеренко ЛІ, Мазур ІА, Ядловський, О. Є. Павлов СВ. Тіотриазолін у підвищенні ефективності і безпеки комплексного лікування Covid-19. *Новини медицини та фармації*. 2022;2(779):6–10.
48. Орехов ОО, Кирилов ЮА. Патоморфологія легких і мікроциркуляторного русла малого круга кровообігу при хронічному експериментальному алергічному

альвеолите. Архив патологии. 1985;10:54–61.

49. Горизонтов ПД, Белоусова ОИ, Федотова МИ. Стресс и система крови. Медицина; 1983. 239 с.

50. Коробейникова ЭН. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лабораторное дело. 1989;7:8–10.

51. Гаврилов ВБ, Мишкорудная МИ. Лабораторна діагностика ішемічної хвороби серця. Київ: Здоров'я; 1989. Спектрофотометричне визначення вмісту гідропериксидів ліпидів в плазмі; с. 170–1.

52. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of super oxyde dismutase. Biochimie. 1975;57(5):657–60.

53. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. FEBS Lett. 1970;11(1):45–8.

54. Колб ВГ, Камышников ВС. Справочник по клинической химии. 1982. Определение активности церулоплазмينا в крови; с. 290–1.

55. Екзогенний алергічний альвеоліт. Монографія. Видання третє, доп. та пер. Регада М.С., Регада-Фурдичко М.М., Гайдучок І.Г., Фурдичко Л.О., Регада С.М., Пиндус В.Б., Семенців Н.Г., Львів, 2022.–238 с.

Внесок авторів/authors' contribution

Автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію, написання та затвердження статті. Автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding: Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Висновок комісії по біоетиці.

Отримано позитивне рішення комісії з біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 9 від 21.12.2020). Дослідження проводилися згідно «Європейська конвенція щодо захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях», 1986 (додаток №2);

«Міжнародні рекомендації (етичний кодекс) щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин», прийняті у 1985 році Радою міжнародних наукових організацій (додаток №3);

Заява про доступність даних.

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Подяка /Acknowledgments

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів.

Конфлікт інтересів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 09.10.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

*O. I. Tiron***ВПЛИВ СЕМИДЕННОГО ВВЕДЕННЯ 0,9 % ФІЗІОЛОГІЧНОГО РОЗЧИНУ NaCl НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ**

Одеський національний медичний університет

Author's Information

Тірон О. І.

ORCID: 0000-0003-4444-5442

Summary. Tiron O. I. **THE INFLUENCE OF NaCl 0.9% PHYSIOLOGICAL SOLUTION SEVEN-DAY ADMINISTRATION ON RATS' THYROID GLAND MORPHOLOGICAL STATE.** - *Odessa National Medical University; e-mail: chekina.o@ukr.net*. The urgency of the burn injury problem is determined by frequent thermal injuries of different age's patients, the complexity and duration of treatment, long-term disability and relatively high mortality. We were interested in the changes that occur during a thermal burn in the thyroid gland, since it plays one of the leading roles in the endocrine regulation of most body functions. When investigating the issue of pharmacological correction of thermal damage to the thyroid gland, we proceed from the classical fundamental concept regarding its pathogenetic validity. Since hypohydration together with massive both protein and microelements loss is one of the leading clinical manifestations of thermal injury, we tried to eliminate damage to the parenchyma and cellular composition of the thyroid gland by introducing 0.9% physiological NaCl solution. The aim of the work is to study the effect of a 0.9% physiological NaCl solution 7-day administration on histological and ultrastructural changes in the thyroid gland of rats. The preservation of thyroid gland typical morphology during the experiment after a 0.9% NaCl solution seven-day infusion was proven according to histological and electronic microscopic studies. The absence of a pathological effect of this solution on the structure of the organ was thereby established. The absence of thyroid gland morphological changes together with changes in the surrounding tissues and in the periglandular vessels in the trial dynamics provided a fundamental opportunity to apply the physiological 0.9% NaCl solution as one of the components of thyroid gland burning morphological and functional lesions pharmacological correction. The author assumes that burning induced pathomorphological disorders of the thyroid gland structure and its functional dysfunctions will have expressed complex and systemic mechanisms, due to which the use of only a physiological 0.9% NaCl solution with corrective purposes will not be sufficient. It was supposed at the same time that saline infusion for thyroid gland thermal burn changes pharmacocorrection can be effective as part of a pharmacological complex of substances with a potential thermoprotective effect.

Key words: thyroid gland, thermal damage, physiological 0.9% NaCl solution, morphological structure, ultrastructure, pathogenetical pharmacocorrection

Реферат. Тірон О. І. **ВПЛИВ СЕМИДЕННОГО ВВЕДЕННЯ 0,9 % ФІЗІОЛОГІЧНОГО РОЗЧИНУ NaCl НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ.** Актуальність проблеми опікової травми визначається частими термічними ураженнями пацієнтів різного віку, складністю та тривалістю лікування, довготривалою втратою працездатності та порівняно високою летальністю. Нас зацікавили зміни, що виникають при термічному опіку в щитоподібній залозі, оскільки їй відводиться одна з провідних ролей в ендокринній регуляції багатьох функцій організму. При дослідженні питання фармакологічної корекції термічного

ураження щитоподібної залози ми виходимо із класичної фундаментальної концепції стосовно її патогенетичної обґрунтованості. Оскільки гіпогідратація з масивною втратою протеїнів та мікроелементів є одним із провідних клінічних проявів термічного ушкодження, ми намагалися усунути ушкодження паренхіми та клітинного складу щитоподібної залози введенням 0.9% фізіологічного розчину NaCl. Метою роботи є дослідження впливу 7-денного введення 0.9% фізіологічного розчину NaCl на гістологічні та ультраструктурні зміни щитоподібної залози щурів. Доведено збереженість типової морфології щитоподібної залози в динаміці досліді після семиденної інфузії 0,9 % розчину NaCl за даними гістологічних та електронномікроскопічних досліджень. Встановлено відсутність патологічного впливу даного розчину на структуру органу. Відсутність морфологічних змін в тканині щитоподібної залози, в оточуючих тканинах та в перизалозистих судинах в динаміці цього терміну надала принципову можливість застосувати введення фізіологічного 0,9 % розчину NaCl в якості одного із складового фармакологічної корекції індукованих термічних впливом морфологічних та функціональних уражень щитоподібної залози. Автор припускає, що ініційовані термічною травмою патоморфологічні порушення структури щитоподібної залози та її функціональні дисфункції мають складні та системні механізми, через що застосування одного лише фізіологічного 0,9 % розчину NaCl з корегуючою метою буде недостатньо. Але при цьому висловлює, що інфузійне введення фізіологічного розчину для фармакокорекції індукованих термічним опіком щитоподібної залози змін може мати ефективність у складі фармакологічного комплексу речовин з потенційним термозахисним ефектом.

Ключові слова: щитоподібна залоза, термічне ураження, фізіологічний 0,9% розчин NaCl, морфологічна структура, ультраструктура, патогенетично обґрунтована фармакокорекція

Вступ

Опікові ураження належать до найбільш поширених та найтяжчих хвороб у людей, поступаючись лише транспортному травматизму [1, 2]. Актуальність проблеми опікової травми визначається частими термічними ураженнями пацієнтів різного віку, складністю та тривалістю лікування, довготривалою втратою працездатності та порівняно високою летальністю. Залежно від площі та глибини ураження, опікова рана викликає множинні й тривалі порушення гомеостазу, які спричиняють дисфункції органів і систем [1-4]. Незважаючи на значні успіхи, що були досягнуті у лікуванні даної патології, летальність серед важкообпечених залишається високою, особливо при критичних (40 - 50 % поверхні тіла) та надкритичних (понад 50 %) глибоких опіках [1, 4].

Нас зацікавили зміни, що виникають при термічному опіку в щитоподібній залозі, оскільки їй відводиться одна з провідних ролей в ендокринній регуляції багатьох функцій організму [5, 6]. Щитоподібна залоза, приймаючи до уваги широкий спектр фізіологічної активності тиреоїдних гормонів, її структурно-функціональну організацію та морфо-функціональні особливості, а також масштабні дублюючі механізми регуляторного зворотного зв'язку, однією із перших підпадає під ушкоджуючий термічний вплив [2, 5, 7]. Дисфункція щитоподібної залози та інших органів організму або патологічна дизрегуляція, яка виникає внаслідок термічного впливу, «запускає» за механізмами «хибного кола», позитивного зворотного зв'язку та за системно-антисистемною регуляцією системні дисфункції, остеронь від чого не можуть бути розлади функціонування більшості органів та систем органів, патогенетичні механізми розладів яких, по-перше, ініціюються за загальнофундаментальними механізмами гіпоксичної та/або вільно радикальної гибелі клітин, по-друге, є ланцюгами патофізіологічних процесів, спричинених тиреоїдною патологією, та, по-третє, є недостатньо дослідженими [5, 8, 9].

При дослідженні питання фармакологічної корекції термічного ураження щитоподібної залози ми виходимо із класичної фундаментальної концепції стосовно її патогенетичної обґрунтованості [5]. Для цього нами були з'ясовані особливості та патофізіологічні механізми формування ендокринних розладів щитоподібної залози, гіпофізу та надниркових залоз [10], інтенсифікації процесів ліпопероксидації з

пригніченням функціональної активності антиоксидантної системи, порушення реологічних властивостей крові із вираженими змінами в еритроцитах, а також залучення до опосередкування перебігу патологічного процесу паренхіматозних органів [11-13].

Додатково до цього нами ретельно вивчені морфологічні зміни будови щитоподібної залози та перизалозистого оточення, починаючи з першої доби післятермічного періоду, протягом 30 діб досліджу [14, 15]. Протягом раннього післятермічного періоду структурні зміни у щитоподібній залозі торкалися переважно структури судинного компонента залози, її стромі та паренхіми та мало переважно характер адаптації та/або компенсації [14]. Починаючи з 21-ї доби і до кінця досліджу спрямованість патоморфологічних змін в щитоподібній залозі мала комплексний, з одного боку, деструктивний і декомпенсаторний характер, так і, з іншого боку, пристосувально-компенсаторний, відновлювальний та регенераторний характер [15]. Ці дані дозволили припустити розвиток компенсаторних та відновлювальних морфологічних змін щитоподібної залози, а також оточуючих органів і систем в разі призначення патогенетично обумовленого фармакологічного лікування.

За фундаментальними уявленнями, одним із провідних клінічних проявів термічного ушкодження є гіпогідратація з масивною втратою протеїнів та мікроелементів [5], зважаючи на що ми намагалися усунути ушкодження паренхіми та клітинного складу щитоподібної залози введенням 0.9% фізіологічного розчину NaCl, що виявилось малорезультативним як при корекції морфологічних змін [14, 15], так і функціональних розладів [16]. Проведенню досліджень по фармакологічній корекції термічного ураження щитоподібної залози введенням 0.9% фізіологічного розчину NaCl передували тестування його ймовірного впливу на морфологічну структуру та ультраструктуру щитоподібної залози для виключення неточностей при аналізі отриманих даних.

Мета роботи - дослідження впливу 7-денного введення 0.9% фізіологічного розчину NaCl на гістологічні та ультраструктурні зміни щитоподібної залози щурів.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проводили на 90 білих щурах-самцях вагою 160-180 г (отримані з віварію Інституту фармакології і токсикології НАМН України) на базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами та умовами, затвердженими Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол №1 від 14.01.2010).

Інтактним щурам у нижню порожнисту вену вводили 0.9% фізіологічний розчин NaCl. Катетер для введення розчинів вшивали під шкіру, а його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл колоїдного розчину) після кожного введення 0.9% фізіологічного розчину NaCl. Інфузії проводили один раз на добу протягом перших 7 діб. Гоління, катетеризацію вен та декапітацію щурів проводили під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом.

Збір матеріалу для мікроскопічних досліджень проводили на 1, 3, 7, 14, 21 і 30 добах досліджу за загальноприйнятою методикою [17]. Шматочки щитоподібної залози фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну, проводили дегідратацію в спиртах зростаючої концентрації, заливали у парафінові блоки. Виготовлені зрізи, товщиною 5-6 мкм, забарвлювали гематоксиліном-созином [17].

Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN («Суми Електрон Оптікс», Суми, Україна) та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення з гістологічних препаратів. Для електронномікроскопічних досліджень забирали шматочки щитоподібної залози, фіксували їх у 2,5 % розчині глютаральдегіду, постфіксували 1 % розчином тетраоксиду осмію на фосфатному буфері. Подальша обробка проводилась згідно загальноприйнятої методики [14]. Напівтонкі зрізи забарвлювали метиленовим синім. Ультратонкі зрізи,

виготовлені на ультрамікростомі LKB-3, контрастували уранілацетатом, цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Усі морфологічні дослідження проводились в межах Угод про наукове співробітництво між кафедрою гістології, цитології та ембріології Одеського національного медичного університету та науково-дослідним центром Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (від 01.01.2018 р.), а також кафедрою гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (від 01.01.2019 р.).

Результати дослідження. Гістологічні дослідження структури щитоподібної залози тварин в період семиденного введення 0,9 % розчину NaCl (а саме на 1, 3 та 7 доби) встановили збереження типової морфології даного органу. У ці терміни експерименту на мікроскопічному рівні залоза була оточена сполучнотканинною капсулою, що утворена з колагенових та еластичних волокон, у каркасі яких розміщені переважно клітини фібробластичного ряду та судини дрібного калібру. Від капсули брали початок трабекули, що спрямовані вглиб щитоподібної залози та поділяли її на часточки.

Судини та компоненти мікроциркуляторного русла в період семиденного введення 0,9 % розчину NaCl були помірно виповненими форменими елементами крові. Довкола окремих артерій та венул спостерігався незначний периваскулярний набряк.

Гістологічно паренхіма щитоподібної залози складалася з численних фолікулів різних розмірів та міжфолікулярних острівців. Більшість фолікулів були вистелені тироцитами кубічної форми з еозинофільною цитоплазмою та базофільними ядрами, проте у низці полів зору фіксували і ті, які утворені плоскими та призматичними клітинами. Просвіт фолікула був заповнений гомогенним оксифільним колоїдом. Подекуди спостерігалися пристінково розташовані вакуолі резорбції (рис. 1).

Ультраструктура щитоподібної залози через 1, 3, 7 діб впродовж семиденного введення 0,9 % розчину NaCl не зазнавала патологічних змін та зберігала типову морфологію. Здебільшого кубічні фолікулярні клітини містили округло-овальні ядра з одним-двома ядрцями та маленькими грудочками маргінально розміщеного гетерохроматину.

Цитоплазма містила органели загального призначення, серед яких найбільш чисельними були мітохондрії, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки та похідні комплексу Гольджі. На апікальній поверхні тироцитів спостерігали невисокі мікроворсинки, а під плазмолемою піноцитозні мікропухирці (рис. 2).

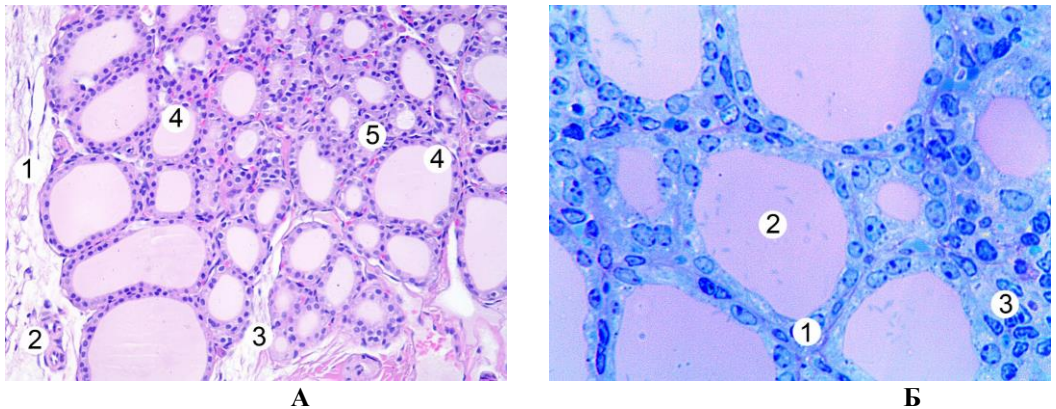


Рис. 1. Гістоструктура щитоподібної залози шурів на 3 добу (фрагмент А) та на 7 добу (фрагмент Б) в період семиденного введення 0,9 % розчину NaCl.

А - 1 – сполучнотканинна капсула, 2 – судини, 3 – сполучнотканинні перегородки, 4 – фолікули, 5 – міжфолікулярний острівець. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х200.

Б - 1 – тироцити, 2 – колоїд, 3 – міжфолікулярний острівець. Забарвлення метиленовим синім. х400.

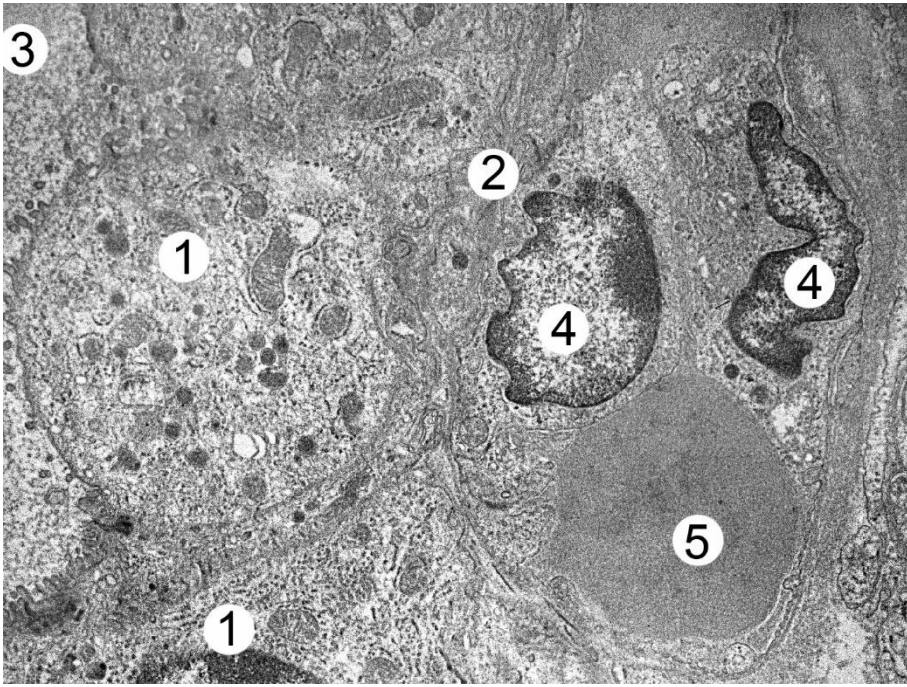


Рис. 2. Ультраструктура стінки фолікула та гемокапіляра щитоподібної залози тварини на 3 добу в період семиденного введення 0,9 % розчину NaCl.
1 – тироцити, 2 – базальна мембрана, 3 – просвіт фолікула, 4 – ядра ендотеліоцитів, 5 – еритроцит в просвіті гемокапіляра. Електроннограма. x9000.

На субмікроскопічному рівні при семиденному введенні піддослідним тваринам 0,9 % розчину NaCl структура стінки гемокапілярів щитоподібної залози відповідала загальним ознакам будови фенестрованого типу капілярів. Базальна мембрана рівномірної товщини з розташованим на ній ендотелієм. У ядерній частині ендотеліоцитів виявлялися ядра з чіткими контурами та інвагінаціями каріолеми та маргінально розташованим гетерохроматином. Зона органел цих клітин містила органели загального призначення, а периферійна – мікропіноцитозні пухирці та чітко контуровані фенестри (див. рис. 2).

У віддалені терміни після закінчення семиденної інфузії 0,9 % розчину NaCl (14, 21, 30 доби) у щитоподібній залозі піддослідних тварин не встановлено морфологічних ознак патологічних змін. В капсулі органу виявлялися судинно-нервові пучки зі збереженою гістоструктурою. Стінка кровоносних судин складалася з трьох оболонок: інтими, медії та адвентиції. Спостерігалися інтенсивно базофільні ядра ендотеліоцитів, оточені світло-оксифільною цитоплазмою. Ознак відшарування клітин від базальної мембрани не було помічено. Еластична мембрана артерій добре контурована, хвилеподібна. У просвітах судин органу у ці терміни експерименту відмічалось помірне кровонаповнення (рис. 3, А).

Структура фолікулів у часточках щитоподібної залози згідно мікроскопічних досліджень у віддалені терміни після закінчення семиденної інфузії 0,9 % розчину NaCl була типовою: округло-овальної форми, з одношаровим епітелієм, який оточував просвіт, заповнений гомогенно-ацидофільним колоїдом. Клітини фолікулярного епітелію містили базофільні ядра центрально розміщені у цитоплазмі, що забарвлювалася оксифільно. Кровоносні капіляри були помірно кровонаповненими (рис. 3, Б).

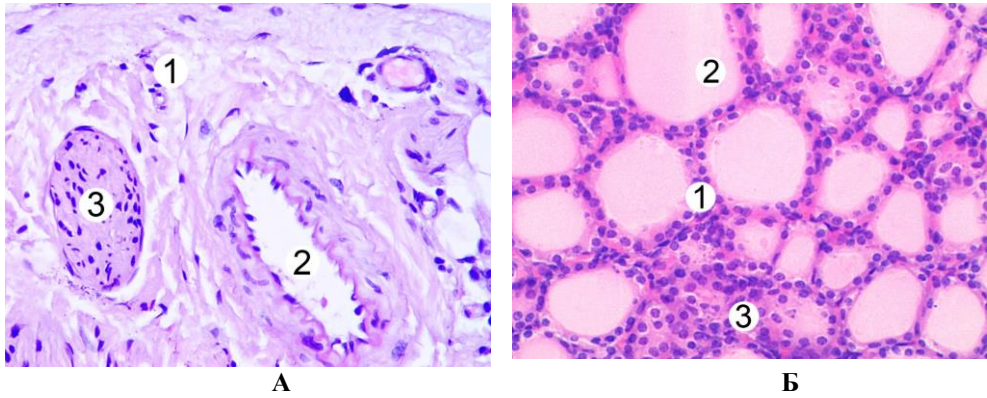


Рис. 3. Морфологічний стан щитоподібної залози щурів на 14 добу (фрагмент А – капсула) та на 21 добу (фрагмент Б) після семиденного введення 0,9 % розчину NaCl. Забарвлення гематоксилином та еозином.

А - 1 – сполучна тканина, 2 – артерія, 3 – нерв. x400.

Б - 1 – тироцити, 2 – колоїд, 3 – міжфолікулярні острівці. x200.

Субмікроскопічно у віддалені терміни після семиденної інфузії 0,9 % розчину NaCl (14, 21, 30 доби) тироцити у складі фолікулів розташовані на цілісній базальній мембрані рівномірної товщини. Форма фолікулярних клітин у більшості фолікулів була кубічною, але у складі часточок зустрічалися і плоскі, і призматичні.

Ядра тироцитів містили маргінально розташовані грудки гетерохроматину та переважно центрально розташоване ядрце. Каріолема чітка, з добре структурованими ядерними порами. У цитоплазмі цих клітин було виявлено каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, мітохондрії зі збереженою ультраструктурою, цистерни комплексу Гольджі, а ближче до апікального полюсу – піноцитозні пухирці та вакуолі. Також на апікальному полюсі спостерігали численні мікрроворсинки (рис. 4, А).

На субмікроскопічному рівні у віддалені терміни після семиденної інфузії 0,9 % розчину NaCl (14, 21, 30 доби) у стінці кровоносних капілярів щитоподібної залози патологічних змін не було виявлено. Ультраструктура ендотеліоцитів характеризувалася ознаками активного трансендотеліального обміну, про що свідчила наявність великої кількості піноцитозних пухирців у периферійній частині цитоплазми. У цій же зоні спостерігали чітко контуровані фенестри (рис. 4, Б).

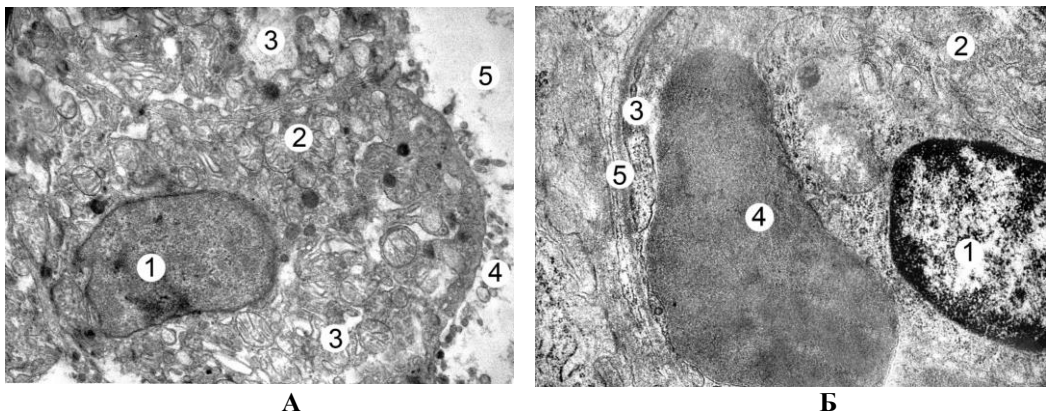


Рис. 4. Субмікроскопічний стан щитоподібної залози тварини на 21 добу (фрагмент А - тироцити) та на 30 добу (фрагмент Б – гемокапіляр) після семиденного введення 0,9 % розчину NaCl. Електроннограма.

А - 1 – ядро тироцита, 2 – мітохондрії, 3 – розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – мікрроворсинки, 5 – просвіт фолікула. x15000.

Б - 1 – ядро та 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – периферійна ділянка цитоплазми поблизу

фенестри, 4 – еритроцит в просвіті гемокапіляра, 5 – базальна мембрана. x13000.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що інфузія протягом 7 діб фізіологічного 0,9 % розчину NaCl жодним чином не вплинула на вираженість макро- та мікроскопічної структури щитоподібної залози. Наші досліді тривали протягом 30 діб, і саме відсутність морфологічних змін в тканині щитоподібної залози, в оточуючих тканинах та в перизалозистих судинах в динаміці цього терміну надала принципову можливість застосувати в певних серіях досліді введення фізіологічного 0,9 % розчину NaCl в якості одного із складового фармакологічної корекції індукованих термічних впливом морфологічних та функціональних уражень щитоподібної залози. Отже, виконавши цю обов'язкову умову методологічної побудови патофізіологічного та патоморфологічного експерименту, ми впевнені в адекватності та методичній вірності отриманих в подальшому результатів. Вважаємо в цьому аспекті методологічно вірним та експериментально обґрунтованим з патофізіологічної точки зору проведення подальших серій досліджень, спрямованих на тестування захисних ефектів фізіологічного розчину при впливі на щитоподібну залозу надмірного термічного чинника.

Для обговорення отриманих гістологічних та мікроскопічних результатів вважаємо доцільним визнати патогенетичну обґрунтованість вибору фізіологічного 0,9 % розчину NaCl для фармакологічної корекції морфологічного стану щитоподібної залози та її мікрооточення за умов опіку залози внутрішньої секреції. Патофізіологічний ґрунт доцільності тестування захисних ефектів фізіологічного розчину обумовлений, з одного боку, спричиною термічною травмою кисневим голодуванням, масивною втратою протеїнів та електролітів і гіповолемією [5, 18-21] та, з іншого боку, доведеними проєктивними ефектами відновленням об'єму циркулюючої крові за умов термічних опіків [19, 21].

Можливо лише припустити, що ініційовані термічною травмою патоморфологічні порушення структури щитоподібної залози та її функціональні дисфункції матимуть достатньо системні та, відповідно, складні, механізми, через що застосування одного лише фізіологічного 0,9 % розчину NaCl з корегуючою метою буде недостатньо. Але в такому разі при експериментальному доведенні вірності нашого припущення інфузійне введення фізіологічного розчину для фармакокорекції індукованих термічним опіком щитоподібної залози змін може мати ефективність у складі фармакологічного комплексу речовин з потенційним термозахисним ефектом.

Висновки. Гістологічні та електронномікроскопічні дослідження щитоподібної залози експериментальних білих щурів в динаміці після семиденної інфузії 0,9 % розчину NaCl встановили збереженість її типової морфології, що свідчить про відсутність патологічного впливу даного розчину на структуру органу. Відсутність морфологічних змін в тканині щитоподібної залози, в оточуючих тканинах та в перизалозистих судинах в динаміці цього терміну надала принципову можливість застосувати введення фізіологічного 0,9 % розчину NaCl в якості одного із складового фармакологічної корекції індукованих термічних впливом морфологічних та функціональних уражень щитоподібної залози. Скоріше за все, ініційовані термічною травмою патоморфологічні порушення структури щитоподібної залози та її функціональні дисфункції матимуть достатньо системні та складні, механізми, через що застосування одного лише фізіологічного 0,9 % розчину NaCl з корегуючою метою буде недостатньо. Але в такому разі інфузійне введення фізіологічного розчину для фармакокорекції індукованих термічним опіком щитоподібної залози змін може мати ефективність у складі фармакологічного комплексу речовин з потенційним термозахисним ефектом.

Література/References

1. Военно-польова хірургія: підручник. Ред. Я.Л. Заруцький, И.Я. Білий. – Київ : ФЕНІКС, 2018: 544. (In Ukrainian) [*Military field surgery. Red. YaL Zaruts'kyu, VYa Bilyu. Kyiv: FENIKS. 2018. 544*]
2. Jeschke M.G., van Baar M.E., Choudhry M.A., Chung K.K., Gibran N.S., Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1) :11. doi: 10.1038/s41572-020-0145-5
3. Чернякова Г.М., Мінухін В.В., Воронін Є.П. Сучасний погляд на місцеве лікування опіків з інфекційною складовою. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016;

- 4(133): 68-72. (In Ukrainian) [Chernyakova H.M., Minukhin V.V., Voronin E.P. A modern view of the local treatment of burns with an infectious component. *Herald of problems of biology and medicine*. 2016; 4(133): 68-72]
4. Hughes A., Almeland S.K., Leclerc T., Ogura T., Hayashi M., Mills J.-A., Norton I., Potokar T. Recommendations for burns care in mass casualty incidents: WHO Emergency Medical Teams Technical Working Group on Burns (WHO TWGB) 2017-2020. *Burns*. 2021; 47(2): 349–370. DOI: 10.1016/j.burns.2020.07.001
 5. Moroz V.M., Shandra O.A., Vastyanov R.S., Yoltukhivsky M.V., Omelchenko O.D. *Physiology*. Vinnytsia: Nova Knyha. 2016. 722.
 6. Rudas P, Rónai Z, Bartha T. Thyroid hormone metabolism in the brain of domestic animals. *Domest Anim Endocrinol*. 2005; 29(1): 88-96. doi: 10.1016/j.domaniend.2005.02.032.
 7. Jeschke M.G., Gauglitz G.G., Kulp G.A., Finnerty C.C., Williams F.N., Kraft R., Suman O.E. et al. Long-Term Persistence of the Pathophysiologic Response to Severe Burn Injury. *PLoS One*. 2011; 6(7): e21245. doi: 10.1371/journal.pone.0021245
 8. Тирон О.І. Патологічна дизрегуляція органів черевної порожнини за умов термічного ураження щитоподібної залози. *Вісник морської медицини*. 2023; 2(99): 150-163. (In Ukrainian) [Tiron O.I. *Pathological dysregulation of the organs of the abdominal cavity under the conditions of thermal damage to the thyroid gland*. *Herald of marine medicine*. 2023; 2(99): 150-163]. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8171385>
 9. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. *Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy*. Ed. by Feng Ru Tang. Singapore : Research Signpost, 2009. 99-120.
 10. Tiron O.I., Vastyanov R.S., Shapovalov V.Yu., Yatsyna O.I., Kurtova M.M. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. *World of Medicine and Biology*. 2022; 4(82): 246-251. Doi: 10.26724/2079-8334-2022-4-82-246-251
 11. Тирон О.І., Вастьянов Р.С. Залучення пероксидних механізмів до патогенезу дисфункції щитоподібної залози при опіковій хворобі. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023; 1-2(71-72): 203-217. (In Ukrainian) [Tiron O.I., Vastyanov R.S. *Peroxide mechanisms involvement into pathogenesis of thyroid gland dysfunction in burn disease*. *Actual problems of transport medicine*. 2023; 1-2(71-72): 203-217]. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617890>
 12. Тирон О.І., Вастьянов Р.С. Деструкція мембран еритроцитів в патогенезі термічного ушкодження щитоподібної залози. *Вісник морської медицини*. 2023; 1(98): 162-170. (In Ukrainian) [Tiron O.I., Vastyanov R.S. *Erythrocytes membranes destruction in thyroid gland burning pathogenesis*. *Herald of marine medicine*. 2023; 1(98): 162-170]. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7796084>
 13. Тирон О.І., Вастьянов Р.С. Залучення нирок до патогенетичних механізмів при термічному ураженні щитоподібної залози. *Medical Science of Ukraine (Медична наука України)*. 2023; 19(4): 91-99. (In Ukrainian) [Tiron O.I., Vastyanov R.S. *Involvement of kidneys in pathogenetic mechanisms in thermal damage to the thyroid gland*. *Medical Science of Ukraine*. 2023; 19(4): 91-99]. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2023.11>
 14. Tiron O.I. Features of morphological changes in the thyroid gland of white male rats 1 day after thermal trauma of the skin on the background of the introduction of 0.9 % NaCl solution. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2019; 37: 55-59. DOI: 10.31393/bba37-2019-09
 15. Tiron O.I. Rats' thyroid gland histological and ultrastructural changes 30 days after the experimental thermal injury on the background of NaCl injection. *Reports of Morphology*. 2022; 28(4): 70-76. DOI: 10.31393/morphology-journal-2022-28(4)-10
 16. Tiron O.I., Stoyanov O.M., Kuvshinova I.I., Markova O.O., Liashevskaya O.O., Volokhova G.O., Atmazhov I.D. White rats thyroid gland micro- and ultra-microscopic changes 7 days after the experimental thermal injury in conditions of physiological saline administration.

17. Горальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Житомир : ЖНАЕУ. 2019. 286. (In Ukrainian) [Horalskyi L.P., Khomych V.T., Kononskyi O.I. Basics of histological technique and morphofunctional research methods in normal and pathological conditions. Zhytomyr: ZhNAEU. 2019. 286.]

18. Galbraith C.M., Wagener B.M., Chalkias A., Siddiqui S., Douin D.J. Massive Trauma and Resuscitation Strategies. *Anesthesiol Clin.* 2023; 41(1): 283-301. doi: 10.1016/j.anclin.2022.10.008.

19. Saadah N.H., van Hout F.M.A., Schipperus M.R., le Cessie S., Middelburg R.A., Wiersum-Osselton J.C, van der Bom J.G. Comparing transfusion reaction rates for various plasma types: a systematic review and meta-analysis/regression. *Transfusion.* 2017; 57(9): 2104-2114. doi: 10.1111/trf.14245.

20. Torres L.N., Chung K.K., Salgado C.L., Dubick M.A., Torres Filho I.P. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Critical Care.* 2017; 21(1): 1-10. doi:10.1186/s13054-017-1745-7

21. Vural S., Yasti C.A., Dolapçı M. Comparison of Albumin and Fresh Frozen Plasma as Colloid Therapy in Patients With Major Burns. *Cureus.* 2023; 15(1): e33485. doi: 10.7759/cureus.33485.

Фінансування /Funding:

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Заява про доступність даних / Data Availability Statement

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

Подяка /Acknowledgments

Автор висловлює подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів

Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 15.11.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

¹С. А. Шнайдер, ²І. В. Савицький

ГОРМОНАЛЬНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ ПРИ ГІПО- ТА ГІПЕРФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

¹ДУ «Інститут Стоматології та Щелепно-Лицевої Хірургії» НАМН України;

²ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини»;

Authors information

Шнайдер С. А.

<https://orcid.org/0000-0003-4392-5081>

Савицький І. В.

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

Summary. Shnaider S. A., Savitsky I. V. **HORMONAL SUPPORT OF CHRONIC STRESS WITH THYROID GLAND HYPO- AND HYPERFUNCTION.** - *SU "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery" of National Academy of Sciences of Ukraine; PIHE "International Academy of Ecology and Medicine"; e-mail: androdenal@gmail.com.* Stress response has significantly changed all its main characteristics and parameters. Stress chronic character, new etiological factors, the influence of polystress factors on the human body vs to earlier monostress effects, frequent cases of body's response complete desynchronization together with regulatory stress-limiting systems functional activity disruption, frequent cases of stress reaction comorbidity with pathological conditions initiated by body's vital systems and organs functional activity failure - all of the abovementioned is just the tip of the iceberg of new aspects in the problem of stress. It is important to have a clear understanding of the mechanisms of a biological organism adaptive reaction in response to stressor influence. The aim of the work is to study the concentration of thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine and parathyroid hormone in rats during the thyroid gland normal functioning, its hypo- and hyperfunction in the dynamics of chronic unpredictable stress. The TSH, triiodothyronine, thyroxine and parathyroid hormone concentration changes occur in chronic unpredictable stress dynamics. The recorded hormonal changes highlight the different profile of stress-initiated reactions hormonal support by the thyroid gland depending on its thyroid status. The thyroid gland normal functional activity in chronic unpredictable stress dynamics resulted in both TSH and parathyroid hormone secretion rate increase as well as in iodine-containing hormones levels wave-like increase and decrease. Hormonal stress-induced changes in hypothyroidism were characterized by triiodothyronine and thyroxine hypoconcentrations throughout the entire period of the trial without TSH and parathyroid hormone concentrations changes. In hyperthyroidism, there was an increase in the thyroid gland secretory activity without significant changes in TSH and parathyroid hormone concentration. The authors conclude that the thyroid gland secretory activity during the chronic stress hormonal support is limited which should be taken into account when trying to develop new schemes for stress-related conditions complex pharmacological correction and/or to prevent the stress-initiated formation of regulatory organs and systems dysfunctions.

Key words: thyroid gland, chronic unpredictable stress, hypothyroidism, hyperthyroidism, triiodothyronine, thyroxine, pathophysiological mechanisms, pharmacological correction

Реферат. Шнайдер С. А., Савицький І. В. **ГОРМОНАЛЬНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ ПРИ ГІПО- ТА ГІПЕРФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ** Стресова реакція змінила всі основні характеристики і параметри. Хронізація» стресових впливів, нові етіологічні чинники, часті випадки повної десинхронізації реакції організму у відповідь і порушення функціональної активності регуляторних стрес-лімітуючих

систем, часті випадки коморбідності стресової реакції з патологічними станами, ініційованими порушенням функціональної активності вітальних систем і органів організму, - все відзначене вище є лише верхівкою айсбергу нових аспектів у проблемі стресу. Важливим є чітке розуміння механізмів адаптаційної реакції біологічного організму у відповідь на вплив стресорного чинника. Мета роботи - дослідження концентрації тиреотропного гормону, трийодтироніну, тироксину та паратгормону в щурів за умов нормального функціонування щитоподібної залози, її гіпо- та гіперфункції в динаміці хронічного непередбачуваного стресу. В динаміці хронічного непередбачуваного стресу відбуваються зміни концентрацій ТТГ, трийодтироніну, тироксину та паратгормону. Зареєстровані гормональні зміни висвітлюють різний профіль гормонального забезпечення стрес-ініційованих реакцій щитоподібною залозою залежно від її тиреоїдного статусу. При нормальній функціональній активності щитоподібної залози в динаміці хронічного непередбачуваного стресу зареєстровано підвищення секреції ТТГ та паратгормону, а також хвилеподібне збільшення/ зменшення концентрації йод-вмісних гормонів. Гормональні стрес-обумовлені зміни при гіпотиреозі характеризувалися гіпоконцентрацією трийодтироніну та тироксину без змін концентрації ТТГ і паратгормону. При гіпертиреозі відзначено підвищення секреторної активності щитоподібної залози без суттєвих змін концентрації ТТГ і паратгормону. Автори підсумовують, що секреторна активність щитоподібної залози при гормональному забезпеченні хронічної стресової реакції є обмеженою, що слід враховувати при розробках нової схеми комплексної фармакологічної корекції стресових станів та/або профілактики формування стрес-ініційованих дисфункцій регуляторних органів та систем організму.

Ключові слова: щитоподібна залоза, хронічний непередбачуваний стрес, гіпотиреоз, гіпертиреоз, трийодтиронін, тироксин, патофізіологічні механізми, фармакологічна корекція

Вступ

Під впливом будь-якого чинника оточуючого середовища в організмі людини ініціюється загальна адаптаційна реакція у відповідь, ґрунтовні механізми розвитку якої були вперше встановлені Г. Сельє та пізніше ретельно досліджені іншими фахівцями [1-3]. Сьогодні стресова реакція суттєво змінила всі основні характеристики і параметри: розпочати слід з того, що натура стресового впливу з- гострого короткочасного подразнення набула хронічного характеру, що суттєвим чином видозмінило характер маніфестації пристосувальної та/або компенсаторної реакції біологічного організму на вплив чинників оточуючого середовища, екзо- та ендогенних чинників надмірної інтенсивності [1, 4, 5]. «Хронізація» стресових впливів, нові етіологічні чинники, вплив на організм людини полістресових чинників в протигагу переважно моностресовому впливу, що реєструвалося раніше, часті випадки повної десинхронізації реакції організму у відповідь, часті випадки порушення функціональної активності регуляторних стрес-лімітуючих систем, часті випадки коморбідності стресової реакції з патологічними станами та/або захворюваннями, ініційованими порушенням функціональної активності вітальних систем і органів організму, - все відзначене вище є лише верхівкою айсбергу нових аспектів у проблемі стресу [1, 3, 6-8].

Важливим є чітке розуміння механізмів адаптаційної реакції біологічного організму у відповідь на вплив стресорного чинника, оскільки останніми десятиліттями на значному клінічному матеріалі було доведено, що стресовий чинник є не стільки ініціатором адаптаційної реакції у відповідь, скільки «тригером» розвитку значної кількості захворювань, обумовлених зламом механізмів адаптації та компенсаторних/регуляторних механізмів на енергетичному, біохімічному, морфологічному, фізіологічному, біологічному та навіть психологічному рівнях [7, 8]. З цього виходить важливість ретельного дослідження механізмів перебігу загальної адаптаційної стрес-обумовленої реакції з намаганнями встановити низку чинників, які здатні підсилити активність стрес-лімітуючих систем та запобігти або навіть обмежити системний варіант відповіді організму на вплив стресового чинника за умов дисфункції регуляторних органів та систем органів.

Провідну участь в механізмах реакції організму у відповідь на вплив стресових чинників мають гормони гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної та гіпоталамо-гіпофізарно-

тиреїдної осей, при цьому відзначимо, що участь йод-вмісних гормонів у забезпеченні стрес-обумовленої реакції організму детермінується хронічним характером стресової реакції та виснаженням катехоламін- та стероїд-обумовленої енергетичної активності організму при тривалому впливі стресових чинників [7, 9-11]. Важливим є врахування функціональної активності безпосередньо щитоподібної залози за умов впливу стресових чинників, оскільки відомо стан її гіпофункції за умов впливу термічного чинника [12], тривалої іммобілізації [13], впливі електромагнітним імпульсами [14], психоемоційному стресі тощо [15] та гіперфункції за умов короткочасної іммобілізації [16] щурів та після примусового плавання щурів протягом 2 годин [17].

Отже, враховуючи складні фізіологічні механізми секреції йод-вмісних гормонів щитоподібною залозою та їх регуляцію гіпофізарними гормонами та гормонами, які вивільнюються функціонально спорідненими та поруч розташованими ендокринними залозами, а також приймаючи до уваги недостатню дослідженість функції тиреоїдної вісі при стресовому впливі на організм та недостатню дослідженість впливу стресорних чинників на процес секреції та метаболізму тиреоїдних гормонів, ми вважаємо цікавим, перспективним з точки зору потенційного виснаження гормональної активності стресових реакцій та доцільним дослідження особливостей секреції йод-вмісних гормонів в динаміці хронічного стресу за умов зміненої функціональної активності щитоподібної залози.

Мета роботи - дослідження концентрації тиреотропного гормону, трийодтироніну, тироксину та паратгормону в щурів за умов нормального функціонування щитоподібною залозою, її гіпо- та гіперфункції в динаміці хронічного непередбачуваного стресу.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведені на 180 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар, що утримувалися на стандартній дієті віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичним рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами.

Гіпотиреоз у щурів відтворювали шляхом щоденного введення мерказолілу (0.05 мг/кг; «Здоров'я», Україна) протягом 14 діб. Гіпертиреоз у щурів відтворювали шляхом щоденного введення тироксину (0.5 мг/кг, "Berlin-Chemie AG", Німеччина) протягом 14 діб. Мерказоліл та тироксин вводили per os, їх розчиняли у питній воді [18].

Хронічний непередбачуваний стрес у щурів з нормальним рівнем секреції йод-вмісних гормонів щитоподібною залозою, у щурів з гіпотиреозом та гіпертиреозом відтворювали за загальноприйнятою методикою протягом 4 тижнів, змінюючи вид стресорного впливу та час його нанесення [19]. Стресорні подразники наносили щурам один раз на добу в різні інтервали часу від 08.00 до 18.00. Особливістю моделі є непередбачуваний характер нанесення стресового впливу протягом 7 діб. На 1-й добі тварин розташовували на підведеному обмеженому сухому майданчику (20×30 см), який містили в центра басейну з холодною водою $T = 8-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 1 год. На 2-й добі тварин іммобілізували в плексігласовому пеналі протягом 1 год. На 3-й добі щурів протягом 5 хв підвішували за шийну складку. На 4-й добі тварин протягом 1 год розташовували клітині з підлогою, залитою холодною водою $T = 8-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. На 5-й добі - депривація їжі та води (на 12 год, з вечора до ранку). На 6-й добі тварин містили в клітині, яку нахилили під кутом 45° (на 12 год, з вечора до ранку). На 7-й добі щурів не піддавали стресовому впливу.

На 7-й, 14-й, 21-й, 28-й і 35-й добах досліду в крові експериментальних тварин методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реактивів визначали вміст тиреотропного гормону (ТТГ) – ТТН-EIA-5296 ("DRG Diagnostics HmbH", Німеччина), трийодтироніну (T_3), тироксину (T_4) за допомогою імуноферментних наборів "ELISA-БЕСТ" (ЗАТ «Вектор-Бест», РФ) та паратгормону ("Diasoure PTH ELISA", Бельгія) згідно доданих інструкцій на аналізаторі "StatFox2100" (США).

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Формування хронічного непередбачуваного стресу у щурів з інтактною щитоподібної залозою характеризувалося суттєвим збільшенням концентрації ТТГ на 21-й та 28-й добах досліду, коли величини досліджуваного показника перевищували відповідні контрольні дані на 42.0% та 37.0% ($p < 0.05$, табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація ТТГ, трийодтироніну, тироксину та паратгормону в крові щурів в динаміці хронічного непередбачуваного стресу при інтактній щитоподібній залозі

№	Групи щурів	Вміст досліджуваних гормонів (M±m)			
		ТТГ, мМО/л	Т ₃ , нмоль/л	Т ₄ , нмоль/л	Паратгор-мон, пг/л
1 доба					
1	Контроль (інтактні шури), n=7	1.13±0.11	1.86±0.16	17.3±1.7	16.3±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.29±0.13	1.89±0.17	18.3±1.8	17.9±1.8
7 доба					
1	Контроль (інтактні шури), n=7	1.17±0.13	1.91±0.17	16.8±1.7	16.6±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.14±0.12	2.49±0.22*	23.6±1.9*	25.1±2.2*
14 доба					
1	Контроль (інтактні шури), n=7	1.23±0.12	1.96±0.19	17.4±1.8	15.8±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.06±0.09	2.58±0.23*	26.1±2.3*	26.3±2.4*
21 доба					
1	Контроль (інтактні шури), n=7	1.19±0.13	1.93±0.18	18.1±1.8	17.1±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.69±0.18*	1.81±0.17	12.6±1.3*	25.4±2.3*
28 доба					
1	Контроль (інтактні шури), n=7	1.27±0.14	1.89±0.18	17.8±1.8	16.8±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.74±0.16*	1.39±0.13*	10.7±1.1*	24.2±2.1*
35 доба					
1	Контроль (інтактні шури), n=7	1.21±0.13	1.94±0.18	18.3±1.8	17.2±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.43±0.14	1.23±0.13*	9.3±0.9*	18.3±1.8

Примітки: * - $P < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

В цій групі щурів на 7-й та 14-й добах досліду концентрація в крові Т₃ і Т₄ також суттєво перевищувала відповідні контрольні показники, причому зміна концентрації Т₄ відбувалося в більшому ступені (на 40.5% та 50.0%) при порівнянні з таким зростанням концентрації Т₃ (на 40.5% та 50.0%).

Починаючи з 21-ї доби досліду, концентрація в крові щурів Т₄ виявилася меншою при порівнянні з нормальними значеннями (на 40.4%, $p < 0.05$), причому до кінця досліду концентрація досліджуваного гормону зменшувалася прогресивно (28-а доба на 39.9%, 35-а доба на 49.1%, в обох випадках $p < 0.05$). Концентрація Т₃ у щурів цієї групи виявилася менше ніж в контролі на 28-й та на 35-й добах досліду, відповідно, на 26.5% та на 36.6% (в обох випадках $p < 0.05$).

Вміст паратгормону в крові щурів цієї групи суттєво перебільшував нормальні показники протягом 28 діб досліду ($p < 0.05$).

Концентрація ТТГ в крові щурів із гіпотиреозом протягом перших 7 діб відтворення моделі хронічного непередбачуваного стресу перевищувала відповідні контрольні вимірювання ($p < 0.05$, табл. 2). В динаміці досліду, починаючи з 14-ї доби величина цього показник була співставною з такими даними у контрольних щурів ($p > 0.05$).

На 7-й добі досліду концентрація в крові щурів із гіпотиреозом Т₃ і Т₄ виявилася на 35.6% та на 44.3%, відповідно, менше при порівнянні з аналогічними показниками у контрольних щурів ($p < 0.05$). Надалі в динаміці відтворення хронічного непередбачуваного стресу досліджувані величини продовжували зменшуватися в практично однаковій мірі, набуваючи мінімальних величин на 28-й ат 35-й добах досліду ($p < 0.01$).

Таблиця 2

Концентрація ТТГ, трийодтироніну, тироксину та паратгормону в крові щурів в динаміці хронічного непередбачуваного стресу за умов гіпотиреозу

№	Групи щурів	Вміст досліджуваних гормонів (M±m)			
		ТТГ, мМО/л	T ₃ , нмоль/л	T ₄ , нмоль/л	Паратгормон, пг/л
1 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.13±0.11	1.86±0.16	17.3±1.7	16.3±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.64±0.14*	1.19±0.11*	9.6±0.8*	23.3±2.1*
7 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.17±0.13	1.91±0.17	16.8±1.7	16.6±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.49±0.12*	1.23±0.11*	10.2±0.9*	24.1±2.2*
14 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.23±0.12	1.96±0.19	17.4±1.8	15.8±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.29±0.11	1.16±0.11*	9.7±0.8*	18.9±1.9
21 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.19±0.13	1.93±0.18	18.1±1.8	17.1±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.24±0.12	1.02±0.11*	9.1±0.9*	17.8±1.9
28 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.27±0.14	1.89±0.18	17.8±1.8	16.8±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.16±0.12	0.97±0.09**	8.8±0.9**	18.3±1.8
35 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.21±0.13	1.94±0.18	18.3±1.8	17.2±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.12±0.11	0.93±0.08**	8.3±0.8**	17.6±1.7

Примітки: * - P<0.05 і ** - P<0.01 - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

За таких умов дослідження концентрація в крові щурів із гіпотиреозом паратгормону лише протягом першого тижня перевищувала нормальні показники (p<0.05), але потім величини концентрації паратгормону у щурів контрольних та дослідних груп виявилися тотожними (p>0.05).

Концентрація ТТГ в крові щурів із гіпертиреозом протягом усього терміну дослідження не мала суттєвих відмінностей при порівнянні з аналогічними контрольними показниками (p>0.05, табл. 3). В динаміці дослідження, починаючи з 14-ї доби величина цього показника була співставною з такими даними у контрольних щурів (p>0.05).

Значення концентрацій T₃ і T₄ в динаміці моделювання хронічного непередбачуваного стресу, спочатку будучи значно більшими, ніж в контролі (протягом 1-14 діб дослідження, p<0.05), надалі мали тенденцію щодо відновлення. Так, концентрація трийодтироніну на 21-й та на 28-й добах дослідження на 52.3% та на 46.3%, відповідно, перевищувала контрольні показники (p<0.05). На 35-й добі дослідження вміст T₃ в обох групах щурів розрізнявся на 12.4% (p>0.05). Концентрація тироксину в крові щурів з хронічним непередбачуваним стресом на 31-35-й добах дослідження розрізнялася в межах від 2.7% до 1.1% (p>0.05).

Концентрація паратгормону у щурів з гіпертиреозом при відтворенні хронічного стресу була співставною з відповідними показниками в крові інтактних тварин протягом всього терміну спостереження (p>0.05).

Таким чином, отримані дані висвітлюють суттєві зміни концентрацій гормону гіпофізарного походження ТТГ, трийодтироніну, тироксину та паратгормону в динаміці формування моделі хронічного непередбачуваного стресу, а також протягом 7 діб з моменту відтворення вказаного патологічного стану. Отриманий масив фактичних даних свідчить про різний профіль гормонального забезпечення стрес-ініційованих реакцій за умов хронічного непередбачуваного стресу залежно від ступеня функціональної активності

щитоподібної залози, що характеризує різний ступінь опосередкування стрес-обумовлених реакцій щитоподібною залозою залежно від її тиреоїдного статусу.

Таблиця 3

Концентрація ТТГ, трийодтироніну, тироксину та паратгормону в крові щурів в динаміці хронічного непередбачуваного стресу за умов гіпертиреозу

№	Групи щурів	Вміст досліджуваних гормонів (M±m)			
		ТТГ, мМО/л	Т ₃ , нмоль/л	Т ₄ , нмоль/л	Паратгор-мон, пг/л
1 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.13±0.11	1.86±0.16	17.3±1.7	16.3±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.29±0.13	3.34±0.28* *	29.1±2.7**	17.9±1.8
7 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.17±0.13	1.91±0.17	16.8±1.7	16.6±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.33±0.13	3.28±0.27* *	30.4±2.8**	18.4±1.7
14 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.23±0.12	1.96±0.19	17.4±1.8	15.8±1.6
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.32±0.12	3.17±0.27* *	22.7±2.2*	16.7±1.7
21 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.19±0.13	1.93±0.18	18.1±1.8	17.1±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.34±0.13	2.94±0.23* *	19.3±1.8	18.3±1.8
28 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.27±0.14	1.89±0.18	17.8±1.8	16.8±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.42±0.13	2.67±0.24* *	19.6±1.8	17.4±1.7
35 доба					
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1.21±0.13	1.94±0.18	18.3±1.8	17.2±1.7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1.32±0.13	2.18±0.19	18.8±1.9	17.7±1.7

Примітки: * - P<0.05 і ** - P<0.01 - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

При нормальній функціональній активності щитоподібною залозою в динаміці формування моделі хронічного непередбачуваного стресу ми реєстрували підвищення секреції ТТГ та паратгормону. Особливості змін концентрації трийодтироніну та тироксину мали залежний від часу досліду характер: протягом 14 діб досліду зміни концентрації йодвмісних гормонів мали властивий для гіпертиреозу характер, але починаючи з 28-ї доби досліду характер їх секреції змінився на такий, притаманний для гіпотиреозу.

Гормональні стрес-обумовлені зміни при гіпотиреозі характеризувалися вираженою гіпоконцентрацією трийодтироніну та тироксину протягом всього терміну досліду без суттєвих змін концентрації ТТГ і паратгормону.

За умов гіпертиреозу було відзначено підвищення секреторної активності щитоподібною залозою у відповідь на формування хронічного стресу, але при цьому вміст Т₃ був суттєво збільшеним протягом усього терміну досліду, тоді як гіперконцентрація тироксину тривала протягом 14 діб досліду. Концентрація ТТГ та паратгормону при цьому не змінилася.

Для обговорення отриманих результатів вважаємо доцільним пояснити причину вибору нами гормонів для дослідження, що обґрунтовано наявністю масштабних дублюючих функціональних зв'язків за механізмом зворотного зв'язку між аденогіпофізом та щитоподібною залозою (так звана *довга петля* зворотного зв'язку), а також між щитоподібною та паращитоподібною залозою (так звана *коротка петля* зворотного зв'язку) [7].

За умов інтактної щитоподібною залозою стрес-обумовлені гормональні зміни є

характерними для гіпертиреозу. В динаміці відтворення моделі хронічного непередбачуваного стресу нами відзначено залежний від терміну характер зміни секреторної активності щитоподібної залози, який проявляється її гіперфункцією протягом перших двох тижнів дослідження, що змінюється на гіпотиреоз до кінця дослідження. Подібний характер секреторної активності щитоподібної залози цілком пояснюється альтеруючих стресовим характером моделі дослідження, за умов якого відбувається її компенсаторна або адаптаційна перебудова в аспекті зміни тиреоїдних гормонів. Наше пояснення підтверджується зростанням концентрації ТТГ на 3-4-му тижні дослідження, що, з одного боку, співпадає за часом з гіпотиреозним станом щитоподібної залози, а, з іншого боку, висвітлює компенсаторні намагання організму, а саме аденогіпофізу, стимулювати секреторну активність периферичної залози внутрішньої секреції для покращення енергетичного забезпечення вітальних органів при стресовій ситуації. Аналогічні результати були також отримані раніше, і автори пояснили отримані дані порушенням компенсаторно-приспосувальних реакцій з повною секреторною дисфункцією щитоподібної залози [10].

Стрес-ініційовані секреторні процеси в щитоподібній залозі при гіпотиреозі пояснюються виснаженням її функціональної активності при гіпофункціональному стані, через що зрозуміло, що жодним чином енергетичний потенціал організму не здатен бути покращеним завдяки йод-вмісним гормонам. Наші припущення підтверджуються відсутністю змін ТТГ при гіпотиреозі за умов хронічного стресу.

З іншого боку притаманний для гіпертиреозу більший вміст трийодтироніну та тироксину забезпечує адаптаційні та компенсаторні реакції організму при хронічному стресі, що простежується в динаміці дослідження, але й тут ми бачимо виснаження гормональної та енергетичної активності організму, що, по-перше, проявляється зменшенням концентрації тироксину, якому притаманний більший спектр гормональної активності, та, по-друге, відсутністю змін секреторної активності з боку аденогіпофізу.

Всі простежені нами зміни секреторної активності паращитоподібної залози, по-перше, не є суттєвими, по-друге, є односпрямованими з секреторною активністю щитоподібної залози і, по-третє, свідчать про відсутність навіть опосередкованого залучення паратгормону до функціонального/енергетичного забезпечення хронічного стресу.

Резюмуючи, відзначимо суттєві складнощі з секрецією тиреоїдних йод-вмісних гормонів при гіпотиреозі та протягом різних термінів відтворення хронічної стресової реакції при нормальній функціональній активності щитоподібної залози (Рис. 1). Секреторна потужність щитоподібної залози знаходиться в початковій стадії виснаження при стрес-обумовленій реакції за умов гіпертиреозу. Виснаження секреторної активності щитоподібної залози підтверджується «вимкненням» регуляторної секреторної активності аденогіпофізу.



Рис. 1. Схематичне зображення секреторної активності щитоподібної залози при гормональному забезпеченні хронічного непередбачуваного стресу за умов різного тиреоїдного статусу

Окремим внеском при обговоренні отриманих даних може стати так звана «нейропептидна концепція», сутність якої в даному сенсі пояснюється нейропептидною недостатністю за умов хронічного стресового стану через посилене руйнування пептидних молекул [20, 21]. Доведено, що при стресових впливах, які мають хронічний характер та значну інтенсивність, відбувається порушення нейропептидної взаємодії між гіпоталамусом і гіпофізом, з одного боку, та системна руйнація пептидів в організмі внаслідок безпосереднього стресового впливу, з іншого [7, 21-23]. Йод-вмісні гормони, які також мають пептидну натуру, підпадають таким чином під загальну системну патобіохімічну складову хронічної стресової реакції, результатом якої є зменшення їх концентрації [24]. При цьому ймовірно припустити якнайменше триєдиний механізм секреторної тиреоїдної дисфункції за умов хронічного непередбачуваного стресу – безпосереднє виснаження її секреторної активності, відсутність гіпофізарної стимуляції тиреоїдної секреторної активності та загальний стрес-спричинений катаболізм білків [24, 25].

Отже, незважаючи на вираженість тиреоїдного статусу, секреторна активність щитоподібної залози при гормональному забезпеченні хронічної стресової реакції є обмеженою, що слід враховувати при намаганнях розробити нові схеми комплексної фармакологічної корекції стрес-обумовлених станів та/або запобігти формуванню стрес-ініційованих дисфункцій регуляторних органів та систем організму.

Висновки. В динаміці формування хронічного непередбачуваного стресу відбуваються зміни концентрацій ТТГ, трийодтироніну, тироксину та паратгормону. Зареєстровані гормональні зміни висвітлюють різний профіль гормонального забезпечення стрес-ініційованих реакцій щитоподібною залозою залежно від її тиреоїдного статусу. При нормальній функціональній активності щитоподібної залози в динаміці формування хронічного непередбачуваного стресу зареєстровано підвищення секреції ТТГ та паратгормону, а також хвилеподібне збільшення та зменшення концентрації йод-вмісних гормонів. Гормональні стрес-обумовлені зміни при гіпотиреозі характеризувалися гіпоконцентрацією трийодтироніну та тироксину протягом всього терміну дослідження без суттєвих змін концентрації ТТГ і паратгормону. При гіпертиреозі відзначено підвищення секреторної активності щитоподібної залози без суттєвих змін концентрації ТТГ і паратгормону. Секреторна активність щитоподібної залози при гормональному забезпеченні хронічної стресової реакції є обмеженою, що слід враховувати при намаганнях розробити нові схеми комплексної фармакологічної корекції стрес-обумовлених станів та/або запобігти формуванню стрес-ініційованих дисфункцій регуляторних органів та систем організму.

Література/References

1. Calcia M.A., Bonsall D.R., Bloomfield P.S., Selvaraj S., Barichello T., Howes O.D. Stress and neuroinflammation: A systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233: 1637–1650. doi: 10.1007/s00213-016-4218-9
2. Rom O., Reznick A.Z. The Stress Reaction: A Historical Perspective. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 905: 1-4. doi: 10.1007/5584_2015_195
3. Zefferino R., Di Gioia S., Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav*. 2021; 11(2): e01960. doi: 10.1002/brb3.1960
4. Bisht K., Sharma K., Tremblay M. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiology of Stress*. 2018; 9: 9–21. doi:10.1016/j.ynstr.2018.05.003
5. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskiy S.V. The experimental modelling of stress urinary incontinence. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(6): 486-494. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3244861>
6. Mograbi K.M., Suchecki D., da Silva S.G., Covolan L., Hamani C.. Chronic unpredictable restraint stress increases hippocampal pro-inflammatory cytokines and decreases motivated behavior in rats. *Stress*. 2020; 23(4): 427-436. doi: 10.1080/10253890.2020.1712355.
7. Moroz V.M., Shandra O.A., Vastyanov R.S., Yoltukhivsky M.V., Omelchenko O.D. *Physiology*. Vinnytsia: Nova Knyha. 2016. 722 p.

8. Pardon M.C., Marsden C.A. The long-term impact of stress on brain function: from adaptation to mental diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32(6): 1071-072. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.013.
9. Nicolaides N.C., Kyratzi E., Lamprokostopoulou A., Chrousos G.P., Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015; 22(1-2): 6-19. doi: 10.1159/000362736.
10. Ortiga-Carvalho T.M., Chiamolera M.I., Pazos-Moura C.C., Wondisford F.E. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol.* 2016; 6(3): 1387-1428. doi: 10.1002/cphy.c150027.
11. Pondeljak N., Lugović-Mihić L. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. *Clin Ther.* 2020; 42(5): 757-770. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.03.008.
12. Tiron O.I., Vastyanov R.S., Shapovalov V.Yu., Yatsyna O.I., Kurtova M.M. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. *World of Medicine and Biology.* 2022; 4(82): 246-251. Doi: 10.26724/2079-8334-2022-4-82-246-251
13. Wodzicka-Tomaszewska M., Stelmasiak T., Cumming R.B. Stress by immobilization, with food and water deprivation, causes changes in plasma concentration of triiodothyronine, thyroxine and corticosterone in poultry. *Aust J Biol Sci.* 1982; 35(4): 393-401.
14. Zufry H., Rudijanto A., Soeatmadji D.W., Sakti S.P., Munadi K., Sujuti H., Mintaroem K. Effects of mobile phone electromagnetic radiation on thyroid glands and hormones in *Rattus norvegicus* brain: An analysis of thyroid function, reactive oxygen species, and monocarboxylate transporter 8. *J Adv Pharm Technol Res.* 2023; 14(2): 63-68. doi: 10.4103/japtr.japtr_680_22
15. Сароян М.Ю., Худавердян А.Д., Худавердян Д.Н. Влияние психоэмоционального стресса на содержание тироксина и соматотропного гормона в крови беременных крыс и их потомства. *Биологический журнал Армении.* 2014; 4 (66): 11–16. (In Russian) [*Saroyan M.Yu., Khudaverdyan A.D., Khudaverdyan D.N. The influence of psycho-emotional stress on the content of thyroxine and somatotrophic hormone in the blood of pregnant rats and their descendents. Biological Journal of Armenia. 2014; 4 (66): 11–16*].
16. Langer P., Földes O., Kvetnanský R., Culman J., Torda T., El Daher F. Pituitary-thyroid function during acute immobilization stress in rats. *Exp Clin Endocrinol.* 1983; 82(1): 51-60. doi: 10.1055/s-0029-1210255.
17. Al-Hashem F., Alkhateeb M., Al-Ani B., Sakr H., Khalil M. Exhaustive exercise and vitamins C and E modulate thyroid hormone levels at low and high altitudes. *EXCLI J.* 2012; 11: 487-494.
18. Atici E., Menevse E., Baltaci A.K., Mogulkoc R. Both experimental hypothyroidism and hyperthyroidism increase cardiac irisin levels in rats. *Bratisl Lek Listy.* 2018; 119(1): 32-35. doi: 10.4149/BLL_2018_007.
19. Papp M., Willner P., Muscat R. An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology.* 1991; 104(2): 255-259.
20. Вастьянов Р.С. Патолофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса, 2013. 329. (In Ukrainian). [*Vastyanov R.S. Pathophysiological mechanisms of epileptic activity in chronic epilepsy (experimental study). Dis. ... Dr. Med. Science. Odesa, 2013, 329*].
21. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Бакуменко И.К. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015. 169. (In Russian). [*Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Bakumenko I.K. Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing. 2015. 169*].
22. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Демидов В.М., Бьльский Д.В., Антоненко С.А., Нескоромная Н.В. и др. Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(9): 285-304. (In Russian). [*Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Demidov V.M., Bylsky D.V., Antonenko*

S.A., Neskromnaya N.V. et al *Damage of traumatic and hypoxic origin: common pathogenetic mechanisms. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6(9): 285-304*].

23. Демидов В.М., Демидов С.М., Вастьянов Р.С. Патогенетичне обґрунтування застосування регуляторних пептидів при комплексній терапії хронічного стресу в експерименті. Інтегративна антропологія. 2016; 2: 38-41. (In Ukrainian). [Demidov VM, Demidov SM, Vastyanov RS. *Pathogenetic substantiation of the use of regulatory peptides in complex therapy of chronic stress in an experiment. Integrative Anthropology. 2016; 2: 38-41*].

24. Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B., de Boer S.F., Flugge G., Korte S.M. et al. Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2011; 35: 1291–1301. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.02.003*

25. Zhang J., Huang J., Aximujiang K., Xu C., Ahemaiti A., Wu G. et al. Thyroid Dysfunction, Neurological Disorder and Immunosuppression as the Consequences of Long-term Combined Stress. *Sci Rep. 2018; 8(1): 4552. doi: 10.1038/s41598-018-19564-y*.

Внесок авторів/ authors' contribution:

Концептуалізація (Шнайдер С.А.), методологія (Савицький І.В.), формальний аналіз (Савицький І.В.), керування даних (Шнайдер С.А.), формування висновків (Савицький І.В.), написання статті (Шнайдер С.А., Савицький І.В.). Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding:

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Заява про доступність даних / Data Availability Statement

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

Подяка /Acknowledgments

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів

Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 19.11.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Б. А. Насібулін, Н. С. Бадюк, О. А. Гоженко, В. М. Сірман, Ю. М. Дегтяр,
А. І. Гоженко

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН НИРОК
ПРИ ФЕНІЛГІДРАЗИНОВОМУ УРАЖЕННІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РОЗЧИНУ NaCl
ТА РОЗЧИНУ NaHCO₃**

ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України

Summary. Nasibulin B. A., Badiuk N. S., Gozhenko O. A., Sirman V.M., Deghtiar YU.M., Gozhenko A. I. **COMPARATIVE ASSESSMENT OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF KIDNEYS IN PHENYLHYDRAZINE INJURY USING NaCl SOLUTION AND NaHCO₃ SOLUTION.** – *Ukrainian Research Institute for Medicine of transport, Odessa; e-mail: badiuk_ns@ukr.net.* A study was conducted on the comparative assessment of morphological changes in the kidneys when animals took a 1% NaCl solution and a mixture of 0.75% NaCl and 0.36% NaHCO₃ solutions against the background of phenylhydrazine intoxication. The work was performed on 66 white Wistar rats of autobred breeding with a body weight of 180-200 g, taking into account the requirements of EU and Ukrainian regulatory documents. The research results showed that taking a 1% NaCl solution against the background of phenylhydrazine intoxication reduces the structural manifestations of ARF: the number of fragmented capillary glomeruli decreases, the number of renal corpuscles with inclusions in Bowman's spaces and tubular swelling of the epithelium and spatial inclusions in the lumens decreases. The number of interstitial layers of a normal appearance increases. In cases of taking a mixture of NaCl and NaHCO₃ solutions, the above-described positive changes increase: no eosinophilic inclusions were found in Bowman's spaces; such inclusions are present in individual tubules, medulla tubules without visible changes, like most interstitial layers. The authors believe that the introduction of NaHCO₃ into the body of the affected animal promotes leaching of urine, which prevents massive crystallization of hemoglobin in the renal tubules and reduces the degree of kidney damage.

Key words: kidneys, phenylhydrazine, NaCl, NaHCO₃, acute kidney injury, acute renal failure.

Реферат. Насібулін Б. А., Бадюк Н. С., Гоженко О. А., Сірман В. М., Дегтяр Ю. М., Гоженко А. І. **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН НИРОК ПРИ ФЕНІЛГІДРАЗИНОВОМУ УРАЖЕННІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РОЗЧИНУ NaCl ТА РОЗЧИНУ NaHCO₃.** Проведено дослідження щодо порівняльної оцінки морфологічних змін нирок при прийомі тваринами 1% розчину NaCl та суміші розчинів 0,75% NaCl та 0,36% NaHCO₃ на тлі фенілгідразинової інтоксикації. Роботу виконано на 66 білих щурах лінії Вістар аутобредного розведення масою тіла 180-200 г з урахуванням вимог нормативних документів ЄС та України. Результати досліджень показали, що прийом 1% розчину NaCl на тлі фенілгідразинової інтоксикації зменшує структурні прояви ГНН: знижується число фрагментованих капілярних клубочків, зменшується кількість ниркових тілець з включеннями в боуменових просторах і каналцевим набуханням епітелію і просторовими включеннями в просвітах. Збільшується кількість інтерстиціальних прошарків звичного вигляду. У випадках прийому суміші розчинів NaCl та NaHCO₃ відзначається посилення вищеписаних позитивних змін: у боуменових просторах не виявлено еозинофільних включень; такі включення присутні в окремих каналцях, каналці мозкової речовини без видимих змін, як більшість інтерстиціальних прошарків.

Автори вважають, що введення в організм ураженої тварини NaHCO_3 сприяє вилуженню сечі, що запобігає обширній кристалізації гемоглобіну в ниркових каналцях і знижує ступінь пошкодження нирок.

Ключові слова: нирки, фенілгідазин, NaCl , NaHCO_3 , гостре пошкодження нирок, гостра ниркова недостатність.

Вступ. Фенілгідазин і його похідні спочатку використовувалися як жарознижувальні засоби або засоби для лікування поліцитемії. Водночас були повідомлення, що ця сполука пошкоджує еритроцити та викликає вторинні порушення селезінки та нирок. У зв'язку з цим завдяки його здатності фенілгідазин протягом багатьох років використовували для відтворення експериментальної анемії у тварин.

Останнім часом доведено, що фенілгідазин як гемолітична отрута може спричинити гостре пошкодження нирок (ГПН), аж до гострої ниркової недостатності [3, 4]. Встановлено, що основним патогенетичним механізмом гострої ниркової недостатності при гемолізі є блокада просвіту ниркових каналців кристалізованим у сечі з кислим рН гемоглобіну [2].

Раніше нами було показано, що пиття щурами 0,9 % розчину хлориду натрію на тлі розвитку гострої ниркової недостатності знижує ступінь ураження нирок, підвищує швидкість клубочкової фільтрації та знижує рівень азотемії [3, 4, 5]. Виходячи з наявних даних, ми припустили, що надходження в організм тварини з фенілгідазинової гострої ниркової недостатності хлориду натрію може надавати ренопротекторну дію, а спільне пиття розчину хлориду натрію і бікарбонату натрію і завдяки залужуванню сечі останнім може посилювати цей лікувальний ефект.

Виходячи з вищесказаного, **метою роботи** було проведення порівняльного морфологічного аналізу ниркової паренхіми у щурів фенілгідазинової ГНН, які отримували розчин хлориду натрію та суміші розчинів хлориду натрію та бікарбонату натрію.

Матеріали та методи

Матеріалом даної роботи послужили дані, отримані при дослідженні 66 білих щурів лінії Вістар аутобредного розведення масою тіла 180-200 г. Роботи проводилися з дотриманням вимог нормативних документів ЄС та України [2, 3]. Відповідно до завдань роботи тварини були ранжовані на 4 групи:

I група – 15 щурів – інтактні тварини, які перебували в стандартних умовах віварію та послужили контролем.

II група – 17 щурів, яким одноразово підшкірно вводили 10 мг/кг фенілгідазину.

III група – 17 щурів, яким на тлі одноразового введення підшкірно 10 мг/кг фенілгідазину отримували в режимі вільного напування 1% розчин NaCl .

IV група – 17 щурів, які на фоні одноразового підшкірного введення 10 мг/кг фенілгідазину в режимі вільного напування отримували суміш розчинів 0,75 % NaCl і 0,36 % розчину NaHCO_3 .

Через 72 години після введення фенілгідазину, коли чітко виявляли функціональні порушення нирок, тварин виводили з досвіду декапітацією під легким ефірним наркозом [6, 7]. Видобували нирки, які фіксували 24 години в 4 % розчину фенілгідазину.

Після фіксації матеріал проводили через спирти зростаючої концентрації і заливали целоїдин за загальноприйнятою методикою.

З одержаних блоків готували гістологічні зрізи завтовшки 7-9 мкм. Препарати фарбували гематоксин-еозинном та досліджували під світловим мікроскопом з оцінкою змін у нефронах та їх складових.

Результати та обговорення

Візуальне макроскопічне дослідження нирок тварин із усіх піддослідних груп не виявило відмінностей від нирок контрольних тварин. Довжина нирок 16-19 мм, поверхня гладка блискуча, капсула знімається легко, тканина нирок має коричнево-червоне забарвлення.

Дослідження гістологічних препаратів нирок щурів через 72 години після введення

фенілгідразину в дозі 10 мг/кг виявило наступні зміни. У кірковій речовині нирок ниркові тільця розташовуються нерівномірно, формуючи скупчення. Ниркові тільця округлі, боуменова мембрана ціла щільна. Частина капілярних клубочків звичайного виду, частина – фрагментована, у деяких тільцях капілярні клубочки зморщені. Між петлями фрагментованих капілярних клубочків діapedезно вийшли еритроцити та включення (невеликі) гомогенних мас. У тільцях з округлими капілярними клубочками в капілярах ендотелій набряклий, між петлями капілярів включення гомогенних мас.

Боуменовий простір розширений, часто містить еозинофільні включення. Звивисті каналці в цілому без грубих змін, хоча частина з них закриті та заповнені невпорядкованими епітеліоцитами, в епітеліоцитах зустрічаються вакуолі, а в просвіті значної частини каналців визначаються гомогенні еозинофільні маси (рис. 1). Прямі каналці також мають набряклий епітелій з вакуолами в цитоплазмі частини їх. Гомогенні маси визначаються у просвіті деяких каналців. Інтерстиціальні прошарки розширені, в них визначаються фіброзні волокна і лімфоцити, що розташовуються з різною щільністю розподілу, а також еритроцити та лімфоцити є навколо частини тілець. Внутрішньониркові судини розширені.

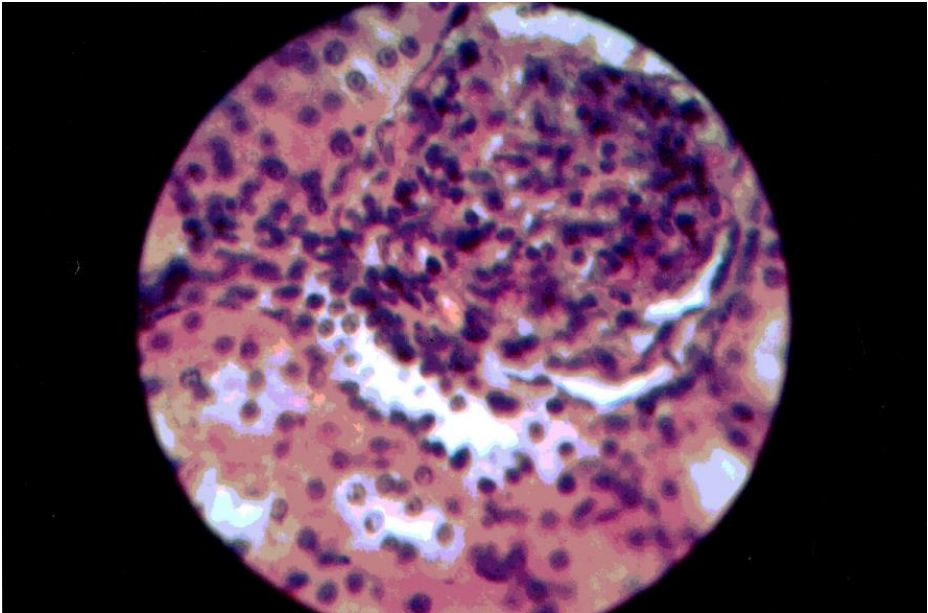


Рис. 1. Нирка щура з фенілгідразиновою інтоксикацією. Звивисті каналці з еозинофільними масами у просвіті. Каналець заповнений невпорядкованими епітеліоцитами.

Фарб. Гематоксилін-еозин. 3б. $\times 300$.

У щурів, які на тлі одноразового введення фенілгідразину в дозі 10 мг/кг отримували в режимі вільного напування 1% розчин NaCl, у кірковій речовині ниркові тільця розташовуються групами. У переважній більшості ниркових тілець боуменова капсула щільна однорідна, в деяких вона потовщена за рахунок розпушування. Капілярні клубочки округлі, лише у деяких тільцях вони фрагментовані. Ендотеліоцити в капілярах набрякли зі збільшеними ядрами та базофільною цитоплазмою. Між петлями капілярів поодинокі еритроцити. Боуменові простори розширені і в деяких із них білкові включення. Навколо деяких ниркових тілець скупчення, але не густі, лімфоцитів.

Покручені ниркові каналці звичайного виду, у просвіті деяких з них еозинофільні включення та еритроцити (рис. 2). У таких каналцях епітеліоцити набрякли. Канальці мозкової речовини характеризуються набуханням епітеліоцитів, інших відмінностей від контролю не виявлено. Інтерстиціальні прошарки здебільшого розширені за рахунок скупчення лімфоцитів, здебільшого звичайні вузькі. Внутрішньониркові судини розширені.

Фіброзних волокон в інтерстиціальних прошарках не виявлено.

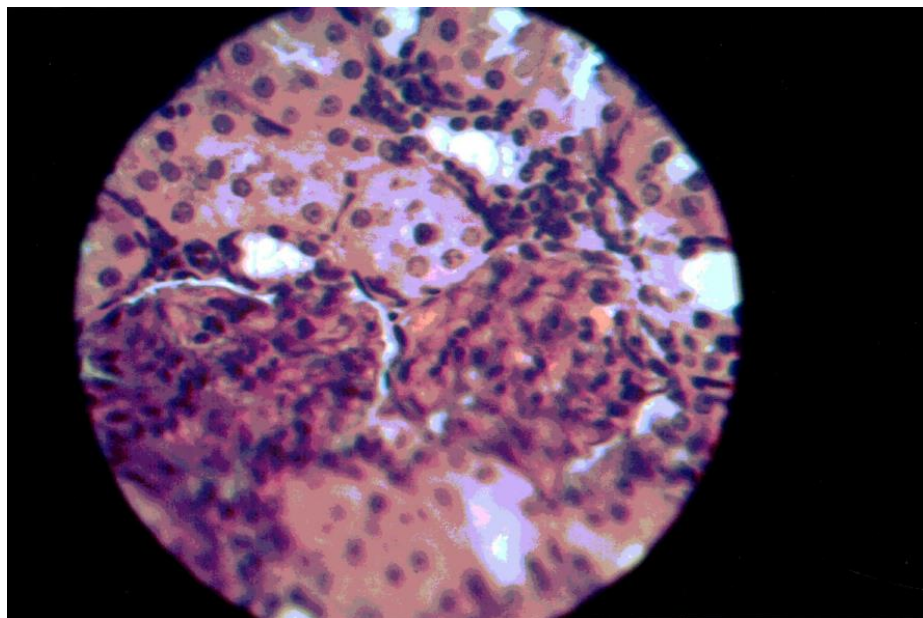


Рис. 2. Нирка щура, який отримувач 1% розчин NaCl на тлі фенілгидразинової інтоксикації. Частина каналців з набуханням епітелію, частина з еозинофільними масами та/або еритроцитами у просвіті.
Фарб. Гематоксилін-еозин. Зб.: $\times 300$.

Дослідження гістологічних препаратів нирок щурів, які на тлі одноразового підшкірного введення 10 мг/кг фенілгидразину отримували в режимі вільної напування суміш розчинів 0,75 % NaCl та 0,36 % NaHCO₃, отримували наступне.

У кірковій речовині ниркові тільця розташовуються групами, вони округлої форми. Боуменова мембрана однорідна щільна, хоча в деяких ниркових тільцях визначаються ділянки її розпушення. Капілярні округлі клубочки, цитоплазма епітеліоцитів базofilна, набрякла. Епітеліоцитів та білкових включень між капілярними петлями не визначається. Боуменові простори розширені. У деяких тільцях у цих просторах дрібні еозинофільні включення. Простір навколо ниркових тілець не містить еритроцитів або лімфоцитів. Внутрішньониркові судини повнокровно розширені.

Звивисті каналці звичайного вигляду, епітелій лише в деяких каналцях набряклий. Еозинофільні включення визначаються у просвіті лише в поодиноких звивистих каналцях.

Канальці мозкової речовини без видимих змін. Інтерстиціальні прошарки здебільшого тонкі щільні, в деяких є фібропласти та скупчення еритроцитів.

Таким чином, результати наших досліджень показали, що фенілгидразин викликає появу в нирках ознак гострого пошкодження: фрагментація та зморщування капілярних клубочків, вихід еритроцитів та еозинофільних мас у боуменовий простір. В інтерстиції з'являються лімфоїдні елементи, судини нирок розширені.

Отримані піддослідними пацюками 1% розчину NaCl знижує вираженість проявів гострого пошкодження нирок: зменшується кількість фрагментованих капілярних клубочків, не виявлено діapedез еритроцитів, зменшується утворення еозинофільних мас. У випадках, коли піддослідні тварини на тлі введення фенілгидразину отримували суміш розчинів 0,75 % NaCl та 0,36 % NaHCO₃, пошкодження нирок було незначним, зберігався лише невеликий вихід еозинофільних мас у боуменовий простір у ниркових тільцях.

Результати морфологічних досліджень підтверджуються даними про зменшення ступеня азотемії, судячи з концентрації креатиніну в плазмі крові, який підвищувався після введення фенілгидразину, але на фоні пиття 1% розчину хлориду натрію зменшувалася. Пиття розчинів хлориду і бікарбонату натрію практично нормалізувало концентрацію

креатиніну. Отже, запропонована технологія використання для пиття розчинів 0,75% NaCl і 0,36% NaHCO₃ має нефропротекторний ефект при фенілгідразинової нефропатії.

Отримані дані дозволяють рекомендувати апробацію цієї технології при ГПН, що виникають при дії гемолітичних отрут. Розробка такого методу ренопротекції актуальна у зв'язку з тим, що в Європі мали місце у 2014-2015 роках летальні випадки внаслідок інфікування токсичним штамом кишкової палички, у патогенезі якої поряд з токсичним пошкодженням судин важливим був гемолітичний ефект з розвитком ГПН та ГНН [8, 9].

Отже, технології ренопротекції зі зменшенням кристалізації гемоглобіну в ниркових каналцях та збільшенням швидкості струму сечі можуть бути складовою терапії таких станів.

Важливо відзначити, що застосування такої технології не тільки сприятиме зменшенню гіпоксичного ураження нирок [10], але і перешкоджатиме зменшенню кількості функціонуючих нефронів [11].

Література/References:

1. Rajagopal RE, Balasabramanian M, Kalyanaraman S. – Phenylhydrozine hydrochlorid induced dosedependent embryo cytotoxicity in zebrafish. – *Bioinformation*, 2019. – Apr15: 15(4): 255-260. doi: 10.6026/97320630015255.

2. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета от 22 сентября 2010 г. по защите животных, используемых в научных целях. – *Official Journal L 276*, 20.10.2010. – P.0033-0079 [*Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes*. – *Official Journal L 276*, 20.10.2010. – P.0033-0079].

3. Наказ Міністерства освіти і науки, молоді і спорту України № 249 від 01.03.2012. – Офіційний вісник України від 06.04.2012. – 2012., № 24. стор. 82, стаття 942 код акту 60909/2012 [*Order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine No. 249 dated March 1, 2012*. – *Official Gazette of Ukraine dated 04/06/2012*. – 2012., No. 24. p. 82, Article 942, Act Code 60909/2012].

4. Kristal N.V., Gozhenko A.I., Sirman V.M. Pathophysiology of kidney. Kyiv: 2017, 230 p.

5. Mulay S.R., ShiMax, Anders H.S. Novel insights into Crystalindced kidney injury. *Kidney Di. (Basel)*. 2018; 4(2): 49-57. doi: 10/1159/000487671.

6. А. И. Гоженко. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек. Автореферат на соискание степени доктора медицинских наук. Черновцы. – 1987. – 39 с. [A. I. Gozhenko. *Energy supply of the main renal functions and processes in normal conditions and in case of kidney damage. Abstract for the application for the degree of doctor of medical sciences. Chernivtsi - 1987. - 39 p.*]

7. О.Ф. Возіанов, А.І. Гоженко, О.С. Федорук. Гостра ниркова недостатність. Одеса. – 2003. – 398 с. [O.F. Vozianov, A.I. Gozhenko, O.S. Fedoruk *Acute renal failure. Odessa. - 2003. - 398 p.*]

8. А.И. Гоженко. Патофизиология почек: от эксперимента к клинике. Одесса. – 2013. 39с. [A. I. Gozhenko *Kidney pathophysiology: from experiment to clinic. Odessa. – 2013. 39 p.*]

9. Директива 2010/63/EU Європейського парламенту та Ради від 22.09.2010 про захист тварин, що використовуються для наукових цілей. – *Official Journal L 276*, 20.10.2010. – P. 0033-0079 [*Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes*. – *Official Journal L 276*, 20.10.2010. - P. 0033-0079].

10. Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту № 249 від 01.03.2012. – Офіційний вісник України від 06.04.2012. – 2012. – № 24. – стор.82, стаття 942. – код акту 60909/2012 [*Order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports No. 249 dated March 1, 2012*. – *Official Gazette of Ukraine dated 04/06/2012*. – 2012. – No. 24. – page 82, article 942. – act code 60909/2012].

11. А.И. Гоженко, В.Ю. Карагаускас, С.И. Доломатов. Влияние водной и осмотических нагрузок при экспериментальной нефропатии, вызванной хлоридом ртути. *Нефрология*. – 2002. – 6(3). – с. 72-74 [A. I. Gozhenko, V. Yu. Karagauskas, S.I. Dolomatov.

Influence of water and osmotic loads in experimental nephropathy caused by mercuric chloride. Nephrology. - 2002. - 6(3). - with. 72-74].

12. Lucas GNC, Leitao ACC, Alencar R.L., Xaviez RMF, Daher E.F., da Silva Junior G.B. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drug. J. Brasnephrol. 2019; 41 (1): 124-130. Doi: 20.1590/2175-8239-JBN-2018-D 109.

13. А.И. Гоженко. Патогенез токсической нефропатии. Актуальные проблемы медицины транспорта. 2006, № 4. – С. 9 – 15 [13. A.I. Gozhenko Pathogenesis of toxic nephropathy. Actual problems of transport medicine. 2006, No. 4. - P. 9-15]

14. Marky K., Spanou L. Acute kidney injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. Clin. BioChem. Rev. 2016; 37 (2): 85-98.

15. Rochal Laurentino M., Castelo L.R., Silva Lee S.A., Cozzi, Bush E.L., Rabb H. Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A. Review Am. J. Kidney Dis. 2018, 72(6): 846-56. doi: 10.1053/j.ajkd. 2018. 03.028/

Внесок авторів/authors' contribution

Автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію, написання та затвердження статті. Автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding: Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Висновок комісії по біоетиці.

Отримано позитивне рішення комісії з біоетики ДП УНДІ МТ МОЗУ (протокол № 6 від 11.08.2023). Дослідження проводилися згідно «Європейська конвенція щодо захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях», 1986 (додаток №2); «Міжнародні рекомендації (етичний кодекс) щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин», прийняті у 1985 році Радою міжнародних наукових організацій (додаток №3);

Заява про доступність даних.

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Конфлікт інтересів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 27.11.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 546.28:613.31

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606801>

В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко

МАГНІЙ У ПИТНІЙ І МІНЕРАЛЬНІЙ ВОДІ

Одеський національний медичний університет

Authors informationБабієнко В.В. <https://orcid.org/0000-0002-4597-9908>Мокієнко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-4491-001X>

Summary. Babienko V. V., Mokienko A. V. **MAGNESIUM IN DRINKING AND MINERAL WATER.** *Odessa National Medical University; e-mail mokienkoav56@gmail.com*

The analysis of the literature showed the need to generalize scientific information about the magnesium content in drinking and mineral waters. Goal: analysis of literature data on the significance of magnesium in drinking and mineral waters. Materials and methods: bibliometric, analytical. The review is devoted to the analysis of literature data on magnesium content in drinking and mineral waters. It has been shown that water rich in magnesium can provide up to 30% of the daily requirement. It has been proven that the degree of effectiveness of the organism's biological response to the administration of magnesium-containing natural waters to animals depends on the salt form of the magnesium ion in their chemical composition. Data are given on the biological role of magnesium, as the main component of bischofite, and the features of magnesium deficiency and methods of its correction. The results of experimental and clinical studies of Poltava bischophyte and balneological remedy "Magnesium oil" are presented. An analysis of literature data on magnesium content in drinking and mineral natural table waters was carried out. The need to implement a program to minimize magnesium deficiency in the population is substantiated.

Key words: magnesium, drinking water, mineral water, magnesium deficiency, program.

Реферат. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В. **МАГНІЙ У ПИТНІЙ І МІНЕРАЛЬНІЙ ВОДІ.** Аналіз літератури показав необхідність узагальнення наукової інформації щодо вмісту магнію у питних і мінеральних водах. Мета роботи: аналіз даних літератури щодо значимості магнію у питних та мінеральних водах. Матеріали та методи: бібліометричні, аналітичні. Огляд присвячено аналізу даних літератури щодо вмісту магнію у питних і мінеральних водах. Показано, що вода, багата магнієм, може забезпечити до 30% денної норми. Доведено, що ступінь ефективності біологічної відповіді організму на введення тваринам магнієвмісних природних вод залежить від сольової форми іона магнію у їх хімічному складі. Наведено дані щодо біологічної ролі магнію, як основної складової частини бішофіту, та особливості прояви дефіциту магнію і методи його корекції. Представлено результати експериментальних та клінічних досліджень Полтавського бішофіту та бальнеологічного засобу «Магнієва олія». Проведено аналіз даних літератури щодо вмісту магнію у питних та мінеральних природних столових водах. Обґрунтовано необхідність впровадження програми мінімізації магнієвого дефіциту у населення.

Ключові слова: магній, питна вода, мінеральна вода, дефіцит магнію, програма.

Вступ. Вміст магнію у водопровідній/бутильованій воді може бути значним фактором його споживання. Кількість магнію у водопровідній, мінеральній та бутильованій воді залежить від джерела та марки (від 1 мг/л до більш ніж 120 мг/л) [1-3]. Магній у воді є варіантом задоволення потреб організму, оскільки він має високу біодоступність [4]. Встановлено більш високу біодоступність магнію при вживанні мінеральної води, багатой на Mg^{2+} [5].

Мета роботи: аналіз даних літератури щодо значимості магнію у питних та мінеральних водах.

Матеріали та методи: бібліометричні, аналітичні.

Результати досліджень та їх обговорення

1. *Магній у мінеральних водах та бальнеологічних засобах.*

Вода, багата магнієм, може забезпечити до 30 % денної норми. Стандарт Кодексу щодо природної мінеральної води не стосується вмісту магнію [6]. Згідно Європейських правил щодо бутильованої питної води на етикетці може бути зазначено, що вона багата на магній, якщо вона містить його більше 50 мг/л [7].

Доведено, що ступінь ефективності біологічної відповіді організму на введення тваринам магнієвмісних природних вод залежить від сольової форми іона магнію у їх хімічному складі. Аналіз отриманих даних показує, що магнієвмісні природні засоби, в хімічному складі яких переважала сульфатна сольова форма Mg^{2+} (мінеральні води), мають стимулюючий вплив на метаболічні процеси в печінці, а ті, в яких іон Mg^{2+} міститься в основному в сольовій хлоридній формі (розведення бішофіту) - на функціональний стан нирок та на процеси збудження в ЦНС. Іншими словами, біологічна активність магнієвмісних природних засобів певною мірою залежить від сольової форми знаходження в них магнію, а також кількості присутнього в них кальцію [8].

В аналітичному огляді наведено дані щодо біологічної ролі магнію (основної складової частини бішофіту) та описано особливості проявів дефіциту магнію і методи його корекції. Показано ефективність призначення фармакологічних магнієвмісних препаратів, а також препаратів, отриманих з бішофіту, або призначення внутрішнього прийому різних розведень природного мінералу. Наведено результати експериментальних досліджень та клінічних спостережень, які обґрунтовують доцільність і перспективність подальшого вивчення ефективності бішофіту і створення науково обґрунтованих рекомендацій для розширення його використання у лікувальній практиці [9].

Представлено огляд даних літератури щодо існуючих способів лікування хронічного гастриту в залежності від типу даного захворювання. Зроблено акцент на біологічних особливостях ролі магнію в організмі людини і наведено огляд експериментальних робіт, присвячених вивченню дії бішофіту і бішофітвміщуючих речовин на перебіг запальних змін в гастродуоденальній зоні [10].

Експериментальними дослідженнями доведено, що курс внутрішньошлункового прийому Полтавського бішофіту сприяє активації процесів регенерації слизової оболонки шлунку при її пошкодженні, нормалізує початкові порушення вуглеводного обміну, функціональний стан серцево-судинної системи та повільно обмежує імунозапальні процеси у суглобах.

При зовнішньому застосуванні у експериментальних тварин показано наявність біологічної активності «Засобу для підвищення активності адаптаційних систем організму», який є преформованим лікувальним засобом, що складається з двох складових — водного розчину Полтавського бішофіту та розчину природного сапропелю.

Застосування Полтавського бішофіту у комплексному лікуванні значно посилює ефективність відновлювальної терапії найбільш розповсюджених категорій захворювань — хворих гастроентерологічного профілю та хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки [11, 12].

У роботі [13] вивчено ефективність лікування тривожних та депресивних розладів у хворих з хронічним остеоартрозом за допомогою бальнеологічного засобу «Магнієва олія». Встановлено, що тривожні та депресивні розлади у хворих з хронічним остеоартрозом виявлятимуться у трьох варіантах: змішана тривожна та депресивна реакція, обумовлена

розладом адаптації; змішаним тривожним та депресивним розладом та тривожним та депресивним розладом органічного походження. Показано терапевтичну ефективність внутрішнього прийому «Магнієвої олії», що виявляється у зменшенні вираженості психопатологічної симптоматики [13].

Міні-огляд [14] присвячений сучасним уявленням про біологічну роль магнію, проблемі його нестачі в організмі людини та експериментальному обґрунтуванню можливості використання мінеральних вод (МВ) з різною концентрацією магнію, отриманих шляхом розведення бальнеологічного препарату «Магнієва олія» (ВАМО) з метою оздоровлення та профілактики багатьох захворювань, пов'язаних з дефіцитом магнію. Застосування питної води на основі ВАМО призводить до поліпшення емоційного стану тварин і зниження емоційного стресу. МВ на основі ВАМО з концентрацією магнію 2,0 і 4,0 г/л мають седативну дію на емоційний стан тварин і збудливу – на окремі показники ЦНС. Мінеральні води з різним вмістом магнію виявляють різну біологічну активність, характер і особливості якої дозволяють використовувати їх з лікувальною метою.

Експериментальна робота [15] присвячена дослідженню впливу бальнеологічного засобу «Магнієва олія» на функціональний стан нирок у щурів із експериментальним артрозом. Артроз моделювали за допомогою ін'єкції дексаметазону в колінний суглоб білих безпородних щурів Вістар. У щурів 1-ї групи досліджували сечовидільну та екскреторну функцію нирок на тлі розвитку патологічного процесу, у 2-й групі – на фоні основного артрозу та трансдермального застосування засобу, який містить 95 % магнію хлориду. Контрольну групу становили здорові щури. Виявлено, що добове навантаження на сечу було на 17% менше, ніж у щурів з артрозом, за рахунок зниження швидкості клубочкової фільтрації на 43%, виведення калію, натрію та хлору на 30% і виведення креатиніну на 10%. Трансдермальне застосування хлоридно-магнієвого розчину із загальною мінералізацією 15 г/л призвело до практично повного відновлення сечовидільної функції нирок із частковим відновленням їх видільної функції – екскреція калію та креатиніну не відрізнялася від рівня 3-ї групи, а секреція натрію та хлору зросла порівняно з 1 групою, але не досягла рівня контролю. Аналіз отриманих даних дозволяє стверджувати, що при розвитку артрозу порушується функціональний стан нирок. Навіть часткове відновлення функції нирок під впливом магнієвмісного засобу призводить до стабілізації гомеостазу та сприяє усуненню дегенеративних змін у суглобах [15].

2. Магній у питній воді

Відповідно до ДСТУ 4808:2007 [16] норматив магнію для поверхневих вод залежно від класу якості води 1-4 коливається від 10 до 80 мг/л, для підземних вод від 10 до 30 мг/л. У санітарних правилах [17] магній нормується лише у воді фасованій, з пунктів розливу та бюветів на рівні ≤ 80 мг/л, а у додатку 4 (Показники фізіологічної повноцінності мінерального складу питної води) норматив становить 10-50 мг/л. Аналіз причин такого нормування магнію у воді показав таке.

Насамперед слід наголосити на безуспішності спроб відповісти на запитання: чим зумовлений такий норматив фізіологічної повноцінності. Власне магнію, зокрема як макроелементу питної води, присвячені лише оглядові вітчизняні роботи. Головним чином магній сприймається як складовий компонент жорсткості води.

За даними англійських учених, вміст магнію в міокарді у померлих від серцевих нападів було зниженим на 12-15%. За рахунок жорстких вод дефіцит магнію може значно знижуватись, а споживання м'яких вод може призводити до ще більшого дефіциту його в організмі. Так, Magier [18] демонструє лінійну залежність надходження магнію від жорсткості води та виводить формулу надходження його (у міліграмах на день): $(0,17 \times \text{жорсткість}) + 238$. Ця лінійна регресія дозволяє оцінити роль магнію, що міститься у питній воді. При нульовій жорсткості води щоденне споживання магнію становить 238 мг (за рахунок харчових продуктів), а при жорсткості 8 мМ/л – вже 306 мг, тобто на день додатково надходить 68 мг.

Підраховано, що кожні 2 мМ/л жорсткості є джерелом 6-7 % загального надходження магнію. Це збігається з даними, за якими при жорсткості води 7 мМ/л надходить додатково 27 %. Встановлено, що їжа, приготовлена на природно-м'якій або штучно пом'якшеній воді, втрачає мікроелементи; в той же час, якщо їжа готується на «жорсткій» воді, вона може накопичувати мікроелементи. На користь ролі «водного магнію» свідчить краща

засвоюваність його з води (до 60%), ніж з їжі (30%). У зв'язку з цим роботи, які мають переважно характер епідеміологічних спостережень і підтверджують роль магнію «жорстких вод» у зниженні серцево-судинної патології, набувають особливого значення.

У 1975 р. Neri із співавт. [19], що досліджували 575 джерел водопостачання та частоту серцево-судинних захворювань у відповідних районах, установили: з 15 елементів, присутніх у воді, магній – найімовірніший «кандидат» у попередженні серцевих захворювань. Виявлено значну кількість (10 000 на рік) випадків смерті чоловіків 45-64 років у районах Англії та Уельсу, де населення використовує м'яку воду для пиття. У штаті Огайо (США) в регіоні, де питна вода містить магнію менше 15 мг/л, виявлено більш високу частоту серцево-судинних захворювань, ніж у районах із вмістом магнію у воді 36 мг/л.

Anderson із співавт. [20], досліджуючи 350 гістологічних препаратів від 161 трупа, встановили, що магнію у міокарді жителів району з м'якою водою на 6% менше, ніж у померлих жителів районів із «жорсткою» водою. У Канаді, США та деяких європейських країнах спостерігалися випадки раптової смерті дорослих людей від гострої серцевої недостатності без будь-яких симптомів. Ці випадки також частіше зустрічалися в районах з «м'якою» питною водою, що містить недостатню кількість магнію.

В дослідженнях, проведених на добровольцях - жінках, у раціонах яких був різний вміст магнію, було продемонстровано лінійну залежність надходження магнію в організм від жорсткості води та показано, що кожен 2 мМ/л жорсткості є джерелом 6-7 % загального надходження магнію, тобто навіть за нормальної жорсткості води (7 мМ/л) додатково надходить 27% магнію [21].

Іноді серцево-судинна система за нестачі кальцію та магнію реагує швидко. У Чехії та Словаччині (2000-2002 рр.), коли в системі централізованого водопостачання стали використовувати метод зворотного осмосу, вже через кілька місяців з'явилося багато скарг населення з боку серцево-судинної системи, пов'язаних із гострою нестачею кальцію або магнію.

Відповідно до загальної думки вчених та органів охорони здоров'я Нідерландів, Великобританії та США слід обережніше підходити до пом'якшення води для збереження в ній природного вмісту неорганічних компонентів і насамперед магнію. За цими рекомендаціями слід пом'якшувати лише воду, що йде на промислові потреби.

Вищезазначене дозволяє судити про необхідність більш глибокого та всебічного вивчення питань, пов'язаних із певною роллю магнію жорстких вод у запобіганні серцево-судинним захворюванням, що диктується вимогами оптимізації умов питного водокористування [21].

Результати аналізу концентрацій магнію у воді поверхневих вододжерел, як основного джерела водопостачання населення України, показують наступне.

Середній вміст магнію у природних водах м. Київ наступний (мг/л): р. Дніпро з притоками – 23,18, озера та ставки – 20,17; райони міста – Деснянський район – 14,47, Лівобережна частина-14,75, Центральна та Південна частина-20,20, Західна частина-13,91 [22]. У р. Дністер концентрація магнію коливається від 13,4 до 40,1 (середня 26,9±8,79) мг/л [23], Дунаї – від 11,6 до 13,1 мг/л [24, 25]. Аналіз середньоарифметичного вмісту основних іонів та мінералізації р. Сейм за різні періоди спостережень (1964–2013 рр.) показав коливання магнію в межах від 17,03 до 21,44 мг/л [26]. В окремих природних джерелах Львівської області концентрація магнію коливається від 0 до 50 мг/л [27], у пунктах розливу питної води (10) (м. Львів) – 0 – 17,02 мг/л [28]. У верхів'ї Дністра максимальну концентрацію магнію зареєстровано на рівні 14,7 мг/л, при цьому просторових змін його вмісту у водах річок басейну залежно від фізико-географічних особливостей не виявлено [29].

Проведена гігієнічна оцінка 25 мінеральних природних столових вод (близьких за своїм складом питним) 12 областей України свідчить про рівні магнію від 4 до 41,9 мг/л у 23 зразках і лише у двох 53,5 та 87,6 мг/л [30].

За визначенням експертів ВООЗ [31], «Безпечна питна вода не становить жодного значного ризику для здоров'я в результаті її споживання протягом усього життя, включаючи різну вразливість, яка може виникати на різних етапах життя».

У таблиці 8.7 Посібника ВООЗ з якості питної води (2020 р.) [31], яка має назву Naturally occurring chemicals for guideline values have not been established (Природні хімічні компоненти, яким було встановлено нормативні значення), магній відсутній. Щодо жорсткості сказано таке: жорсткість не є медичною проблемою при рівнях, знайдених у питній воді. Може торкнутися прийнятності питної води (див. розділ 10). У цьому розділі наголошується, що поріг смаку для іона кальцію знаходиться в діапазоні 100-300 мг/л залежно від зв'язаного аніону, для магнію, ймовірно, нижче, ніж для кальцію. На цій підставі нормативного значення для жорсткості в питній воді не запропоновано і подано чергове посилання на Додаток 1 даного керівництва, у відповідній публікації якого [32] представлено огляд вкладу питної води при щоденному споживанні кальцію та магнію та оцінки можливого здоров'я споживачів, включаючи скорочення серцево-судинної захворюваності, смертності та остеопорозу.

За даними дослідження, проведеного Німеччини, поширеність дефіциту магнію у загальній популяції становить 14,5 %, а субоптимальний рівень спостерігається у 33,7 % населення [33]. Відомий дослідник магнію як засобу натуральної алопатії Марк Сіркус [34] піднімає планку магнієвого дефіциту для американців ще вище - до 80% населення. Тому не дивно, що дефіцит магнію є самостійною нозологічною одиницею у Міжнародній класифікації хвороб (МКХ-10) (код E61.2).

3. «Магнієва олія» та магнієва програма

Результати експертизи бальнеологічного засобу «Магнієва олія» свідчать про його високу ефективність у профілактиці та лікуванні різних захворювань. Розроблено та затверджено інструкції для зовнішнього та внутрішнього застосування, отримано патенти [35-37], опубліковано інформаційні листи [38-40].

Аналіз даних літератури свідчить, що магній саме у тій формі, яка міститься в бальнеологічному засобі «Магнієва олія», є потужним засобом корекції магнієвого дефіциту – патогенетичної основи всіх хвороб. Застосування засобу дозволяє мінімізувати симптоматику та об'єктивні ознаки захворювань на системному рівні.

У зв'язку з цим, є необхідною розробка та впровадження магнієвої програми, яка передбачає виконання наступних заходів.

- Інформування населення через засоби інформації щодо важливості корекції магнієвого дефіциту.

- Анкетування населення різних категорій, насамперед, найбільш уразливих контингентів (вагітні, діти, люди похилого віку, особи на амбулаторному та стаціонарному лікуванні, хворі на імунодефіцит різного генезу тощо) за розробленою анкетною з ранжуванням ступеню дефіциту магнію.

- Консультування хворих.

- Визначення вмісту магнію у крові осіб із ознаками достовірного дефіциту магнію.

- Пошук кореляційних залежностей між результатами анкетування, суб'єктивними та об'єктивними ознаками захворювання.

- Розробка уніфікованих протоколів корекції дефіциту магнію з профілактичною метою та за різних патологічних станів.

- Видання щорічного звіту щодо оцінки сучасного стану проблеми дефіциту магнію та його корекції у населення.

- Участь у конференціях державного та міжнародного рівня.

- Створення окремого веб-сайту, на якому можна отримати наукову чи практичну інформацію щодо цієї проблеми.

Ця програма не має аналогів ані в Україні, ані в жодній із країн колишнього СРСР [41].

Література:

1. Takahashi Y., Imaizumi Y. Hardness in Drinking Water. *Eisei Kagaku*. 1988. V. 34. P. 475–479.
2. Van Der Aa M. Classification of mineral water types and comparison with drinking water standards. *Environ. Earth Sci*. 2003. V. 44. P. 554–563.

3. Magnesium in tap and bottled mineral water in Spain and its contribution to nutritional recommendations. F. Maraver et al. *Nutr. Hosp.* 2015. V. 31. P. 2297–2312.
4. Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. M. Verhas et al. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002. V. 56. P. 442–447.
5. Meal effect on magnesium bioavailability from mineral water in healthy women. M. Sabatier et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. V. 75. P. 65–71.
6. Стандарт Кодекса на природные минеральные воды CODEX STAN 108-1981 с изм. 1997, 2001, 2008 г. С. 29-35. Цит. по Зуев Е.Т., Фомин Г.С. Питьевая и минеральная вода. Требования мировых и европейских стандартов к качеству и безопасности. М. : Протектор, 2003. 320 с.
7. Директива 2009/54/ЄС Європейського парламенту та Ради від 18 червня 2009 р. щодо експлуатації та маркетингу природних мінеральних вод.
8. Роль солевой формы иона магния в биологической активности магнийсодержащих природных средств. Н.А. Алексеенко и др. *Медицина реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2010. № 1. С. 21-24.
9. Золотарева Т.А., Павлова Е.С. Применение бишофита как магнийсодержащего природного фактора. *Медицина реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2010. № 1. С. 24-27.
10. Шевченко Н. О. Перспективи внутрішнього застосування бішофіту для лікування запальних захворювань гастродуоденальної зони. *Медицина реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2011. №.1. С. 39-41.
11. Внутрішній прийом Полтавського бішофіту (експериментально-клінічні дослідження). К.Д. Бабов та ін. К.: КІМ, 2010. 88 с.
12. Полтавський бішофіт – біологічна дія, ефективність лікувального застосування. К.Д. Бабов та ін. Одеса: «ПОЛІГРАФ», 2018. 104 с.
13. Битенский В. С., Шевченко-Битенский К. В., Польшакова Т. В. Влияние внутреннего применения бальнеологического средства «Магниевое масло» на тревожные и депрессивные коморбидные расстройства при остеоартрозах. *Медицина реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016. № 4. С. 19-28.
14. Physiological mechanisms of influence of table and treatment mineral waters based on balgeneological measure "Magnesium Oil" on some systems of health organism in experiment. S.G. Gushcha, B.A. Nasibullin, A.L. Plakida, V.S. Volyanskaya. *International Journal of Molecular Biology: Open Access*. 2018. V. 3 (3). P. 100 -101.
15. Investigation of the effect of natural chloride-magnesium solution on the functional state of kidneys with experimental arthrosis. S.G. Gushcha et al. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2017. № 5. P. 16-20.
16. Джерела централізованого питного водопостачання. Гігієнічні та екологічні вимоги щодо якості води і правила вибирання : ДСТУ 4808-2007 : К. : Держспоживстандарт України, 2007. [Чинний від 01.01.2009]. 36 с.
17. Про затвердження Державних санітарних норм та правил "Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною" 2.2.4-171-10. Наказ МОЗ України від 12 травня 2010 року N 400. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 1 липня 2010 р. за N 452/17747.
18. Marier J.R. Cardio-protective contribution of hard water to magnesium intake. *Reviews of Canadian Biology*. 1978. V. 37. P. 115-125.
19. Magnesium and certain other elements and cardiovascular disease. L.C. Neri et al. *The Science of the Total Environment*. 1975. V. 42. P. 49-75.
20. Ischemic heart disease, water hardness and myocardial magnesium. T.W. Anderson et al. *Canadian Medical Association Journal*. 1975. V. 113 (3). P. 199-203.
21. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. E. Rubenowitz, I. Molin, G. Axelsson, R. Rylander *Epidemiology*. 2000. V. 1. P. 416 -421.
22. Еколого-геохімічна оцінка природних вод Київської міської агломерації. І.В. Кураєва та ін. *Мінералогічний журнал*. 2008. Т.30 (№4). С.70-76.

23. Мокієнко А.В. Еколого-гігієнічні основи безпечності води, що знезаражена діоксидом хлору : автореф. дис. ... доктора мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна та професійна патологія». К., 2009. 34 с.
24. Ковальчук Л. Й. Гігієнічне обґрунтування системи медико-біологічної безпеки гірлової зони Українського Придунав'я : автореф. дис. ... доктора мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна та професійна патологія». Харків, 2016. 49 с.
25. Мокієнко А. В., Ковальчук Л. Й. Українське Придунав'я: гігієнічні та медико-екологічні основи впливу води як фактора ризику на здоров'я населення. Одеса : Прес-кур'єр, 2017. 352 с.
26. Лозовіцький П.С., Лозовіцький А.П. Екологічне оцінювання якості води Сейму на кордоні з Росією та транскордонне перенесення речовин стоком. *Екологічні науки*. 2015. № 10. С. 62-83.
27. Кропивницька Л.М., Брюховецька І.В. Твердість води окремих природних джерел Львівщини. *Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М.П. Драгоманова*. 2013. Серія 20. Біологія. Випуск 5. С. 167-173
28. Мацієвська О.О. Дослідження вмісту кальцію та магнію у питній воді з пунктів розливу. *Технологический аудит и резервы производства*. 2015. Т. 26 (6/7). С. 42-44.
29. Санітарно-гігієнічна і гідрохімічна характеристика води у верхів'ї річки Дністер. О. В. Лотоцька, В. А. Кондратюк, Г. А. Крицька, В. В. Лотоцький. *Вода: гігієна і екологія*. 2014. Т. 2(1-4). С. 16–22.
30. Мокієнко А.В., Нікіпелова О.М., Солодова Л.Б. Гігієнічна оцінка впливу мінерального складу питних та мінеральних вод на здоров'я населення. В кн. Медико-гідрогеохімічні чинники геологічного середовища України. За ред. Г.І. Рудька. Київ – Чернівці: Букрек. 2015. С. 259-293.
31. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. Geneva: World Health Organization; 2017. 631 p. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/9789241549950-eng.pdf>
32. Calcium and magnesium in drinking-water: Public health significance. Edited by J. Cotruvo and J. Bartram Published in 2009 by the World Health Organization. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563550_eng.pdf
33. Шурпяк С.О. Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію (Клінічна лекція). *Здоров'я жінки*. 2016. Т. 114 (8). С.10-16.
34. Сиркус М. Природная аллопатия. Магний. Элемент жизни. Москва. Миклош. 2010. 593 с.
35. Спосіб моделювання дефіциту магнію в організмі. С.Г. Гуца та ін. Пат. № 114365 Україна, МПК G09B 23/28 A61D 99/00 № u 2016 08571; заявл. 04.08.2016; опубл. 10.03.2017, Бюл. № 5.
36. Спосіб корекції дефіциту магнію в організмі. С.Г. Гуца та ін. Пат. № 113733 Україна, МПК A61K 33/14 № u 2016 08573; заявл. 04.08.2016; опубл. 10.02.2017, Бюл. № 3.
37. Спосіб лікування гонартрозу. Ю.П. Бондар, І.К. Бабова, С.Г. Гуца, М.М. Манасов. Патент № 122951 Україна, МПК A61H 33/04, A61H 33/06, A61H 9/00 A61K 33/06 A61P 19/02. № u 2017 10502; заявл. 30.10.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 2.
38. Спосіб моделювання дефіциту магнію в організмі. С.Г. Гуца та ін. Інформаційний лист № 50-2018.
39. Спосіб корекції дефіциту магнію в організмі. С.Г. Гуца та ін. Інформаційний лист № 58-2018.
40. Поєднане застосування сухих вуглекислих ванн та бальнеологічного засобу «Магнієва олія» у санаторно-курортному лікуванні хворих на гонартроз. Ю.П. Бондар та ін. Інформаційний лист № 32-2018.
41. Мокиенко А.В. Магний в питьевой воде: гигиенические и медико-биологические аспекты. *Вода: гігієна та екологія*. 2018. № 1-4. С. 3-10.

References:

1. Takahashi Y., Imaizumi Y. Hardness in Drinking Water. *Eisei Kagaku*. 1988. V. 34. P. 475–479.
2. Van Der Aa M. Classification of mineral water types and comparison with drinking water standards. *Environ. Earth Sci.* 2003. V. 44. P. 554–563.
3. Magnesium in tap and bottled mineral water in Spain and its contribution to nutritional recommendations. F. Maraver et al. *Nutr. Hosp.* 2015. V. 31. P. 2297–2312.
4. Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. M. Verhas et al. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002. V. 56. P. 442–447.
5. Meal effect on magnesium bioavailability from mineral water in healthy women. M. Sabatier et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. V. 75. P. 65–71.
6. Codex standard for natural mineral waters SODEX STAN 108-1981 as amended. 1997, 2001, 2008 P. 29-35. Citation according to Zuev E.T., Fomin G.S. Drinking and mineral water. Requirements of world and European quality and safety standards. M.: Protector, 2003. 320 p.
7. Directive 2009/54/EC of the European Parliament and the Council of June 18, 2009 on exploitation and marketing of natural mineral waters.
8. The role of the salt form of the magnesium ion in the biological activity of magnesium-containing natural remedies. ON. Alekseenko et al. *Medical rehabilitation, health resort, physiotherapy*. 2010. No. 1. P. 21-24.
9. Zolotareva T.A., Pavlova E.S. The use of bischofite as a magnesium-containing natural factor. *Medical rehabilitation, spa treatment, physiotherapy*. 2010. No. 1. P. 24-27.
10. Shevchenko N. O. Prospects of internal use of bischophyte for the treatment of inflammatory diseases of the gastroduodenal zone. *Medical rehabilitation, spa treatment, physiotherapy*. 2011. No. P. 39-41.
11. Internal reception of Poltava bischophyte (experimental and clinical studies). K.D. Babov et al. K.: KIM, 2010. 88 p.
12. Poltava bischophyte - biological effect, effectiveness of therapeutic use. K.D. Babov et al. Odesa: "POLIGRAPH", 2018. 104 p.
13. Bytenskyi V.S., Shevchenko-Bytenskyi K.V., Polskakova T.V. The effect of internal application of the balneological remedy "Magnesium oil" on anxiety and depressive comorbid disorders in osteoarthritis. *Medical rehabilitation, spa treatment, physiotherapy*. 2016. No. 4. P. 19-28.
14. Physiological mechanisms of influence of table and treatment mineral waters based on balgeneological measure "Magnesium Oil" on some systems of health organism in experiment. S.G. Gushcha, B.A. Nasibullin, A.L. Plakida, V.S. Volyanskaya. *International Journal of Molecular Biology: Open Access*. 2018. V. 3 (3). P. 100 -101.
15. Investigation of the effect of natural chloride-magnesium solution on the functional state of kidneys with experimental arthrosis S.G. Gushcha et al. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2017. № 5. P. 16-20.
16. Sources of centralized drinking water supply. Hygienic and ecological requirements for water quality and selection rules: DSTU 4808-2007: K.: Derzhspozhivstandard of Ukraine, 2007. [Effective from 01.01.2009]. 36 p.
17. On the approval of State sanitary norms and rules "Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption" 2.2.4-171-10. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated May 12, 2010 No. 400. Registered in the Ministry of Justice of Ukraine on July 1, 2010 under No. 452/17747.
18. Marier J.R. Cardio-protective contribution of hard water to magnesium intake. *Reviews of Canadian Biology*. 1978. V. 37. P. 115-125.
19. Magnesium and certain other elements and cardiovascular disease. L.C. Neri et al. *The Science of the Total Environment*. 1975. V. 42. P. 49-75.
20. Ischemic heart disease, water hardness and myocardial magnesium. T.W. Anderson et al. *Canadian Medical Association Journal*. 1975. V. 113 (3). P. 199-203.

21. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. E. Rubenowitz, I. Molin, G. Axelsson, R. Rylander *Epidemiology*. 2000. V. 1. P. 416-421.
22. Ekoloheo-hoekhimichna otsinka pryrodnykh vod Kyivskoi miskoi ahlomeratsii. I.V. Kuraieva ta in. *Mineralohichnyi zhurnal*. 2008. T.30 (№4). S.70-76.
23. Mokiienko A.V. Ekoloheo-hihiiienichni osnovy bezpechnosti vody, shcho znezarazhena dioksydom khloru : avtoref. dys. ... doktora med. nauk : spets. 14.02.01 «Hihiiiena ta profesiina patolohiia». K., 2009. 34 s.
24. Kovalchuk L. Y. Hihiiienichne obgruntuvannia systemy medyko-bioloheichnoi bezpeky hyrlovoi zony Ukrainskoho Prydunavia : avtoref. dys. ... doktora med. nauk : spets. 14.02.01 «Hihiiiena ta profesiina patolohiia». Kharkiv, 2016. 49 s.
25. Mokiienko A. V., Kovalchuk L. Y. Ukrainske Prydunavia: hihiiienichni ta medyko-ekoloheichni osnovy vplyvu vody yak faktora ryzyku na zdorovia naselennia. Odesa : Pres-kurier, 2017. 352 s.
26. Lozovitskyi P.S., Lozovitskyi A.P. Ekoloheichne otsiniuvannia yakosti vody Seimu na kordoni z Rosiieiu ta transkordonne perenesennia rehovyn stokom. *Ekoloheichni nauky*. 2015. № 10. S. 62-83.
27. Kropyvnytska L.M., Briukhovetska I.V. Tverdist vody okremykh pryrodnykh dzherel Lvivshchyny. *Naukovi chasopys Natsionalnoho pedahoheichnoho universytetu imeni M.P. Drahomanova*. 2013. Serii 20. Bioloheia. Vypusk 5. S. 167-173
28. Matsiievska O. O. Doslidzhennia vmistu kaltsiiu ta mahniiu u pytnii vodi z punktiv rozlyvu. *Tekhnoloheicheskyi audyt y rezervy proyzvodstva*. 2015. T. 26 (6/7). S. 42-44.
29. Sanitarno-hihiiienichna i hidrohehimichna kharakterystyka vody u verkhivi richky Dnister. O. V. Lototska, V. A. Kondratiuk, H. A. Krytska, V. V. Lototskyi. *Voda: hyhyena y ekoloheia*. 2014. T. 2(1-4). S. 16–22.
30. Mokiienko A.V., Nikipelova O.M., Solodova L.B. Hihiiienichna otsinka vplyvu mineralnoho skladu pytnykh ta mineralnykh vod na zdorovia naselennia. V kn. *Medyko-hidroheohehimichni chynnyky heoloheichnoho seredovyscha Ukrainy*. Za red. H.I. Rudka. Kyiv – Chernivtsi: Bukrek. 2015. S. 259-293.
31. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. Geneva: World Health Organization; 2017. 631 p. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/9789241549950-eng.pdf>
32. Calcium and magnesium in drinking-water: Public health significance. Edited by J. Cotruvo and J. Bartram Published in 2009 by the World Health Organization. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563550_eng.pdf
33. Shurpiak S.O. Somatychni ta akusherski aspekty defitsytu mahniiu (Klinichna leksiia). *Zdorovia zhinky*. 2016. T. 114 (8). S.10-16.
34. Syrkus M. Pryrodnaia allopatyia. Mahnyi. Element zhyzny. Moskva. Myklosh. 2010. 593 s.
35. Sposib modeliuвання defitsytu mahniiu v orhanizmi. S.H. Hushcha ta in. Pat. № 114365 Ukraina, MPK G09B 23/28 A61D 99/00 № u 2016 08571; zaiavl. 04.08.2016; opubl. 10.03.2017, Biul. № 5.
36. Sposib korektsii defitsytu mahniiu v orhanizmi. S.H. Hushcha ta in. Pat. № 113733 Ukraina, MPK A61K 33/14 № u 2016 08573; zaiavl. 04.08.2016; opubl. 10.02.2017, Biul. № 3.
37. Sposib likuvannia honartrozu. Yu.P. Bondar, I.K. Babova, S.H. Hushcha, M.M. Manasov. Patent № 122951 Ukraina, MPK A61N 33/04, A61N 33/06, A61N 9/00 A61K 33/06 A61R 19/02. № u 2017 10502; zaiavl. 30.10.2017; opubl. 25.01.2018, Biul. № 2.
38. Sposib modeliuвання defitsytu mahniiu v orhanizmi. S.H. Hushcha ta in. *Informatsiinyi lyst № 50-2018*.
39. Sposib korektsii defitsytu mahniiu v orhanizmi. S.H. Hushcha ta in. *Informatsiinyi lyst № 58-2018*.
40. Poiednane zastosuvannia sukhykh vuhlekyslykh vann ta balneoloheichnoho zasobu «Mahniieva oliia» u sanatorno-kurortnomu likuvanni khvorykh na honartroz. Yu.P. Bondar ta in. *Informatsiinyi lyst № 32-2018*.

41. Мокренко А.В. Магніє в питевій воді: гігієнічні та екологічні аспекти. Вода: гігієна та екологія. 2018. № 1-4. С. 3-10.

Робота надійшла в редакцію 31.11.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.62 – 003.7

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606824>

О. Д. Нікітін, С. В. Головка, Г. Д. Резніков, Є. М. Слободянюк, В. С. Грицай

СУЧАСНИЙ ВИБІР ЛІКУВАННЯ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

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

Authors' Information:

Нікітін Олег Дмитрович: ORCID: 0000-0002-6563-7008

Головка Сергій Вікторович: ORCID: 0000-0001-9479-2675

Резніков Геннадій Дмитрович: ORCID: 0000-0001-8603-9851

Слободянюк Єгор Миколайович: ORCID: 0000-0002-2252-9322

Грицай Віктор Сергійович: ORCID: 0000-0003-3501-6136

Summary. Nikitin O. D., Golovko S. V., Reznikov G. D., Slobodanyuk E. M., Hrytsai V. S. **MODERN TECHNOLOGIES AND TREATMENT OF URINARY STONE DISEASE.** *O. O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine; e-mail: o.nikitin@i.ua* Urinary stone disease occurs in 10-15% of the global population. The purpose of the work: to conduct a review of the literature on modern technologies for the treatment of the specified pathology based on the recommendations of the European and American Associations of Urologists. The available literature can be divided into the following areas: guidelines for preoperative examination (excretory urography, non-contrast computed tomography, computed tomographic urography, ultrasound, etc.), guidelines for treatment, postoperative management of the patient, monitoring in the operative and postoperative period.

Key words: urolithiasis, diagnosis, treatment.

Реферат. Нікітін О. Д., Головка С. В., Резніков Г. Д., Слободянюк Є. М., Грицай В. С. **СУЧАСНИЙ ВИБІР ЛІКУВАННЯ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ.** Сечокам'яна хвороба зустрічається у 10 – 15% населення планети. **Мета роботи:** провести огляд літератури щодо сучасних технологій лікування означеної патології на підставі рекомендацій Європейської та Американської асоціацій урологів. Доступну літературу можна розділити по таких напрямках: настави щодо передопераційне обстеження (екскреторна урографія, неконтрастна комп'ютерна томографія, комп'ютерна томографічна урографія, УЗД та інш.), настави щодо лікування, післяопераційного ведення пацієнта, моніторингу в операційний та після операційний період.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, діагностика, лікування.

Сечокам'яна хвороба є причиною урологічної захворюваності в усьому світі, на яке страждає від 10 до 15% населення планети. Останні технологічні та хірургічні досягнення замінили необхідність відкритого хірургічного втручання на менш інвазивні процедури [1].

Американська асоціація урологів (AAU) є лідером у розробці настанов щодо сечокам'яної хвороби з 1991 року. З того часу було опубліковано низку редакцій настанов, останньою з яких є настанова 2016 року щодо лікування сечокам'яної хвороби [2]. Європейська асоціація урологів (ЕАУ) публікує подібні настанови з 2000 року. Останні оновлення були опубліковані в 2010 році [3].

Метою роботи став огляд літератури з високим рівнем доказовості на підставі рекомендацій Європейської та Американської асоціацій урологів.

Передопераційне обстеження. Внутрішньовенна екскреторна урографія є «золотим стандартом» у діагностиці сечокам'яної хвороби. Неконтрастна комп'ютерна томографія (НККТ) є швидкою та безпечною альтернативою екскреторній урографії. Низькодозова КТ є кращим методом дослідження у пацієнтів з ІМТ менше 30, оскільки вона має перевагу у зменшенні кількості довготривалих ускладнень від опромінення без зниження чутливості дослідження [4]. Рандомізовані дослідження показали, що НККТ має подібні або кращі результати, ніж екскреторна урографія при гострій нирковій коліці [5]. Слід уникати застосування контрастних засобів при підвищеному рівні креатиніну, під час вагітності або в період лактації [6, 7]. Контраст також протипоказаний при алергії на йод.

Додаткову інформацію можна отримати за допомогою комп'ютерної томографічної урографії, однак на сьогоднішній день немає доказів 1-го рівня, які б свідчили про те, що цей метод має перевагу над УЗД у діагностиці сечокам'яної хвороби [8]. Окрім виявлення каменів, комп'ютерна томографія надає точну інформацію, яка допомагає у виборі відповідного методу лікування, зокрема: про розмір, кількість і щільність каменів, наявність і ступінь гідронефрозу, а також відстань між шкірою і каменем. Рентгенівська внутрішньовенна екскреторна урографія та УЗД використовуються лише деякими клініцистами в якості передопераційних досліджень, однак це не можна вважати стандартом. Ці дослідження допомагають спланувати кількість доступів при перкутанній нефролітомії (ПНЛ), а ультразвукове дослідження корисне як інструмент передопераційного обстеження, якщо методом доступу в подальшому буде пункційна нефростомія під контролем УЗД.

Нещодавно було описано застосування 3D-реконструкції ("морфометрія Staghorn") при плануванні черезшкірного доступу. Об'єм та щільність коралоподібного каменю, як показано при КТ - урографії на основі «морфометрії Staghorn», може передбачити необхідності в кількості трактів та етапності або монотерапії перкутанною нефролітомією (ПНЛ), а також допомогти в класифікації коралоподібних конкрементів. Kurien та ін. [9] показали, що програма візуалізації є точною, швидкою і високо відтворюваною в оцінці двовимірної площі поверхні каменю на рентгенограмах.

У рекомендаціях ЕАУ зазначено, що всім пацієнтам з відомими інфекційними каменями або недавнім анамнезом інфекції сечовивідних шляхів та/або бактеріурії, антибактеріальні препарати необхідно призначати перед процедурою видалення каменів і продовжувати прийом антибіотиків протягом щонайменше 4 днів після неї. У пацієнтів з сепсисом та обтураційними каменями показана термінова черезшкірна нефростомія або стентування сечоводу. Остаточне лікування каменя слід відкласти до усунення уросепсису [3].

Показання до перкутанної нефролітомії (ПНЛ) визначаються факторами каменю (розмір, склад і розташування каменю), факторами пацієнта (габітус і аномалії нирок), а також неефективністю інших методів лікування (екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ) і гнучкої уретероскопії). Звичайними показаннями до ПНЛ є камені розміром більше 20 мм², коралоподібні конкременти чашечок, а також камені у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок. Протипоказаннями до проведення ПНЛ є вагітність, порушення згортання крові та неконтрольовані інфекції сечовивідних шляхів [3].

Настанови ААУ рекомендують ПНЛ як метод вибору для лікування коралоподібних конкрементів.

Черезшкірний доступ для видалення каменів модифікувався, імпровізувався і перетворився на стандарт лікування ниркових каменів. Jackman та ін. [10] представили мініатюрну черезшкірну нефролітомію (mini-PCNL). Пізніше вона була модифікована як "малоінвазивна ПНЛ (МІП)" з безперервною іригаційною системою низького тиску, що

сприяє швидшому очищенню від каменів і дозволяє уникнути використання нефростомічних трубок [11].

Але безпека та ефективність МПІ у лікуванні пацієнтів з великими складними коралоподібними каменями чашково-мискової системи були поставлені під сумнів, головним чином, через менший доступ, що призводить до порівняно меншої візуалізації, тривалішого часу операції та зниження кількості повного видалення каменів [12]. Тривають дебати щодо використання одномоментної чи багатомоментної ПНЛ при таких великих коралоподібних каменях. В обох методах першочерговими цілями є повне видалення каменя з мінімальною ускладненнями [13].

Швидкість видалення каменів при ПНЛ втричі вища, ніж при ЕУХЛ [14]. Нижче наведено варіанти лікування коралоподібних каменів:

1. Перкутанна нефролітомія повинна бути методом першої лінії лікування для більшості пацієнтів (Рівень доказовості 2)

2. ЕУХЛ не слід використовувати як переважний метод лікування коралоподібних каменів.

3. Відкрите хірургічне втручання слід рекомендувати лише тоді, коли камені не можна видалити за раціональну кількість етапів.

4. Нефректомія повинна розглядатися виключно при нефункціонуючих нирках [2].

Роль гнучкої уретроскопії. При ниркових та сечовідних каменях розміром більше 1,5 см, гнучка уретероскопія наразі не розглядається як перший варіант лікування. Цей метод може бути одним з варіантів при каменях розміром від 1,5 до 2 см, розташованих у нижній чашці, а також у випадках складної нижньополунової будови та каменів, резистентних до ЕУХЛ. Гнучка уретероскопія може бути альтернативою ПНЛ для лікування каменів, розташованих в шийці дивертикулу або дивертикулі. Камені в сечоводі можна видалити за допомогою напівжорстких уретероскопів, а камені в нирці - за допомогою гнучких уретероскопів. Мініатюрність інструментів дозволяє полегшити доступ до сечоводу без попередньої дилатації у понад 50% пацієнтів та полегшити доступ до проксимального відділу сечоводу. Дроблення каменів за допомогою жорсткого уретероскопа можна досягти за допомогою літотрипсії *in situ*.

Роль ЕУХЛ. За останні 20 років ЕУХЛ стала основним терапевтичним і малоінвазивним методом лікування ниркових каменів. Технічний розвиток останніх літотрипторів 3-го покоління, які використовують електромагнітну енергію, також призвів до зниження частоти рецидивів, збільшення показника позбавлення від каменів до 88,5% і скорочення часу лікування за сеанс [15].

У рекомендаціях ЄАУ зазначено, що ЕУХЛ є методом лікування, який слід обговорювати як варіант у всіх пацієнтів з нирковими каменями (за винятком нижньополулярних каменів) розміром від 10 до 20 мм. Крім того, при нижньополулярних каменях розміром від 10 до 20 мм, якщо анатомічна структура є сприятливою, ЕУХЛ також є альтернативою [3]. У дослідженні Mains EAA, за допомогою двох статистичних методів було доведено, що ЕУХЛ може забезпечити ефективне лікування каменів верхнього відділу сечоводу у пацієнтів з ожирінням [15].

Показання до консервативного лікування каменів. Консервативне лікування також може бути призначене при нирковому камені, якщо він знаходиться в нижньому полюсі, не перешкоджає руху і не перевищує 10 мм [3]. Skolarios та ін. [16] у своєму систематичному огляді зазначають, що у випадку каменів нижнього полюса, які не перевищують 10 мм і є безсимптомними, їх можна лікувати консервативно і контролювати за допомогою КТ або УЗД у добре поінформованих пацієнтів, які згодні на подальше спостереження. У випадку післяопераційних втручань, таких як ПНЛ або ЕУХЛ у безсимптомних пацієнтів без ознак інфекції, фрагменти розміром менше 4 мм також можна активно спостерігати.

Камені розміром менше 4 мм мають 80% ймовірність спонтанного відходження. Камені розміром понад 7 мм мають 20% шансів на спонтанне відходження. Це слід враховувати, пропонуючи медикаментозну експульсивну терапію.

Показаннями до втручання при таких невеликих каменях є

1. Інфікування.
2. Неєфективність медикаментозної експульсивної терапії.
3. Непрогресуючі камені.
4. Камені розміром більше 7 мм.
5. Аномалії нирок.
6. Дисфункція нирок.

Медикаментозна експульсивна терапія. Медикаментозна експульсивна терапія (МЕТ) є важливим інструментом у лікуванні каменів сечоводу. Вона запобігає необхідності хірургічного втручання та зменшує пов'язані з ним ускладнення. У літературі є багато доказів, що підтверджують спонтанне відходження каменів з сечоводу. Втручання за допомогою препаратів, які сприяють розслабленню сечоводу в ділянці конкременту, може сприяти відходженню каменя [17]. Для сприяння відходженню каменів сечоводу застосовуються різні медикаменти. Керівництво з сечокам'яної хвороби Європейської асоціації урологів з 2016 року рекомендує пацієнтам з вперше діагностованими каменями сечоводу <10 мм, якщо активне видалення не показано, спостереження з періодичними обстеженнями є обов'язковим початковим лікуванням, а медикаментозна експульсивна терапія може бути застосована в цей час.

МЕТ слід застосовувати лише у пацієнтів, які не проти такого підходу, і коли немає очевидних переваг від негайного активного видалення каменів. Мета-аналізи показали, що пацієнти з каменями сечоводу, які отримують α -блокатори, мають більше шансів на відходження каменів із меншою кількістю епізодів ниркових колік, ніж ті, які не отримують такої терапії [18].

Ймовірність спонтанного відходження каменів залежить від розміру, локалізації та внутрішньої анатомічної будови сечоводу. Можливими причинами затримки каменів є спазм, набряк та інфекції сечоводу, тому метою МЕТ є запобігання впливу цих факторів та контроль больових симптомів до моменту відходження каменю. Препаратами, які можуть бути використані, є альфа-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ФДЕ5, нестероїдні протизапальні препарати, кортикостероїди тощо.

Висновок. Таким чином, рекомендації та настанови свідчать про те, що внутрішньовенна екскреторна урографія є «золотим стандартом» у діагностиці сечокам'яної хвороби. Однак, на сьогоднішній день неконтрастна комп'ютерна томографія є швидкою та безпечною, безконтрастною альтернативою екскреторній урографії. Ультразвукове дослідження корисне як інструмент передопераційного обстеження, якщо методом доступу в подальшому буде пункційна нефростомія під контролем УЗД. Додаткову інформацію можна отримати за допомогою комп'ютерної томографії з контрастуванням, яка є корисним інструментом у плануванні ПНЛ при аномальних нирках.

Фактори, які визначають показання до ПНЛ, включають розмір каменю, склад каменю та його розташування, фактори пацієнта (габітус та аномалії нирок) та неєфективність інших методів лікування (ЕУХЛ та гнучка уретероскопія). Звичайними показаннями до ПНЛ є камені розміром більше 20 мм², коралоподібні, а також камені у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок. Протипоказаннями до ПНЛ є вагітність, порушення згортання крові та неконтрольовані інфекції сечовивідних шляхів.

При ниркових та сечовідних каменях розміром більше 1,5 см, гнучка уретероскопія наразі не розглядається як перший варіант лікування. Цей метод може бути одним з варіантів при каменях розміром від 1,5 до 2 см, розташованих у нижній чашці, а також у випадках складної нижньополусної будови та каменів, резистентних до ЕУХЛ, а також для каменів, розташованих у шийці дивертикулу або дивертикулі.

Література/References:

1. Wagnier CA. Etiopathogenic factors of urolithiasis. Arch Esp Urol. 2021 Jan;74(1):16-23.
2. Assimos D, Krambeck A, Miller NL et al (2016) Nephrolithiasis guideline panel. Surgical management guidelines. American urological association/endourology society guidelines
3. Quhal F, Seitz C. Guideline of the guidelines: urolithiasis. Curr Opin Urol. 2021 Mar 1;31(2):125-129. doi: 10.1097/MOU.0000000000000855
4. Deguchi R, Yamashita S, Iwahashi Y, Muraoka S, Kikkawa K, Kohjimoto Y, Hara I. The

ratio of CT attenuation values of the ureter above/below ureteral stones is a useful preoperative factor for predicting impacted ureteral stones. *Urolithiasis*. 2022 Oct;50(5):643-649. doi: 10.1007/s00240-022-01354-x.

5. Mi J, Yin Z, Zhang X, Han W, Jiang X, Wang C, Li X, Li Z, Yu L, Yin L, Cheng L. Study of non-contrast helical computed tomography in evaluating holmium laser lithotripsy for urinary calculus. *Exp Ther Med*. 2018 Dec;16(6):4585-4589. doi: 10.3892/etm.2018.6765.

6. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA (2001) Contrast media safety committee of the European society of urogenital radiology prevention of generalized reactions to contrast media: A consensus report and guidelines. *Eur Radiol* 11(9):1720–1728

7. Thomsen HS, Morcos SK (2003) Contrast media and the kidney: European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 76(908):513–518

8. Aga P, Bansal R. Is intravenous urogram no longer an imaging of choice for percutaneous nephrolithotomy? *Indian J Urol*. 2010 Apr;26(2):303-4. doi: 10.4103/0970-1591.65413

9. Kurien A, Ganpule A, Muthu V et al (2009) Measuring stone surface area from a radiographic image is accurate and reproducible with the help of an imaging program. *J Endourol* 23(1):17–

19. doi: [10.1089/end.2008.0341](https://doi.org/10.1089/end.2008.0341)

10. Jackman S.V., Hedican S.P., Peters C.A., Docimo S.G. Percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool age children: experience with a new technique. *Urology*. 1998;52:697–701.

11. Nagele U., Schilling D., Anastasiadis A.G., Walcher U., Sievert K.D., Merseburger A.S. Minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy (MIP) *Urology*. 2008;47:1068–1073.

12. Li L.Y., Gao X., Yang M., Li J.F., Zhang H.B., Xu W.F. Does a smaller tract in percutaneous nephrolithotomy contribute to less invasiveness? A prospective comparative study. *Urology*. 2010;75:56–61

13. Desai M., Ganpule A., Manohar T. “Multiperc” for complete staghorn calculus. *J Endourol*. 2008;22:1831–1834.

14. Mertyk S, Gofrit ON, Gafni O et al (1997) Complete staghorn calculi; Randomized prospective comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy and combined with percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 157:780

15. Mains EAA, Blackmur JP, Sharma AD, Gietzmann WK, El-Mokadem I, Stephenson C, Wallace S, Phipps S, Thomas BG, Tolley DA, Cutress ML. Shockwave Lithotripsy Is an Efficacious Treatment Modality for Obese Patients with Upper Ureteral Calculi: Logistic Regression and Matched-Pair Analyses from a Dedicated Center Comparing Treatment Outcomes by Skin-to-Stone Distance. *J Endourol*. 2020 Apr;34(4):487-494. doi: 10.1089/end.2019.0717.

16. Skolarikos A, Laguna MP, Alivizatos G et al (2010) The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. *J Endourol* 24(6):923–930

17. Türk C, Knoll T, Seitz C, Skolarikos A, Chapple C, McClinton S; European Association of Urology. Medical Expulsive Therapy for Ureterolithiasis: The EAU Recommendations in 2016. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):504-507. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.024.

18. Jung HD, Cho KS, Jun DY, Jeong JY, Moon YJ, Chung DY, Kang DH, Cho S, Lee JY. Silodosin versus Tamsulosin for Medical Expulsive Therapy of Ureteral Stones: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Dec 6;58(12):1794. doi: 10.3390/medicina58121794.

Внесок авторів/authors' contribution

Автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію, написання та затвердження статті. Автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису.

Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 01.10.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Ю. С. Ганган, Ю. О. Асєєва

ФАБІНГ ЯК МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНА ПРОБЛЕМА СУЧАСНОГО СУСПІЛЬСТВА

Південноукраїнський Національний педагогічний університет
ім. К. Д. Ушинського

Authors' Information

Ганган Ю.С. ORCIDID: <https://orcid.org/0000-0002-0052-3982>

Асєєва Ю. О. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3086-3993>

Summary. Hanhan Yuliia, Asieieva Yuliia. **PHUBBING AS A MULTIDISCIPLINARY PROBLEM OF MODERN SOCIETY.** - DZ «Southern Ukrainian National Pedagogical University named after K.D. Ushinsky»; e-mail: dgylia.as@gmail.com. In this article, the authors present an analysis of philosophical, social, medical and psychological literature, with the method of identifying phubbing as an interdisciplinary problem of daily matrimony. The light evidence was reviewed and an analysis of the results of light and Ukrainian empirical research was carried out, so that the development of the main determinants and symptoms of the development was given. i laziness. The robot points out that fabrication can be seen not only as a result of technological progress, but also as a completely new phenomenon of social behavior among the young population. Phubbing is viewed by the authors as an act of ignoring by participants of the indirect inter-personal communication of their partners through the supernatural world of gadgets. It is emphasized that the factors of fabrication and inheritance for inter-personal interaction, close relationships, and psychological health will require careful investigation. Based on the results of empirical studies, more than 75% of participants in pre-adolescence and youth indicated the presence of boredom when dating with peers. About 40% of young people show a tolerant attitude before production, and 61% show an intolerant attitude. 54.7% of respondents experienced conflict situations through phubbing. Analyzing the results of scientific-theoretical and practical studies, it becomes clear that this form of stress has both social and psychological negative influences, negatively influencing the psycho-emotional system, volitional and mnemonic processes of individuality. Constantly being overwhelmed and addicted to a smartphone has a negative impact on social interaction in real life, and can lead to the development of techno-stress, anxiety, depression, negatively affects the depth and quality of sleep, and reduces academic performance and professional productivity. All this will require new empirical research to formulate a clear etiology of this situation. In the work, the authors consider different approaches to the investigation of this phenomenon, highlighting the richness of this nosoform. To form possible markers of bathing and inducing psychoeducational, psychoprophylactic and psychocorrective programs for the younger generation.

Key words: addictions, cyberaddictions, phubbing, nomophobia, cyberspace, digital technologies, Internet, smartphone-dependency, inter-social communication, technophobia

Реферат. Ганган Ю. С., Асєєва Ю. О. **ФАБІНГ ЯК МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНА ПРОБЛЕМА СУЧАСНОГО СУСПІЛЬСТВА.** У статті авторами здійснено аналіз філософської, соціальної, медичної та психологічної літератури, з метою визначення фабінгу як міжгалузевої проблеми сучасного суспільства. Розглянуто світовий досвід та проведено аналіз результатів світових та українських емпіричних досліджень, щодо визначення ступеня поширення фабінгу серед підлітків та юнаків, основних детермінант та симптоматики розвитку даної залежності. У роботі відзначено, що фабінг можна розглядати

не тільки як результат технологічного прогресу, але і як абсолютно новий феномен соціальної поведінки серед молодого населення. Фабінг розглядається авторами як акт ігнорування учасниками безпосередньої міжособистісної комунікації своїх партнерів через надмірне використання гаджетів. Підкреслено, що фактори фабінгу та наслідки його для міжособистісної взаємодії, близьких відносин, психологічного здоров'я потребують ретельних досліджень. Загалом за результатами емпіричних досліджень, більше 75% учасників підліткового та юнацького віку вказали на наявність скутості у стосунках з ровесниками. Близько 40% осіб юнацького віку виявляють до фабінгу толерантне ставлення, а 61% – інтолерантне. У 54,7% респондентів через фабінг виникали конфліктні ситуації. Аналізуючи результати науково-теоретичних та практичних надбань, стає зрозуміло що дана форма залежності має як соціальні так і психологічні негативні наслідки, негативно впливає на психоемоційні стани, вольові й мнемонічні процеси особистості. Постійне занурення та відволікання на смартфон, не лише негативно впливає на соціальну взаємодію у реальному житті, а може сприяти розвитку техностресу, тривожності, депресивних станів, негативно впливає на глибину та якість сну, знижує академічну та професійну продуктивність. Все це потребує нових емпіричних досліджень для формування чіткої етіології даної залежності. У роботі автори розглядають різноманітні підходи до вивчення даного феномену, підкреслюючи багатогранність цієї нозоформи. Формують можливі маркери купування та побудови психоосвітніх, психопрофілактичних та психокорекційних програм для молодого покоління.

Ключові слова: адикції, кібеадикції, фабінг, номофобія, кіберпростір, цифрові технології, Інтернет, смартфон-залежність, міжособистісна комунікація, технофобії

Актуальність. Філософське дослідження проблеми цифрової культури базується на міждисциплінарній методології, що дозволяє здійснювати синтез інформації з різних галузей знань. Ускладнення визначення та аналізу полягає в розподіленості його як об'єкта, а також у тому, що воно формується в межах практик, які взаємодіють, змінюються в процесі діяльності та спілкування, а також взаємодії між людьми і цифровими технологіями.

Цифрова трансформація суспільства радикально змінила культурно-антропологічні практики, поглибивши протиріччя між природним та штучним, фізичним та символічним, реальним та віртуальним. Процес діджиталізації економіки вносить зміни в трудову діяльність та форми зайнятості, що порушує звичайні процеси життєдіяльності. Розвиток цифрових технологій відкриває широкі можливості для формування віддаленого ринку праці (фріланс), але також сприяє збільшенню невизначеності та відмінності соціально-економічних практик підтримки здоров'я. Тотальна діджиталізація життя людини суттєво трансформує її практики дозвілля, які тепер переважно відбуваються в соціальних мережах, формуючи Інтернет-залежність і негативно впливаючи на соціальні та психологічні аспекти її здоров'я.

Розглядаючи існуючі сучасні дослідження, можна зауважити, що майже половина учасників – 46,3 %, повідомили, що їх партнери мають залежність від смартфона, майже чверть – 22,6 %, заявляли, що фабінг викликає конфлікти у їхніх міжособистісних стосунках, а більше третини – 36,6 %, повідомили, що періодично відчувають почуття депресії. І тільки менше третини опитаних – 32,0 %, заявили, що дуже задоволені своїми стосунками, але прояви фабінгу вони, також, не виключали [7, 9, 10, 11, 12]. Отже розвиток нового інформаційного суспільства, заснованого на Інтернеті, комп'ютерах, смартфонах, планшетах та інших електронних пристроях, сам по собі не є чимось поганим і веде до багатьох позитивних трансформацій, пов'язаних з розвитком економіки та можливостями для особистого розвитку. Виклик виникає, коли нові технології сприяють формуванню негативних звичок, знижують якість життя та є джерелом конфліктів у найближчому життєвому оточенні.

Аналіз останніх досліджень. Розпочинаючи із перших досліджень впливу Інтернету на особистість І. Голдберг та К. С. Янг інтерес науковців до цієї проблеми лише наростає, вплив цифрових технологій розглядають з біологічної точки зору – С. Бодкер, Ш. Бюлер

К. Левін, А. М. Кожина, Н. О. Марута, Л. М. Юр'єва, соціальні аспекти висвітлені в роботах –Ф. Боз, Дж. Буканена, С. Вангелдера М. Гріффітса, С. Каплана, М. Орзак М. Понтес, Л. Ромо, Е. Суїсси, Дж. Шортера, А. Ферда; соціально-психологічний аспект розкривають – А. С. Жичкіна, Л. М. Корольова, А. В. Мінакова, В. В. Посохова, А.О. Рижової; психологічні – Т. В. Больбот, Л. М. Гайчук, К.О. Зеленська, Л. П. Журавльова, О. В. Камінська, Н. О. Кримська, О. В. Марковець, О. П. Саннікова, М. Л. Смільсон, О.Я. Чебикін. Поширюється дослідження побудовані на біопсихосоціальній моделі Б. В. Зейгарнік, сьогодні вони вибудовуються у мультидисциплінарний підхід дослідження особистості та залежних видів поведінки: К. В. Аймедов, Ю.О. Асєєва, О. Ф. Бондаренко, Ф. Боррелл-Карріо, Дж. Р. Гатчел, В. О. Друзь, Е.С. Гомберг, Г. А. Захар'їна, Дж. Л. Енгель, Г. Л. Енгель, О. Ю. Єгоров, А. В. Морванюк, А.О. Толмачов, Дж. Романо, К. В. Рябухін, Р. А. Цукер, Д. М. Харченко, І. О. Черненкота інші [1-5].

Такий інтерес до впливу цифрових технологій на особистість надає можливість експериментально дослідити цю проблему всебічно, однак досі залишається безліч питань і про ступінь впливу, і про чинники, і про психологічні та фізичні порушення які викликані надмірним використанням інтернету, комп'ютерів, смартфонів та інших гаджетів. Виявлено, що порушення самоконтролю поведінки щодо використання комп'ютера та інтернету призводить до погіршення самопочуття та дистресу. Однак у зв'язку із швидкоплинністю діджиталізації суспільства відзначаються нові види залежної поведінки: медіабулїмія, кіберкомунікативні залежності, гаджет-адикції, номофобія, селфетіс, фабінг, які потребують поглибленого вивчення.

Метою є науково-теоретичне дослідження нового виду кіберадикції – фабінгу.

Методи дослідження: аналіз, порівняння, узагальнення, абстрагування, систематизацію філософської, соціальної, психологічної, медичної, психолого-педагогічної літератури за темою дослідження.

Виклад основного матеріалу. Зростаюча поглибленість та розповсюдженість цифрових технологій та Інтернету, використання комп'ютерів, айфонів, смартфонів та інших новітніх девайсів у повсякденному житті вимагає уважного та конструктивного багатофакторного розгляду використання нових медіа у повсякденному житті сучасної «цифрової людини». За останній час, зі збільшенням розмаїття електронних послуг, спостерігається значний приріст часу, який люди витрачають на використання цифрових медіа.

Подвійний вплив нових технологій вже визнаний в літературі, присвяченій педагогіці, психології та соціології. Цей вплив має як позитивні сторони для суспільства, так і потенційні наслідки, зокрема, формування залежності від гаджетів. Особливу увагу привертають дослідження, які спрямовані на аналіз звичок використання цифрових медіа, зокрема серед підлітків – групи, яка визначається високим рівнем ризику взаємодії з кіберзагрозами. Інтенсивна цифровізація освіти в умовах епідеміологічної ситуації, сприяла активному впровадженню дистанційних методів роботи в систему освіти. З одного боку, ці форми організації процесу навчання сприяли зниженню ризиків масового зараження населення коронавірусною інфекцією, а з іншого, негативно позначилися на різних аспектах здоров'я молодого покоління. Тотальна цифровізація життя суттєво трансформувала практики дозвілля, які сьогодні здійснюються переважно в соціальних мережах, що формує різноманітні види Інтернет-залежності, які негативно впливають на соціальну та психологічну складові здоров'я особистості.

Дослідники з Кореї показали, що підлітки проводять у смартфонах в середньому 5,4 години щодня. Крім того 61% людей перевіряють свій смартфон одразу після пробудження вранці [8]. Смартфоно-залежність відносять до поведінкових залежностей. Поведінкові залежності – це ряд потенційно ризикових форм поведінки, що приносять короткострокову винагороду, яка може призвести до стійких змін поведінки. Ці дії виключають прийом психоактивних речовин та можуть бути відмінними за впливом, але схожими за клінічними критеріями. Таке визначення поведінкових залежностей подають Деревенський Дж. Л., Хейман В. і Лінетт Гілбо спираючись на DSM-5, МКХ-11 та Американське об'єднання адиктивної медицини [11].

Сатоко Е. провів дослідження залежності від мобільного телефону серед студентів

медичних закладів. Дослідження показало, що більшість – 73% студентів тримали свої мобільні телефони протягом 24/7 годин, 20% студентів відповіли, що відчували стрес, коли у них немає мобільного телефону або його акумулятор розряджений, 38,5% студентів відповіли, що постійно перевіряють свої мобільні телефони на наявність повідомлень і дзвінків. Близько 56% студентів відповіли, що почуваються в безпеці, коли їхній телефон тримають у кишені [19].

Ці дослідження розкривають масштаби соціально-цифрових явищ, особливо в контексті негативного впливу нових технологій на молодь, яка є ключовими користувачами мобільних гаджетів. Це важливо не тільки для розуміння сучасних тенденцій, але й для розробки ефективних стратегій, спрямованих на збереження позитивних аспектів цифрового використання та мінімізацію можливих негативних наслідків.

Слід відзначити, наявні техногенні причини фабінгу – це поширення смартфонів та розширення їх функціональних можливостей. Фабінг розглядається як негативний наслідок використання смартфонів для спілкування між партнерами знижує задоволеність відносинами та почуття особистого благополуччя [4, 6, 10, 13, 17, 18]. Крім того, гостро стоїть питання про те, чи є прояв фабінгу в поведінці ознакою залежності чи новою соціальною нормою міжособистісної комунікації. У вітчизняній психології проблематика фабінгу тільки починає вивчатися, порівняно з проблемами інтернет-залежності, спілкування у віртуальному просторі та у соціальних мережах. Активно досліджуються соціально-психологічні характеристики, які формуються в юнацтві у соціальних мережах. Чим молодший суб'єкт інформаційної соціалізації, тим більшу частку інформації з електронних джерел вони використовують [2, 3, 8, 14, 16].

Вивчаючи характеристику впливу фабінгу на особистість можна виділити основні чинники, що сприяють формуванню схильності до гаджет-залежності. Мова йде про зовнішні – технологічний або дизайн пристрою, та внутрішні чинники – нейробіологічні, генетичні, психологічні, соціальні та супутні патології. Смартфон, що поєднує функції телефону, комп'ютера та інших гаджетів, дозволяє людині практично не виходити з віртуального простору, маючи доступ до Інтернет мережі [7, 9, 15]. Д. Дж. Кусс та О. Лопес-Фернандес, аналізуючи дослідження телефонної залежності, встановив, що телефон використовується як інструмент уникнення від самотності [14]. У людей, залежних від телефону, спостерігалися тривожність, занепокоєння та деприваційні розлади, коли вони були розлучені з власними гаджетами.

Дослідник Х. Вайнштайн та колеги провели дослідження з використанням МРТ для осіб із залежністю до відео ігор в Інтернеті та висунули припущення, що тяга до ігрової залежності в Інтернеті та тяга до залежності від речовин можуть мати один і той же нейробіологічний механізм [17]. В. Хейман і Лінетт Гілбо припускають нейробіологічне підґрунтя схильності до Інтернет-залежності [11]. Оскільки смартфон включає в себе і ігри онлайн, і доступ до мережі, можна припустити наявність нейробіологічного фактору і при формуванні схильності до залежності від смартфона.

Також в дослідженнях Х. Вайнштайн і колег, було відокремлено генетичні чинники, що впливають на формування Інтернет-залежності. Посилаючись на корейське дослідження стверджують, що особи з надмірним використанням Інтернету можуть мати генетичні та особистісні риси, подібні до пацієнтів із депресією [17].

Важливим є також питання наявності в осіб схильних до смартфон залежності супутньої патології. Деякі вчені говорять про подвійний діагноз з такими розладами як: тривожний та панічний розлад, інші фобічні розлади (зокрема агорафобія – страх відкритого простору), obsесивно-компульсивний розлад, розлади харчової поведінки, депресія та дистимія, алкогольна та наркотична залежність, а також інші поведінкові розлади (зокрема Інтернет-залежність, азартні ігри, ігрова залежність в Інтернеті, компульсивні покупки та сексуальна поведінка) та розлади особистості (межовий, антисоціальний та унікаючий) [12].

Люди з низькою самооцінкою та труднощами у соціальній сфері, які прагнуть до приналежності та схвалення іншими, більше схильні розвивати залежність від аплікацій соціальних мереж та смартфоно-залежність загалом [9]. Вчені припускають певні психологічні причини формування схильності до гаджет-залежності, а саме: мінливість

поглядів, низька самооцінка та нижча сумлінність, труднощі в регуляції збудження (наприклад, при сильній екстравертності чи замкнутості), імпульсивність, нетерплячість та пошук новизни [6].

Спираючись на існуючі дослідження, можна виявити 3 особистісні риси, що найчастіше пов'язують зі схильністю до фабінгу. А саме, мова йде про нейротизм, екстраверсію та сумлінність. Зокрема, вчені виявили зв'язок між низькою сумлінністю та схильністю до смартфон-залежності [13].

Враховуючи часткове перекривання Інтернет та смартфон залежності дослідники намагалися виявити спільні особистісні риси, що пов'язані з надмірним використанням обох платформ. У результаті ключовою для обох залежностей є така риса як нецілеспрямованість, яка описує не здатність людини докладати зусилля або силу волі на досягнення власних цілей. Чим нижчою є сила волі, тим більш схильною до Інтернет та смартфон залежності є людина.

Неоднозначними є висновки вчених щодо такої особистісної риси як нейротизм. В дослідженнях було виявлено зв'язок між схильністю до смартфон залежності та високим нейротизмом [12, 15, 18]. Більш невротизовані особи, як правило, частіше переживають негативні емоції, коли стикаються з несподіваною ситуацією або обставиною поза зоною їхнього комфорту.

Також в окремих дослідженнях було виявлено значну кореляцію між екстраверсією та гаджет-залежністю, або слабку кореляцію [7].

У підсумку можна сказати про важливість подальшого вивчення зв'язку між такими особистісними рисами як емпатійність, емоційний стан, тривожність та адиктивна поведінка осіб молодого віку в контексті залежності від телефону

Висновки та пропозиції: Слід зазначити, що при всьому різноманітті думок і підходів більшість авторів адиктивну поведінку все ж відносять до деструктивної поведінки, що виражається прагненням до відходу від реальності за рахунок зміни свого психічного стану. За результатами теоретичного аналізу ми приходимо до висновку, що фабінг – це соціальна дезадаптація особистості, яка характеризується ознакою неусвідомлених, неконтрольованих дій, викликаних нездатністю та невмінням вибудувувати спілкування та відносини в реальному світі за принципом «тут і тепер», заміщуючи їх віртуальністю.

Не зважаючи на те, що гаджет-адикції, кіберадикції не визнаються особливим захворюванням, адже не існує офіційного психологічного чи психіатричного діагнозу: «фабінг», «гаджет-адикції», «селфетіс» та інших нових видів інтернет-залежності у порівнянні із алкогольною чи наркотичною залежностями, однак, залежність від телефону не меншою мірою шкодить емоційному та фізичному здоров'ю особистості.

Розглядаючи поширеність та зростання негативних наслідків взаємодії із цифровими технологіями, стає очевидною необхідність проведення досліджень, спрямованих на діагностику та кваліфікацію феномену фабінгу. Експериментальні дослідження повинні розкрити індивідуальні психологічні, біологічні та соціальні чинники цього явища, а також провести детальний аналіз його впливу на соціальні взаємодії та ментальне здоров'я. Гостро постає питання і діагностики фабінгу, яке має включати створення стандартів та критеріїв, які дозволять об'єктивно визначити рівень інтенсивності та наслідків цього явища.

Розробка і впровадження програм для підвищення свідомості стосовно здорового використання цифрових технологій стає важливою складовою протидії фабінгу.

Література:

1. Аймедов К.В. Біопсихосоціальна модель допомоги у клінічній практиці. Монографія Одеса: Прес-кур'єр. 2016. 142 с.
2. Алексеева Т.В., Луньов В.С. Молодіжні субкультури: розбіжності у світогляді і способі життя. Девіантологія: у 2 ч.: навч. посіб. для студ. вищ. закл. освіти. К.: Планер, 2018. Ч. 1. 674 с.
3. Асеева Ю.О. Кіберадикції молоді як проблема XXI століття: монографія. Одеса: ННБК «АТБ» м. Львів. 2020. 414 с.

4. Малєєва Н.С. Комуникативна поведінка залежних від соціальних мереж користувачів. *Педагогічний процес: теорія і практика*. 2016. Вип. 1. С. 74-78.
5. Штонь І.В. Кіберзалежність – хвороба епохи інформаційних технологій. 2017 URL: <https://ns-plus.com.ua/2017/03/29/kiber-zalezhnist-hvorobaepohy-infor/> (дата звернення 20.01.2024)
6. Beata B. (2019) Self-esteem and cyberchondria: The mediation effect of health anxiety and obsessive-compulsive symptoms in a community sample. *Current Psychology*. P. 19-21.
7. Blachnio A., Przepiorka A., Gorbaniuk O., Benvenuti M. (2019) Cultural Correlates of Internet-addiction. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*. P. 58-63.
8. Catherine S.K., Yee W.K. (2017) Addiction to Internet Use, Online Gaming, and Online Social Networking Among Young Adults in China, Singapore, and the United States. *Asia Pacific Journal of Public Health*. P. 73–82.
9. Chen C.Y. (2018). Smartphone addiction: psychological and social factors predict the use and abuse of a social mobile application. *Information, Communication & Society*, 23(3), 454-467. <https://doi.org/10.1080/1369118x.2018.1518469>
10. Christakis D. A. (2010) Internet-addiction: a 21 st century epidemic?. *BMC medicine*. Vol. 8, №. 1. P. 61.
11. Derevensky J.L., Hayman V. & Lynette Gilbeau. (2019). Behavioral Addictions. *Pediatric Clinics of North America*, 66(6), 1163-1182. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.08.008>
12. Elhai J.D., Dvorak R.D., Levine J.C., Hall B.J. (2017) Problematic smartphone use: A conceptual overview and systematic review of relations with anxiety and depression psychopathology. *Journal of Affective Disorders*. P. 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.030>
13. Hussain Z., Griffiths M.D. & Sheffield D. (2017). An investigation into problematic smartphone use: The role of narcissism, anxiety, and personality factors. *Journal of Behavioral Addictions*, 6(3), 378-386. <https://doi.org/10.1556/2006.6.2017.052>
14. Kuss D. J., Lopez-Fernandez O. (2019) Internet-addiction and problematic Internet use: A systematic review of clinical research. *World Journal of Psychiatry*. Vol. 6(1). P. 143-176. <http://doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.143>.
15. Linnhoff S. (2018) An examination of mobile app usage and the user's life satisfaction. *Journal of Strategic Marketing*. P. 581-617.
16. Ni X.L. (2019) Factors influencing Internet-addiction in a sample of freshmen university students in China. *Cyberpsychology & Behavior*. Vol. 12. P. 327-330.
17. Przybylski A.K., & Weinstein N. (2019). Violent video game engagement is not associated with adolescents' aggressive behaviour: evidence from a registered report. *Royal Society Open Science*, 6(2). DOI: <https://doi.org/10.1098/rsos.171474>
18. Richardson M., Hussain Z., & Griffiths M.D. (2018). Problematic smartphone use, nature connectedness, and anxiety. *Journal of Behavioral Addictions*. DOI: <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.10>
19. Satoko E. (2018) Relationships of loneliness and mobile phone dependence with Internet-addiction in Japanese medical students. *Open Journal of Preventive Medicine*. P. 407-412.

Робота надійшла до редакції 03.12 2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

А. О. Щедров, В. С. Страховецький, Г. В. Сторчак, Т. О. Козуб

ГІСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПІЯ ПРИ АНОМАЛІЯХ РОЗВИТКУ МАТКИ - ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА У ПАЦІЄНТОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ

Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна, м. Харків, Україна

Authors' Information:

Щедров А.О. - <https://orcid.org/0000-0002-4979-5890> А, С, D

Страховецький В.С. - <https://orcid.org/0000-0002-7528-1498> В, С

Сторчак Г.В. - <https://orcid.org/0000-0002-5990-3509> В, С

Козуб Т.О.- - <https://orcid.org/0000-0003-0284-7531> С, D

Summary. Shchedrov A. O., Strahovetsky V. S., Storchak G. V. Kozub T. O. **HYSTERORESECTOSCOPY FOR ANOMALIES OF UTERUS DEVELOPMENT - PRE-PREGNAVIDARY PREPARATION IN PATIENTS WITH PREGNANCY.** - *Kharkiv National University named after V. N. Karazina, Kharkiv, Ukraine; e-mail: torak@ukr.net.* At the current stage of development of obstetric and gynecological care, miscarriage remains one of the most urgent and acute problems. The frequency of this pathology with abnormalities of the development of the uterus varies from 5 to 30% of all reproductive losses. Purpose: to study the use of hysteroresectoscopy in patients with complete and incomplete septum of the uterine cavity to reduce reproductive losses as a pre-gravid preparation. Based on the analysis of modern literature, it was found that hysteroscopic resection or hysteroscopic transcervical dissection of the uterine septum is a standard treatment strategy for improving reproductive outcomes. After surgical treatment, the miscarriage rate decreases from 94.3% to 10.4%, and the live birth rate increases from 2.4% to 81.3%. But some studies question this data. A large cohort study of 257 patients and an international multicenter randomized controlled trial of 68 patients showed that surgical treatment did not improve the chances of conception. Therefore, there are still disputes regarding the expediency of hysteroresectoscopy. In addition, patient age, BMI, history of infertility and miscarriage, and their combination may be associated demographic factors influencing fertility outcomes after surgery.

Key words: miscarriage, hysteroresectoscopy, complete septum of the uterine cavity, incomplete septum of the uterine cavity

Реферат. Щедров А. О., Страховецький В. С., Сторчак Г. В., Козуб Т. О. **ГІСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПІЯ ПРИ АНОМАЛІЯХ РОЗВИТКУ МАТКИ - ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА У ПАЦІЄНТОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ.** На сучасному етапі розвитку акушерсько-гінекологічної допомоги невиношування вагітності залишається однією з найактуальніших і найгостріших проблем. Частота цієї патології при аномаліях розвитку матки варіює від 5 до 30 % усіх репродуктивних втрат. **Мета:** вивчити застосування гістерорезектоскопії у пацієнток із повною і неповною перегородкою порожнини матки для зниження репродуктивних втрат у якості прегравідарної підготовки. На основі аналізу сучасної літератури встановлено, що гістероскопічна резекція або гістероскопічний трансцервікальний розтин перегородки матки є стандартною стратегією лікування для поліпшення репродуктивних результатів. Після хірургічного лікування частота викиднів знижується з 94,3% до 10,4%, а частота народження живих дітей частота живонароджених зростає з 2,4% до 81,3%. Але деякі

дослідження ставлять під сумнів ці дані. Велике когортне дослідження 257 пацієток і міжнародне багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження за участю 68 пацієнтів показали, що хірургічне лікування не покращує шанси на зачаття. Тому досі існують суперечки щодо доцільності гістерорезектоскопії. Крім того, вік пацієток, ІМТ, наявність в анамнезі безпліддя та невиношування вагітності, а також їх поєднання можуть бути пов'язаними демографічними факторами, що впливають на результати фертильності після операції.

Ключові слова: невиношування вагітності, гістерорезектоскопія, повна перегородкою порожнини матки, неповною перегородкою порожнини матки

Вступ. На сучасному етапі розвитку акушерсько-гінекологічної допомоги невиношування вагітності залишається однією з найактуальніших і найгостріших проблем. За даними літератури частота цієї патології при аномаліях розвитку матки варіює від 5 до 30 % усіх репродуктивних втрат [41, 54].

З моменту першого опису аномалій матки в 1800 році [11] перегородчаста матка є найпоширенішою структурною аномалією цього органу [56] та асоціюється з несприятливими репродуктивними наслідками, зокрема високу частоту абортів, передчасних пологів і безпліддя [21].

Запропоновано багато класифікацій вад розвитку матки з метою оптимізації діагностики та підходів до вибору тактики ведення та лікування пацієток з такими порушеннями.

Згідно з класифікацією ESHRE/ESGE (Європейського товариства репродукції людини та ембріології/ Європейського товариства гінекологічної ендоскопії) [17], будь-яка матка з нормальним контуром і внутрішнім серединним заглибленням, що перевищує 50% товщини стінки матки, визначається як перегородчаста. Повністю перегородчаста матка характеризується повним поділом порожнини матки до рівня внутрішньої шийки матки [28]. Хоча перегородка зазвичай обмежується тілом матки, вона також може поширюватися на шийку матки та піхву, що потенційно може призвести до безпліддя та невиношування вагітності.

Загальновизнаною також є класифікація Американського товариства з репродукції (American Fertility Society, 1988) [42], що базується на описі аномалій розвитку жіночого репродуктивного тия жіночого репродуктивного тракту залежно від ступеня відхилення від норми, характерних клінічних проявів, необхідного лікування і прогнозів щодо репродуктивних наслідків.

Удосконалена класифікація ESHE and ESGE, що схвалена 2015 року в Салоніках, також заснована на описовій анатомії вади розвитку матки і створена для міжнародної уніфікації термінології з метою розширення можливостей обміну досвідом і результатами досліджень серед лікарів і вчених різних країн [29, 31].

Внутрішньоматкова перегородка - найчастіша вада розвитку при безплідді та ранніх репродуктивних втратах. Також, залишається дискусійним питання про хірургічну корекцію даних аномалій у прегравідарній підготовці. У 14 % пацієток із внутрішньоматковою перегородкою порожнини матки відзначають супутню аномалію сечовивідних шляхів (частіше односторонню агенезію нирки та подвоєння нирок) [10].

Відомо, що вагітність при аномаліях розвитку матки пов'язана з високим ризиком розвитку акушерських ускладнень, зокрема неправильне положення плода, несвочасне вилиття навколоплідних вод, слабкість родової діяльності, плацентарна недостатність, кровотечі в післяпологовому періоді, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, загибель плода в пологах, передчасні пологи тощо [2, 38]. Мимовільні викидні у жінок з перегородкою порожнини матки спостерігаються у 26-94 % випадків [40].

Ймовірними причинами негативного впливу внутрішньоматкової перегородки на репродуктивний процес можуть бути порушення морфологічного стану ендометрія, імплантація бластоцисти у ділянку перегородки матки, а також некоординовані скорочення міометрія [54].

Відомо, що поєднання гістероскопії та лапароскопії вважається «золотим

стандартом» у встановленні виду аномалій розвитку жіночих статевих органів. Своєю чергою, з огляду на свою малоінвазивність, прицільну точність і високу безпеку, гістерорезектоскопія є пріоритетним методом хірургічної корекції за неповної та повної перегородок матки для відновлення порожнини матки з високим рівнем покращення подальших репродуктивних результатів [26, 51, 59, 74].

Мета роботи полягала у вивченні застосування гістерорезектоскопії у пацієнток із повною і неповною перегородкою порожнини матки для зниження репродуктивних втрат у якості прегравідарної підготовки.

Вважається, що перегородка матки виникає внаслідок неповного резорбції тканини, що з'єднує мюллерові протоки під час ембріонального розвитку [5]. Тому термін «перегородка матки» містить у собі широкий спектр аномалій, починаючи від часткової або неповної і закінчуючи повною перегородкою, яка може поширюватися на шийку матки або піхву. Неповна перегородка може відрізнятися за довжиною, товщиною та васкуляризацією. В рекомендаціях Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM) 2016 року [53] перегородка матки розглядається як заглиблення більше ніж 1,5 см з кутом менше 90° при нормальній зовнішній формі, тоді як консенсус Європейського товариства репродукції людини та ембріології-Європейського товариства гінекологічної ендоскопії (ESHRE-ESGE) щодо класифікації аномалій матки визначає перегородку матки як внутрішнє вклинення більше 50% товщини стінки матки, а зовнішній контур прямиий або з вклиненням менше 50% [29]. Існує припущення, що класифікація ESHRE-ESGE переоцінює поширеність перегородки матки, а класифікація ASRM 2015 року - недооцінює її [42]. Тому, більш сучасне визначення перегородки матки, засноване на рішенні групи експертів «Вроджені вади розвитку матки» (Congenital Uterine Malformation by Experts, CUME), опубліковане в 2018 році, розглядає перегородку як внутрішню глибину вдавлення дна матки ≥ 1 см і зовнішню глибину вдавлення дна матки < 1 см [43]. У дослідженні Ludwin A. та співавт. [41] визначення ESHRE-ESGE призвело до значного збільшення діагностики перегородки матки порівняно з класифікацією ASRM 2016 року (RR = 6,7, $p < 0,001$) та класифікацією CUME 2018 року (RR = 2,6, $p < 0,001$).

Спочатку вважалося, що перегородка матки складається переважно з фіброзної тканини. Однак магнітно-резонансна томографія та біопсійні зразки свідчать про те, що перегородка складається переважно з м'язових волокон і меншою мірою зі сполучної тканини.

В одному з нещодавніх систематичних оглядів літератури було висловлено припущення, що в ендометрії, якій вистилає перегородку, менша кількість залозистих і війчастих клітин та нижча експресія генів HOXA10 і генів рецепторів VEGF, що, можливо, є причиною несприятливих репродуктивних результатів [58]. Васкуляризація, міометрій та ендометрій перегородки подібні до нормальної стінки матки.

Внутрішньоматкова перегородка складається з фіброзної сполучної тканини, відрізняється непропорційною судинною мережею та змінами співвідношенням міометричних і ендометриальних судин, що негативно впливає на імплантацію плодового яйця, а у подальшому - на правильність розташування і якість плацентації.

Незважаючи на те, що виявлено певний зв'язок між аномаліями розвитку статевих органів, пов'язаними із незавершеним етапом формування в ембріональному періоді розвитку (неповне злиття мюллерових проток або порушення процесу реканалізації), та несприятливими репродуктивними наслідками, етіологія та патофізіологія процесів, які лежать в основі безпліддя чи невиношування вагітності, дотепер не уточнена. Так, у разі внутрішньоматкової перегородки, невиношування вагітності пов'язують з імплантацією плідного яйця на перегородці, яка має хаотично розташовані судини та слабкий кровотік, що не можуть забезпечити повноцінну плацентацію та ріст ембріона [21]. Ця гіпотеза потребує подальших досліджень, у зв'язку з наявністю даних, що спростовують її, які були отримані під час біопсії перегородки матки та демонструють, що задовільне кровопостачання перегородки матки значно частіше переважає у випадках втрат вагітності на ранніх термінах і ускладнень на пізніх термінах вагітності [37].

Інші дослідники [1, 55] вважають, що має значення дискоординація скоротливої функції матки та зменшений об'єм порожнини матки.

Fascilla F.D. та співавт. виконали офісну гістероскопію 35 пацієнткам для визначення анатомії порожнини матки та виключення наявності інших патологічних станів ендометрію [20]. Гістологічне дослідження перегородок матки показало різну конфігурацію м'язових пучків вздовж перегородки. М'язові клітини у верхівці та по краях перегородки були розташовані у вигляді вузликів, обмежених тонкою ділянкою колагенових волокон. Судини середнього розміру були розподілені в колагенових волокнах навколо м'язових клітин. Лише декілька капілярних судин були присутні у м'язових вузликах. Така картина була дуже схожа на розташування клітин у лейоміомах. У серцевині перегородок, біля основи, м'язові пучки мали лінійний хід з паралельним розташуванням колагенових волокон і судин. Всі вищезазначені характеристики були виявлені у кожній пацієнтки.

Видаляючи перегородку як цілісну структуру, це дослідження дозволило вченим переосмислити концепцію перегородки як складної структури, що складається з острівців м'язових волокон, нерегулярно розташованих у верхівці, в контексті колагенової тканини і схожих на структуру міоми.

Sragas V. та співав. [65] усім пацієнткам з діагнозом перегородки матки, виявленим за допомогою трансвагінального кольорового доплера (ТВКД), виконували гістероскопію, під час якої найбільш рельєфну частину перегородки обводили гістероскопічним петлевым електродом і видаляли. Зразки були відправлені на гістопатологічне дослідження. Решту перегородки розсікали монополярним голчастим електродом до тих пір, поки порожнина матки не набувала кулястої форми. Автор, виконуючи у 63 жінок передопераційне трансвагінальне кольорове доплерографічне дослідження виявили характерну для радіальних артерій васкуляризацію перегородки із середнім опором кровотоку $0,64 \pm 0,06$, а також розширені сунусоїдальні та капілярні простори. Гістопатологічні результати виявили фіброзно-м'язову тканину з помірно більшою кількістю сполучної тканини в 55 випадках (72,3%) і міометрію - в 21 (27,6%). Також дослідники не виявили статистично значущої різниці ($p > 0,05$) у частоті виявлення перегородок між пацієнтками з первинним і вторинним безпліддям.

Автори дійшли висновку, що внутрішньоматкові перегородки складаються з того ж типу тканини, що і нормальний міометрій, з великою кількістю м'язових волокон, а також що м'язова тканина в перегородці матки є потенційною причиною нерегулярної скоротливості і, як наслідок, підвищеної частоти абортів у цих пацієнток.

Noventa M, та співавт. (2022) провели систематичний мета-аналіз 38 досліджень для оцінки впливу внутрішньоматкової перегородки та гістероскопічної метрoplastики на частоту настання вагітності, живонароджуваність, спонтанні аборти та передчасні пологи у пацієнток з безпліддям/рецидивуючим невиношуванням вагітності [48]. В анамнезі у жінок за наявності внутрішньоматкової перегородки в порівнянні з її відсутністю спостерігався нижчий показник настання вагітності і живонароджуваності (ВР 0,45, 95% ДІ 0,27-0,76; $p < 0,0001$; і ВР 0,21, 95% ДІ 0,12-0,39; $p < 0,0001$) та більша частка спонтанних абортів та передчасних пологів (ВР 4,29, 95% ДІ 2,90-6,36; $p < 0,0001$; ВР 2,56, 95% ДІ 1,52-4,31; $p = 0,0004$). У жінок після гістерорезектоскопії порівняно з неоперованими було достовірне зменшення кількості спонтанних абортів (ВР 0,47, 95% ДІ 0,21-1,04; $p = 0,001$); збільшення кількості живонароджених (ВР 49. 58, 95% ДІ 29,93-82,13; $p < 0,0001$), а також зниження кількості передчасних пологів (ВР 0,05, 95% ДІ 0,03-0,08; $p < 0,0001$).

Автори констатували, що гістерорезектоскопія перегородки матки може бути ефективною для збільшення живонароджуваності та зменшення ризику спонтанних абортів у жінок з поганим репродуктивним анамнезом. Але дослідники вважають, що отримані дані можуть бути екстрапольовані щодо ефективності операції у підвищенні ймовірності настання вагітності у безплідній популяції. Також неможливо визначити вплив резекції перегородки на профілактику передчасних пологів.

Krishnan M, та співавт. [36] проаналізували рандомізовані контрольні та порівняльні дослідження AMED, BNI, CINAHL, EMBASE, EMCARE, Medline, PsychInfo, PubMed, Кокранівський реєстр контрольованих досліджень, Кокранівська база даних систематичних оглядів і CINAHL, в яких оцінювали результати у жінок з перегородкою матки та наявністю в анамнезі безпліддя та/або несприятливих репродуктивних результатів, яким проводили гістероскопічну резекцію перегородки матки порівняно з контролем. Первинною кінцевою

точкою була частота живонароджуваності, а вторинними - клінічна вагітність, викидень, передчасні пологи та неправильне передлежання плода.

До мета-аналізу було включено сім досліджень за участю 407 жінок з гістероскопічною резекцією перегородки матки та 252 жінок з консервативним лікуванням. Гістероскопічна резекція перегородки асоціювалася з нижчою частотою викиднів (ВР 0,25, 95% ДІ 0,07-0,88) порівняно з жінками, які не отримували лікування. Не було виявлено значного впливу на живонародженість, клінічну частоту вагітності або передчасних пологів. Однак у групі, яка отримувала лікування, було менше випадків неправильного положення під час пологів (ВР 0,22, 95% ДІ 0,06-0,73).

Wang Z. та співавт. (2020) з метою оцінювання репродуктивних результатів дослідили результати гістерорезектоскопії у 92 жінок з повною перегородкою матки: у групі жінок з первинним безпліддям настали 32 (40%) вагітності; у жінок з мимовільними абортами кількість викиднів зменшилася з 68 (94,44%) до 5 (10,42%), а кількість живонароджених збільшилася з 1 (1,39%) до 42 (87,50%) [74]. Після операції ймовірність настання вагітності та живонародження у жінок з мимовільними абортами була значно вищою, ніж у пацієнок з первинною безплідністю.

Авторами було зазначено, що гістероскопічна резекція перегородки матки може покращити репродуктивну функцію жінок, а саме - збільшити ймовірність доношеної вагітності, тому може бути рекомендована у випадках повної перегородки матки.

Ono S та співавт (2019) у ретроспективному одноцентровому когортному дослідженні визначали, чи є гістерорезектоскопія фактором ризику несприятливих акушерських наслідків під час вагітності та пологів [50]. 41 пацієнтці з повторною втратою вагітності або нез'ясованим безпліддям, була виконана гістерорезектоскопія. В якості контрольної групи були залучені 1139 жінок. Авторами було відзначено, що обидві групи не відрізнялися за віком, середнім терміном пологів, середньою вагою при народженні, частотою післяпологових кровотеч, частотою передчасних пологів, частотою відшарування плаценти, частотою передлежання плаценти або частотою прирощення плаценти. Частота кесаревого розтину та тазових передлежань була значно вищою у досліджуваній групі, ніж у контрольній (56,1 проти 27,7%; $P = 0,0002$ та 19,5 проти 6,8%; $P = 0,007$, відповідно). Випадків розриву матки під час вагітності або пологів після гістерорезектоскопії не відзначено. Таким чином, за результатами дослідження було визначено, що гістерорезектоскопія при перегородці матки не є фактором ризику несприятливих акушерських наслідків.

У дослідженні Chang Y, та співавт. (2023) взяли участь 348 жінок, що стало найбільшою вибіркою на сьогоднішній день на цю тему [7].

Tonguc EA та співав. Довели, що після операції частота живонароджуваності збільшилася з 3,7% до 84,6%, частота клінічної вагітності - з 69,5% до 78,2%, а кількість ранніх викиднів зменшилася з 80,6% до 8,8%. У попередніх дослідженнях повідомлялося про діапазон живонароджуваності 76,2-81,3% після операції порівняно з 2,4-4,3% до операції [69]. Ці та інші дослідження підтверджують, що хірургічне лікування має позитивний вплив на репродуктивний прогноз.

Najšek P, та співавт. (2022) досліджували, чи є гістерорезектоскопія частковою перегородки матки фактором ризику аномалій розвитку плаценти під час наступної вагітності порівняно з контрольною групою жінок, які перенесли інші гістероскопічні операції [30]. У дослідження були залучені жінки, які перенесли гістерорезектоскопію через безпліддя. Відповідні за віком жінки, які перенесли гістероскопічну операцію з інших причин, розглядалися як контроль. Крім того, були розділені групи відповідно до методу зачаття. Враховували лише одноплідні вагітності та перші пологи. В аналіз було включено 1286 жінок (746 жінок з безпліддям і 540 жінок з контрольної групи). Авторами було доведено, що гістерорезектоскопія не впливала на патологію плаценти, оскільки співвідношення було порівняним незалежно від методу зачаття (113/746 проти 69/540; $p = 0,515$). Безплідні жінки, які завагітніли природним шляхом після ДРТ, мали нормальний рівень плаценталії, порівняний з жінками, які не проходили ДРТ (380/427 проти 280/312; $p = 0,2104$). Частота плацентарних аномалій у жінок, які досягли вагітності за допомогою процедур ЕКЗ/ІКСІ після ДРТ, була порівнянною з такою у жінок, які не проходили ДРТ

(52/319 проти 33/228; $p = 0,5478$). Передлежання плаценти зустрічалося значно частіше у безплідних жінок без ДРТ після ЕКЗ/ІКСІ порівняно з природним зачаттям (2/312 проти 7/228; $p = 0,0401$).

Таким чином, автори вважають, що гістероскопічне розсічення перегородки матки не асоціюється з вищою частотою аномалій плаценти при першій одноплідній вагітності порівняно з іншими гістероскопічними процедурами.

Chen Н. та співавт. (2023) у ретроспективному дослідженні вивчали вплив резекції перегородки матки з приводу вторинного безпліддя на подальші репродуктивні результати екстракорпорального запліднення - інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів [8]. Гістерорезектоскопію виконали 169 пацієнткам з вторинним безпліддям, ускладненим перегородкою матки, яким після резекції перегородки було проведено 252 цикли ембріо-трансферу (ЕТ). Контрольну групу склали 100 пацієнок з вторинним безпліддям та перегородкою матки, яким було проведено 178 циклів ЕТ. Результати показали, що кумулятивна частота вагітності була вищою в групі хірургічного втручання і спостерігалася статистично значуща різниця в кумулятивній частоті вагітності між двома групами (71,0 проти 59%, $P = 0,044$). У свіжому циклі ЕКЗ статистично значущої різниці між двома групами не виявлено (54,9 проти 40,6%, $P = 0,061$). Статистичний аналіз інших результатів свіжого циклу ЕКЗ не виявив суттєвих відмінностей між двома групами. Що стосується результатів циклу перенесення заморожених ембріонів, то клінічна частота вагітності та частота пологів у групі хірургічного втручання становила 52,7 та 38,2% відповідно, що було значно вище, ніж у контрольній групі (38,2 та 22,5% відповідно) ($P = 0,028$ та $P = 0,011$).

Авторами доведено, що репродуктивні результати ЕКЗ/ІКСІ після резекції перегородки матки у пацієнок з вторинним безпліддям кращі, ніж у групі без лікування, що свідчить про те, що гістерорезектоскопія може бути виконана у пацієнок з перегородкою матки в поєднанні з безпліддям для покращення їх репродуктивних результатів.

Практичний комітет Американського Товариства репродуктивної медицини (2016) та Національний інститут охорони здоров'я та медичної допомоги (NICE) (2015) вважають що «немає достатніх доказів для висновку, що перегородка матки пов'язана з безпліддям», а Королівський коледж акушерів-гінекологів (RCOG) (2011) пропонують гістерорезектоскопію у жінок з рецидивуючими викиднями але не у субфертильних жінок [47, 53, 57].

Зв'язок з передчасними пологами також є суперечливим [3, 6, 47, 53, 72]. Крім того, класифікація ESHRE [17] була критикована за ризик гіпердіагностики та обмежений дискримінаційний потенціал між дугоподібною та маткою з перегородкою порівняно зі схемою Американського товариства фертильності (The American Fertility Society, 1988). Відповідно, RCOG пропонує використовувати останню класифікацію [3].

Rikken et al. (2018) розраховали розмір вибірки, за яким очікується покращення показника живонароджуваності з 35% без хірургічного втручання до 70% з хірургічним втручанням [60]. Вони зазначили, що така різниця ґрунтується на результатах доступних ретроспективних досліджень. Однак така різниця в 35% спочатку була розрахована лише для жінок з повторним невиношуванням і, теоретично не могла стосуватися жінок із субфертильністю в анамнезі, яка може не отримати такої значної користі від гістерорезектоскопії [3, 47, 53]. Таким чином, відповідь, яку дає дослідження TRUST, полягає в тому, що перевага в 35% або більше або більше живонароджуваності після септопластики можна впевнено виключити у змішаній популяції, що включає жінок з рецидивами невиношування вагітності в анамнезі, безпліддя та передчасних пологів в анамнезі. Невеликі цифри перешкоджають проведенню окремого аналізу для оцінки специфічного ефекту септопластики у трьох вищезгаданих підгрупах дослідження.

За даними RCOG (2017), тазове передлежання зустрічається у 3-4% пологів, асоціюється з аномаліями розвитку матки та має значний ризик рецидиву [57]. У дослідженні тазового передлежання плода перинатальна перинатальна смертність, неонатальна смертність або серйозна неонатальна захворюваність була значно нижчою в групі запланованого кесаревого розтину, ніж у групі запланованих вагінальних пологів [31].

Імовірно, що натепер більшість жінок не погодилися б на вагінальні пологи, якщо

їхня дитина знаходиться в тазовому передлежанні. Більше того, у випадку абдомінальних пологів через неправильне передлежання, жінки з не виправленою перегородкою матки, швидше за все, будуть робити повторні кесареві розтини під час наступних вагітностей. З іншого боку, історія без ускладнень гістерорезектоскопії в анамнезі, зазвичай, не вважається протипоказанням до вагінальних пологів, оскільки дуже нечисленні випадки розриву матки під час пологів, про які повідомлялося відбувалися виключно при надмірному розрізі перегородки з проникненням у міометрій або перфорацією стінки матки [53].

Цей вид оперативного лікування достовірно знижує частоту мимовільних викиднів і збільшує тривалість гестаційного процесу [25, 67]. Однак, репродуктивні результати у пацієнок, прооперованих через наявність мюллерових аномалій, залишаються гіршими, ніж у здорових жінок. У цих хворих спостерігається більш висока частота неправильних положень плода, передчасних пологів і розродження шляхом операції кесарів розтин [39].

У сучасній літературі існує невелика кількість досліджень, присвячених вивченню взаємозв'язку між розриву матки під час пологів із проведеними раніше реконструктивно-пластичними операціями. Автори вказують на те, що лікарі, які здійснюють спостереження за вагітними пацієнтками, котрі перенесли гістерорезектоскопію, повинні знати про потенційний ризик формування цього ускладнення. Результати деяких досліджень свідчать про те, що ризик розриву матки істотно зростає, якщо для розсічення перегородки використовували монополярний струм або якщо під час метропластики сталася перфорація матки. Однак, за іншими даними, можливість розриву матки не залежить від того, що було використано для розсічення перегородки - біполярна, монополярна енергія, лазер або ножиці [34].

Після розсічення внутрішньоматкової перегородки висока репаративна здатність ендометрія визначає швидке загоєння післяопераційної рани, тому планування вагітності можливе через 4-6 тижнів. Формування нормальної порожнини матки і відновлення фізіологічної васкуляризації призводить до поліпшення репродуктивних результатів [16, 15, 22].

Результати гістерорезектоскопії внутрішньоматкової перегородки щодо профілактики звичної втрати вагітності та передчасних пологів перевершують результати лапаротомної метропластики і позитивно впливають на настання вагітності як у природних циклах, так і при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій [33, 72].

Zateroglu S. і співавт. пов'язують розрив матки під час пологів із невеликим часовим інтервалом між гістероскопічною метропластикою і вагітністю, що настала [75]. Vandenberghe G. і співавт.[71], на підставі когортного популяційного дослідження, проведеного у Бельгії встановили, що причиною розриву матки під час вагітності та пологів можуть бути внутрішньоматкові хірургічні втручання. Із 90 пацієнок із розривом матки такі операції в анамнезі мали 22 жінки - 24%.

Di Spiezio Sardo A та співавт. (2023) у своїй статті згадує відомий афоризм Ніцше «Що мене не вбиває, те робить мене сильнішим» у контексті гістерорезектоскопії [14]. Ця перевірена часом методика зазнала трансформаційної еволюції від застарілих абдомінальних підходів до складних гістероскопічних методів з використанням найсучаснішого 3D ультразвукового дослідження та мінілапароскопічного обладнання [76]. Тривалий час хірурги вважали, що гістерорезектоскопія дає переваги жінкам у репродуктивній складовій, які страждають на внутрішньоматкову перегородку [48].

Однак, на цю тему все ще існують суперечки.

Показання до хірургічного втручання при перегородці матки не є однозначними, і сучасні настанови мають різні рекомендації. Настанови ASRM і NICE0[47] рекомендують видалити внутрішньоматкову перегородку, тоді як ESHRE [17] рекомендують не проводити операцію і пропонують оцінити цю процедуру в майбутніх дослідженнях. Деякі вчені вважають, що жінкам не слід проходити обширне обстеження після одного викидня в першому триместрі або на початку другого триместру, враховуючи, що вони є відносно поширеними і мають лише помірно підвищений ризик рецидиву [9, 35, 49]. Деякі дослідження не виявили суттєвої різниці в репродуктивних результатах між двома групами [36, 61, 62]. У Кокранівському огляді, опублікованому в 2017 році, повідомлялося, що немає

жодних доказів на користь гістероскопічної метропластики у жінок з рецидивуючим невиношуванням вагітності та матковою перегородкою, і рекомендувалося не пропонувати це втручання як рутинну практику [59].

Нещодавно Rikken JFW та співав. було проведено міжнародне багаточентрове когортне дослідження [62], в якому взяли участь 257 жінок з перегородкою матки: 151 жінці виконали резекцію перегородки, а 106 - очікувальне лікування. Автори припустили, що хірургічне лікування не покращує репродуктивні результати. Важливо, що демографічні фактори, включаючи вік, ІМТ, репродуктивний анамнез та супутні захворювання, можуть бути факторами ризику, що впливають на подальші репродуктивні результати у жінок з перегородкою матки після хірургічного лікування.

У наступному 2021 році ці ж самі автори [62] у багаточентровому рандомізованому контрольованому дослідженні проаналізували результати лікування 79 жінок із внутрішньоматковою перегородкою, з яких у 39 була виконана гістерорезектоскопія, та ще у 40 – застосована вичікувальна тактика. Живонароджуваність відзначена у 12 (31%) оперованих жінок та у 14 (35%) - з неоперованих (ВР 0,88, 95% ДІ від 0,47 до 1,65). Таким чином, це дослідження поставило під сумнів ефективність гістерорезектоскопії (31% та 35%), що призвело до перегляду рекомендацій таких авторитетних організацій, як Європейське товариство репродукції людини та ембріології, Національний інститут охорони здоров'я та Королівський коледж, щодо її корисності в лікуванні безпліддя.

Суперечки між гінекологами, які підтримують або виступають проти гістероскопічної процедури ще більше загострилися, коли не було виявлено жодних переваг септопластики на післяопераційну живонароджуваність у двох вищезгаданих дослідженнях. Дійсно, щоразу, коли публікуються результати якісних досліджень, які суперечать існуючим переконанням і звичкам, клініцисти, як правило, ретельно вивчають деталі протоколу деталі протоколу, проведення дослідження та аналіз даних у пошуках можливих методологічних недоліків [5, 32, 64].

Дугоподібна матка не пов'язана з несприятливими наслідками вагітності. Навпаки, часткова або повна перегородка матки асоціюється з підвищеним ризиком викидня, що свідчить про прямий зв'язок між ступенем двороздільності порожнини матки та ймовірністю втрати вагітності [3, 6,53, 72]. Коли Fedele та ін. [21] вивчали перебіг вагітностей виключно у жінок з некоригованою повною перегородкою матки, ризик невиношування вагітності був максимальним коли імплантація відбувалася на перегородці, і майже відсутній при імплантації на бічній стінці матки. Таке збільшення ризику викидня традиційно пояснюється макро- і мікроскопічними відмінностями, що спостерігаються між нормальним міометрієм і нерезорбованою тканиною, яка розділяє порожнину матки [20] (Bettocchi et al, 2007; Fascilla et al., 2020). Аномалії в ендометрії, що покриває перегородку також можуть відігравати патогенетичну роль [58].

У проспективному дослідженні Magnus MC. та співавт. було визначено, що ризик невиношування вагітності у жінок з з перегородкою матки збільшувався приблизно з 11% до 40% після трьох і більше втрат вагітності [44]. Дослідження Theodoridis TD та співавт [68] припускають, що приблизно 3,5-8% жінок з безпліддям і 15,4-24,5% - у тих, у кого в анамнезі були викидні та безпліддя, мали перегородку матки; для порівняння, ця поширеність становить у загальній жіночій популяції 2-3% [72]. Ефективне зменшення об'єму матки при перегородчастій матці призводить до викидня. Однак, оскільки більшість викиднів відбувається в першому триместрі вагітності у жінок з перегородчастою маткою [70], можуть існувати й інші механізми, зокрема порушення функції ендометрію включаючи рецептивність ендометрію та децидуальну трансформацію.

Висновки. Гістероскопічна резекція або гістероскопічний трансцервікальний розтин перегородки матки є стандартною стратегією лікування для поліпшення репродуктивних результатів [63]. Після хірургічного лікування частота викиднів знижується з 94,3% до 10,4%, а частота народження живих дітей частота живонароджених зростає з 2,4% до 81,3% [53]. Однак, останнім часом деякі дослідження ставлять під сумнів ці дані. Велике когортне дослідження 257 пацієток і міжнародне багаточентрове рандомізоване контрольоване дослідження за участю 68 пацієнтів показали, що хірургічне лікування не покращує шанси на зачаття [61,62].

Тому досі існують суперечки щодо доцільності гістерорезектоскопії [4]. Крім того, вік пацієнок, ІМТ, наявність в анамнезі безпліддя та невиношування вагітності, а також їх поєднання можуть бути пов'язаними демографічними факторами, що впливають на результати фертильності після операції.

Література

1. Abdel Moety GA, Gaafar HM, Shawki O, Faisal M. Histological structure and vascularity of hysteroscopically removed uterine septa in patients with primary infertility and patients with recurrent pregnancy loss. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Jan;23(1):66-71. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.08.880>
2. Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *Int J Gynecol Obstet.* 2013;123(Suppl 2):S18-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.09.008>.
3. Akhtar MA, Saravelos SH, Li TC, Jayaprakasan K. Reproductive implications and management of congenital uterine anomalies: scientific impact paper no. 62 November 2019. *BJOG* (2020) 127(5):e1–e13. doi: 10.1111/1471-0528.15968
4. Alvero R, Burney RO, Khorshid A, Saravanabavanandhan B, Pier BD, Rosalik KF, et al. Surgical treatment of uterine septum to improve reproductive outcomes - resect or not? *Fertil Steril* (2021) 116(2):298–305. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.009
5. Carrera M, Pérez Millan F, Alcázar JL, Alonso L, Caballero M, Carugno J, Dominguez JA, Moratalla E. Effect of Hysteroscopic Metroplasty on Reproductive Outcomes in Women with Septate Uterus: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022 Apr;29(4):465–475. doi: 10.1016/j.jmig.2021.10.001
6. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* (2011) 17(6):761–71. doi: 10.1093/humupd/dmr028
7. Chang Y, Shen M, Wang S, Guo Z, Duan H. Reproductive outcomes and risk factors of women with septate uterus after hysteroscopic metroplasty. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jun 8;14:1063774. doi: 10.3389/fendo.2023.1063774
8. Chen H.; Sun, P.; Zhang, N.; Lv, S.; Cao, Y.; Yan, L. Effects of Septum Resection for Secondary Infertility on Subsequent Reproductive Outcomes of in vitro Fertilization-Intracytoplasmic Sperm Injection. *Front. Med.* **2022**, 9, 765827.
9. Cohain JS, Buxbaum RE, Mankuta D. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more. *BMC Pregnancy Childbirth* (2017) 17(1):437. doi: 10.1186/s12884-017-1620-1
10. Coleman AD, Arbuckle JL. Advanced imaging for the diagnosis and treatment of coexistent renal and Müllerian abnormalities. *Curr Urol Rep.* 2018;19(11):89. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0840-x>.
11. Cruveilhier DWJ, Rokitsansky CV, Virchow R. Fundaments of pathology, thoughts on the 100th anniversary of Rokitsansky's death. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978; 378: 1–16.
12. Dabirashrafi H, Bahadori M, Mohammad K, Alavi M, Moghadami-Tabrizi N, Zandinejad K, Ghafari V. Septate uterus: new idea on the histologic features of the septum in this abnormal uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jan;172(1 Pt 1):105-7. doi: 10.1016/0002-9378(95)90093-4
13. Detti L., Hickman H., Levi D'Ancona R., Wright A.W., Christiansen M.E. Relevance of Uterine Subseptations: What Length Should Warrant Hysteroscopic Resection? *J Ultrasound Med* 2017; 36(4): 757-765.
14. Di Spiezio Sardo A, Vitagliano A. Hysteroscopic Metroplasty for Septate Uterus: A Technique Once Considered Dead, Now Thriving More Than Ever. *J Minim Invasive Gynecol.* 2023 Sep;30(9):681-682. doi: 10.1016/j.jmig.2023.07.008
15. Di Spiezio Sardo A., Florio P., Nazzaro G., Spinelli M., Paladini D., Di Carlo C. et al. Hysteroscopic outpatient metroplasty to expand dysmorphic uteri (HOME-DU technique): a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2015; 30(2): 166-74.

16. Dural O., Yasa C., Bastu E., Ugurlucan F.G., Can S., Yilmaz G. et al. Reproductive Outcomes of Hysteroscopic Septoplasty Techniques. *JSLs* 2015; 19(4): e2015.00085.
17. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* (2018) 2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004
18. Esmailzadeh S., Delavar M.A., Andarieh M.G. Reproductive outcome following hysteroscopic treatment of uterine septum. *Mater Sociomed* 2014; 26(6): 366-71.
19. Esteban Manchado B, Lopez-Yarto M, Fernandez-Parra J, Rodriguez-Oliver A, Gonzalez-Paredes A, Laganà AS, et al. Office hysteroscopic metroplasty with diode laser for septate uterus: a multicenter cohort study. *Minim Invasive Ther Allied Technol* (2022) 31(3):441–7. doi: 10.1080/13645706.2020.1837181
20. Fascilla FD, Resta L, Cannone R, De Palma D, Ceci OR, Loizzi V, Di Spiezio Sardo A, Campo R, Cicinelli E, Bettocchi S. Resectoscopic Metroplasty with Uterine Septum Excision: A Histologic Analysis of the Uterine Septum. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Sep-Oct;27(6):1287-1294. doi: 10.1016/j.jmig.2019.11.019
21. Fedele L, Bianchi S. Hysteroscopic metroplasty for septate uterus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 473–489.
22. Fernandes S.M., Maçães A.M., Marques A.L., Leite H.V. Reproductive outcomes after hysteroscopic septoplasty: a retrospective study. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2015; 37(3): 110-4.
23. Fisher G., Varani J., Voorhees J. Lookingolder: fibroblast collapse and therapeutic implications // *Arch. Dermatol.* – 2008; 144 (5): 666–72.
24. Freemont A., Hoyland J. Morphology, mechanisms and pathology of musculoskeletal age-ing // *J. Pathol.* – 2007; 211: 252–9.
25. Freud A., Harlev A., Weintraub A.Y., Ohana E., Sheiner E. Reproductive outcomes following uterine septum resection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(18): 2141-4.
26. Gergolet M, Campo R, Verdenik I, Kenda Suster N, Gordts S, Gianaroli L. No clinical relevance of the height of fundal indentation in subseptate or arcuate uterus: a prospective study. *Reprod Biomed Online*. 2012 May;24(5):576-582. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.01.025/>
27. Golan A, Schneider D, Avrech O et al. Hysteroscopic findings after missed abortion. *Fertil Steril* 1992; 58: 508–510.
28. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, et al. The Thessaloniki ESHRE/ ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Gynecol Surg*. 2016;13:1-16. <https://doi.org/10.1007/s10397-015-0909-1>
29. Grimbizis GF, Gordts S, Di SSA et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod* 2013; 28: 2032–2044.
30. Hajšek P, Riemma G, Korošec S, Laganà AS, Chiantera V, Mikuš M, Ban Frangež H. Does Hysteroscopic Dissection of Partial Uterine Septum Represent a Risk Factor for Placental Abnormalities in Subsequent Pregnancy Compared with Controls Undergoing Other Hysteroscopic Surgery? Results from a Large Case-Control Analysis. *J Clin Med*. 2022 Dec 26;12(1):177. doi: 10.3390/jcm12010177.
31. Heinonen PK. Distribution of female genital tract anomalies in two classifications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Nov;206:141-146. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.09.009>
32. Jiang Y, Wang L, Wang B, Shen H, Wu J, He J, Liu A, Wang Y, Zhang X, Ma B. Reproductive outcomes of natural pregnancy after hysteroscopic septum resection in patients with a septate uterus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Jan;5(1):100762. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100762
33. Karadag B., Dilbaz B., Demir B., Ozgurluk I., Kocak M., Karasu Y. et al. Reproductive performance after hysteroscopic metroplasty in infertile women: complete versus partial uterine septum. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2016; 43(4): 584-7.

34. Kenda Šuster N., Gergolet M. Does hysteroscopic metroplasty for septate uterus represent a risk factor for adverse outcome during pregnancy and labor? *Gynecol Surg* 2016; 13: 37-41
35. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (1991) 39 (1):31–6. doi: 10.1016/0028-2243(91)90138-B
36. Krishnan M, Narice BF, Ola B, Metwally M. Does hysteroscopic resection of uterine septum improve reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 May;303(5):1131-1142. doi: 10.1007/s00404-021-05975-2
37. Kupesic S. Clinical implications of sonographic detection of uterine anomalies for reproductive outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Oct;18(4):387-400. <https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00539.x>
38. Lekovich J, Stewart J, Anderson S, et al. Placental malperfusion as a possible mechanism of preterm birth in patients with Müllerian anomalies. *J Perinat Med*. 2017;45(1):45-49. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0075>.
39. Loddo A., D'Alterio M.N., Neri M., Masala F., Cane F.L., Melis G.B. Pregnancy Complications After Hysteroscopic Metroplasty: A Ten-Year Case-Control Study. *Surg Technol Int* 2017; 30: 205-9.
40. Ludwin A, Ludwin I, Banas T, et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography, hysterosalpingography and diagnostic hysteroscopy in diagnosis of arcuate, septate and bicornuate uterus. *J Obstet Gynaecol*. 2011;37(3):178-186. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01304.x>.
41. Ludwin A, Ludwin I, Coelho Neto MA, Nastri CO, Bhagavath B, Lindheim SR, Martins WP. Septate uterus according to ESHRE/ESGE, ASRM and CUME definitions: association with infertility and miscarriage, cost and warnings for women and healthcare systems. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Dec;54(6):800-814. doi: 10.1002/uog.20291.
42. Ludwin A, Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Mullerian duct anomalies in everyday practice. *Hum Reprod*. 2015 Mar;30(3):569-580. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu344>
43. Ludwin A, Martins WP, Nastri CO, et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): better criteria for distinguishing between normal/arcuate and septate uterus?. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51: 101-109
44. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ* (2019) 364:l869. doi: 10.1136/bmj.l869
45. Nappi L, Falagarino M, Angioni S, De Feo V, Bollino M, Sorrentino F. The use of hysteroscopic metroplasty with diode laser to increase endometrial volume in women with septate uterus: preliminary results. *Gynecol Surg* (2021) 18:11. doi: 10.1186/s10397-021-01093-8
46. Nappi L, Pontis A, Sorrentino F, Greco P, Angioni S. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus with diode laser: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2016) 206:32–5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.035
47. NICE. NICE: hysteroscopic metroplasty of a uterine septum for primary infertility. *Inf Dent* (2015), 1–8. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/igp509/resources>
48. Noventa M, Spagnol G, Marchetti M, Saccardi C, Bonaldo G, Laganà AS, Cavallin F, Andrisani A, Ambrosini G, Vitale SG, Pacheco LA, Haimovich S, Di Spiezio Sardo A, Carugno J, Scioscia M, Garzon S, Bettocchi S, Buzzaccarini G, Tozzi R, Vitagliano A. Uterine Septum with or without Hysteroscopic Metroplasty: Impact on Fertility and Obstetrical Outcomes- A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Research. *J Clin Med*. 2022 Jun 8;11(12):3290. doi: 10.3390/jcm11123290.
49. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* (2000) 320(7251):1708–12. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708
50. Ono S, Kuwabara Y, Matsuda S, Yonezawa M, Watanabe K, Akira S, Takeshita T. Is hysteroscopic metroplasty using the incision method for septate uterus a risk factor for

adverse obstetric outcomes? *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Mar;45(3):634-639. doi: 10.1111/jog.13884.

51. Paradisi R, Barzanti R, Natali F, Guerrini M, Battaglia C, Serac-chioli R, et al. Hysteroscopic metroplasty: reproductive outcome in relation to septum size. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Mar;289(3):671-676. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3003-9>

52. Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A et al. Hysteroscopic metroplasty of the complete uterine septum, duplicate cervix, and vaginal septum. *Fertil Steril* 2006; 85: 1473–1477.

53. Practice committee of the American society for reproductive medicine. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril* (2016) 106(3):530–40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.014

54. Prior M, Richardson A, Asif S, Polanski L, Parris-Larkin M, Chandler J, Fogg L, Jassal P, Thornton JG, Raine-Fenning NJ. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jan;51(1):110-117. doi: 10.1002/uog.18935.

55. Propst AM, Hill JA 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2000;18(4):341-350. <https://doi.org/10.1055/s-2000-13723>

56. Raga F, Bauset C, Remohi J et al. Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Hum Reprod* 1997; 12: 2277–2281.

57. RCOG. The investigation and treatment of couples with recurrent first trimester and second-trimester miscarriage. Green-top Guideline No. 17 (2011), 1–18.

58. Rikken J, Leeuwis-Fedorovich NE, Letteboer S, Emanuel MH, Limpens J, van der Veen F, et al. The pathophysiology of the septate uterus: a systematic review. *BJOG* (2019) 126(10):1192–9. doi: 10.1111/1471-0528.15798

59. Rikken JF, Kowalik CR, Emanuel MH, Mol BW, Van der Veen F, van Wely M, et al. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 17;1:CD008576. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008576.pub4>

60. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, de Kruijff JH, et al. The randomised uterine septum transection trial (TRUST): design and protocol. *BMC Womens Health* (2018) 18(1):163. doi: 10.1186/s12905-018-0637-6

61. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod* (2021) 36(5):1260–7. doi: 10.1093/humrep/deab037

62. Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Kuchenbecker W, et al. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. *Hum Reprod* (2020) 35(7):1578–88. doi: 10.1093/humrep/dez284

63. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod BioMed Online.* (2010) 20(3):416–22. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.11.021

64. Saridogan E, Salman M, Direk LS, Alchami A. Reproductive performance following hysteroscopic surgery for uterine septum: results from a single surgeon data. *J Clin Med* (2021) 10(1):130. doi: 10.3390/jcm10010130

65. Sparac V, Kupesic S, Ilijas M, Zodan T, Kurjak A. Histologic architecture and vascularization of hysteroscopically excised intrauterine septa. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001 Feb;8(1):111-6. doi: 10.1016/s1074-3804(05)60559-2.

66. Sugi MD, Penna R, Jha P, Pöder L, Behr SC, Courtier J, et al. Müllerian duct anomalies: role in fertility and pregnancy. *Radiographics.* (2021) 41(6):1857–75. doi: 10.1148/rg.2021210022

67. Sugiura-Ogasawara M., Lin B.L., Aoki K., Maruyama T., Nakatsuka M., Ozawa N. et al. Does surgery improve live birth rates in patients with recurrent miscarriage caused by uterine anomalies? *J Obstet Gynaecol* 2015; 35(2): 155-8.

68. Theodoridis TD, Pappas PD, Grimbizis GF. Surgical management of congenital uterine anomalies (including indications and surgical techniques). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* (2019) 59:66–76. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.02.006

69. Tonguc EA, Var T, Batioglu S. Hysteroscopic metroplasty in patients with a uterine septum and otherwise unexplained infertility. *Int J Gynaecol Obstet* (2011) 113 (2):128–30. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.023
70. Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* (2013) 20(1):22–42. doi: 10.1016/j.jmig.2012.09.010
71. Vandenbergh G., De Blaere M., Van Leeuw V., Roelens K., Englert Y., Hanssens M. et al. Nationwide population based cohort study of uterine rupture in Belgium: results from the Belgian Obstetric Surveillance System. *BMJ Open* 2016; 6(5): e010415.
72. Venetis C.A., Papadopoulos S.P., Campo R., Gordts S., Tarlatzis B.C., Grimbizis G.F. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014; 29(6): 665-83.
73. Vercellini P, Chiaffarino F, Parazzini F. 'It's all too much'†: the shadow of overtreatment looms over hysteroscopic metroplasty for septate uterus. *Hum Reprod.* 2021 Apr 20;36(5):1166-1170. doi: 10.1093/humrep/deab081
74. Wang Z, An J, Su Y, Liu C, Lin S, Zhang J, Xie X. Reproductive outcome of a complete septate uterus after hysteroscopic metroplasty. *J Int Med Res.* 2020 Mar;48(3):300060519893836. doi: 10.1177/0300060519893836. Epub 2019 Dec 19.)
75. Zateroglu S., Aslan V., Akar B., Ada Bender R., Basbug A., Caliskan E. Uterine rupture in pregnancy subsequent to hysteroscopic surgery: A case series. *Turk J Obstet Gynecol* 2017; 14(4): 252-5.
76. Zizolfi B, Manzi A, Gallo A, De Angelis MC, Carugno J, Di Spiezio Sardo A. Step-by-step hysteroscopic treatment of complete uterine septum associated or not with cervical anomalies. *J Minim Invasive Gynecol.* 2023; 30: 441-442

Внесок авторів/authors' contribution

Автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію, написання та затвердження статті. Автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Робота надійшла в редакцію 19.11.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

С. В. Головко, Я. М. Клименко, П. О. Самчук

РОЛЬ ВІДЕОУРОДИНАМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ВИЗНАЧЕННІ ПРИЧИН СИМПТОМІВ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

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

Authors' Information

Holovko Sergiy V. –ORCID: 0000-0001-9479-2675

Klymenko Yaroslav M. – ORCID: 0000-0002-7719-5067

Samchuk Pavlo O. – ORCID: 0000-0001-6164-8634

Summary. Golovko S. V., Klymenko Y. M., Samchuk P. O. **THE ROLE OF VIDEOURODYNAMIC STUDY IN DETERMINING THE CAUSES OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS.** - Bogomolets National Medical University, Kyiv; *E-mail: sgoluro@gmail.com*. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) increases with age, but is not uncommon in young men. SNSSH is 80.7% in men aged 60 and older, 62% in men aged 40-59 and 51.3% in men aged 18-39. The etiology of CNS is multifactorial. In older men, the main pathology is benign prostatic hyperplasia, in young men, primary bladder neck obstruction and dysfunctional voiding (DV) are the most common etiological factors, along with poor urinary flow. Purpose: to determine the role of video urodynamic examination for establishing the causes of symptoms of the lower urinary tract based on modern research. It has been proven that a video urodynamic study provides a deep understanding of the causes of SNS in one comprehensive study. Thanks to the study of urinary flow under pressure and accompanying cystourethrography, it is possible to clearly visualize the bladder, the outlet of the bladder and the state of the upper urinary tract in the phases of urine accumulation and emptying. AUD provides an accurate diagnosis of SNS, aids in the development of an optimal treatment strategy, and should be a second-line investigation when initial diagnosis and treatment based on symptoms alone or non-invasive tests do not improve the condition of SNS.

Key words: video urodynamic study, lower urinary tract symptoms

Реферат. Головко С. В., Клименко Я. М., Самчук П. О. **РОЛЬ ВІДЕОУРОДИНАМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ВИЗНАЧЕННІ ПРИЧИН СИМПТОМІВ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ.** Поширеність симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) зростає з віком, але не є рідкістю у молодих чоловіків. СНСШ становить 80,7% у чоловіків віком 60 років і старше, 62% - у чоловіків віком 40-59 років і 51,3% - у чоловіків віком 18-39 років. Етіологія СНСШ є багатофакторною. У літніх чоловіків основною патологією є доброякісна гіперплазія передміхурової залози, у молодих чоловіків первинна обструкція шийки сечового міхура та дисфункціональне випорожнення (ДВ) є найбільш поширеними етіологічними факторами, поряд з слабким сечовим потоком. **Мета:** визначити роль відеоуродинамічного дослідження для встановлення причин симптомів нижніх сечових шляхів на підставі сучасних досліджень. Доведено, що відеоуродинамічне дослідження забезпечує глибоке розуміння причин СНСШ в одному комплексному дослідженні. Завдяки дослідженню сечового потоку під тиском і супутній цистоуретрографії можна чітко візуалізувати сечовий міхур, вихідний отвір сечового міхура і стан верхніх сечових шляхів у фазах накопичення і випорожнення сечі. ВУД забезпечує точний діагноз СНСШ, сприяє розробці оптимальної стратегії лікування та має бути дослідженням другої лінії, коли первинна діагностика та лікування на основі лише симптомів або неінвазивних тестів не покращують стан СНСШ.

Ключові слова: відеоуродинамічне дослідження, симптоми нижніх сечових шляхів

Незважаючи на те, що поширеність симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) зростає з віком, наявність цих симптомів у молодих чоловіків не є рідкістю. Популяційне перехресне дослідження EPIC study, проведене Irwin DE. та співавт (2006) у Канаді, Німеччині, Італії, Швеції та Великобританії, визначало поширеність нетримання сечі (НС), гіперактивного сечового міхура (ГСМ) та інших СНСШ, використовуючи визначення Міжнародного товариства нетримання сечі (ICS) 2002 року. У результаті стало відомо, що поширеність СНСШ становить 80,7% у чоловіків віком 60 років і старше, 62% - у чоловіків віком 40-59 років і 51,3% - у чоловіків віком 18-39 років [1]. Проведено багато клінічних досліджень СНСШ у чоловіків, в яких основна увага приділялася літнім пацієнтам, і лише кілька досліджень - за участю молодих чоловіків.

Метою роботи стало визначення ролі відеоуродинамічного дослідження для визначення причин симптомів нижніх сечових шляхів на підставі сучасних досліджень.

Етіологія СНСШ є багатofакторною, причини можуть бути пов'язані з дисфункцією сечового міхура або його сфінктера. У літніх чоловіків основною патологією, найімовірніше, є доброякісна гіперплазія передміхурової залози. Однак більшість досліджень показали, що у молодих чоловіків первинна обструкція шийки сечового міхура та дисфункціональне випорожнення (ДВ) є найбільш поширеними етіологічними факторами, що асоціюються з СНСШ та слабким сечовим потоком. З іншого боку, недостатня активність детрузора та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є іншими специфічними уродинамічними етіологіями, і також пов'язані з хронічним СНСШ та слабким сечовим потоком у молодих чоловіків [2].

У молодих чоловіків з хронічними СНСШ встановлення конкретного клінічного діагнозу на основі лише анамнезу та фізикального обстеження часто неможливе, а детальні обстеження здебільшого не проводяться. Зазвичай встановлюється попередній діагноз абактеріального простатиту, синдрому гіперактивного сечового міхура або психогенної дисфункції сечовипускання і розпочинається емпіричне лікування антибіотиками, протизапальними засобами та альфа-блокаторами [3]. Результати такого лікування часто бувають невтішними, тому пацієнти повторно звертаються з рецидивами симптомів. Оскільки стратегія лікування відрізняється для кожного уродинамічного діагнозу, чітке визначення діагнозу за допомогою відеоуродинамічного дослідження (ВУД) у таких пацієнтів сприяє призначенню більш цілеспрямованого, а отже, ефективного лікування [4].

Роль відеоуродинамічного дослідження (ВУД) в широкому розумінні полягає у виявленні дисфункцій сечового міхура або уретри, які сприяють виникненню СНСШ, що є симптомами ДГПЗ, а також у пошуку причин виникнення СНСШ. ВУД можна розглядати як об'єктивний показник, що реєструє функції та дисфункції нижніх сечових шляхів, а його результати можуть змінити стратегію лікування СНСШ [5].

ВУД представляє собою:

- 1) дослідження потоку під тиском для виявлення аномальної функції сечового міхура та його вихідного отвору у фазі зберігання та випорожнення;
- 2) електроміографічне дослідження (ЕМГ) зовнішнього сфінктера для виявлення координації або дискоординації під час накопичення та випорожнення;
- 3) зображення сечового міхура для візуалізації трабекулярних утворень його стінки, дивертикулів та скорочень м'язів детрузора;
- 4) зображення вихідного відділу сечового міхура для дослідження шийки сечового міхура (ШСМ), простатичної частини уретри, зовнішнього сфінктера, жіночої уретри та дисфункції тазового дна;
- 5) зображення верхніх сечових шляхів для виявлення міхурово-сечовідного рефлюксу (МСР) та обструктивної уропатії за тестом Whitaker.

ВУД також широко використовується для діагностики та оцінки результатів хірургічних втручань [6, 7, 8].

Хронічні СНСШ не є рідкісними у чоловіків молодого віку і можуть проявлятися як симптомами накопичення, так і симптомами нетримання сечі. До накопичувальних або

підразнювальних симптомів належать часті позиви, імперативні позиви, імперативне нетримання та ніктурія, і вони трапляються частіше, ніж симптоми випорожнення або обструктивні симптоми, які включають утруднення, напруження, слабкий струмінь, переривчастість та відчуття неповного випорожнення [9].

Хоча належний анамнез із зазначенням точної природи симптомів (утримання або нетримання сечі) може вказати на основну патологію, дуже важко і часто неможливо поставити конкретний діагноз лише на основі симптомів та фізикального обстеження.

Етіологія СНСШ пов'язана з різними урологічними або неврологічними причинами. Основні етіологічні чинники СНСШ змінюються з віком. З одного боку, доброякісна гіперплазія передміхурової залози є найпоширенішою причиною СНСШ у чоловіків похилого віку, з іншого боку, вона рідше зустрічається у молодих чоловіків. Відомо, що ДГПЗ і ДГПЗ є найпоширенішими етіологічними причинами ДГПЗ з низьким сечовипусканням у молодих чоловіків.

У 1994 році ретроспективний аналіз 34 послідовних обстежень чоловіків з діагнозом хронічний простатит показав обструкцію вихідного отвору сечового міхура на рівні шийки міхура при відеоуродинамічній оцінці тиску і потоку [10]. Kaplan et al. підкреслили, що уродинамічна оцінка повинна бути невід'ємною частиною діагностичного дослідження у чоловіків з помилково поставленим діагнозом хронічного небактеріального простатиту [11]. В іншому дослідженні 1996 року було проведено ретроспективний аналіз відеоуродинамічних досліджень 137 чоловіків віком до 50 років з хронічною дисфункцією сечовипускання і встановлено, що основними етіологічними факторами є первинна обструкція шийки міхура (54%), псевдодиссинергія (24%), порушення скоротливості сечового міхура (17%) та аконтрактивний сечовий міхур (5%) [12].

У 2002 році Nitti et al. провели проспективне обстеження 85 молодих чоловіків віком 18-45 років з СНСШ шляхом відеоуродинамічного тестування з метою визначення причини СНСШ у молодих чоловіків. Найпоширенішою етіологією виявилася первинна обструкція шийки сечового міхура, яка спостерігалася у 40 (47%) випадках, дисфункціональне випорожнення було у 12 (14%) випадках. Іншими причинами були порушення скоротливості - у 8 (9%) випадках, сенсорна ургентність у 7 (8%), нестабільність детрузора у 5 (6%), нестабільність детрузора і порушення скоротливості в 1 (1%) і диссинергія зовнішнього сфінктера детрузора в 1 (1%) [13].

В іншому дослідженні Wang et al. проспективно вивчали етіологію СНСШ і слабого сечового потоку у 90 молодих чоловіків віком 18-50 років з використанням ВУД і виявили дисфункціональне випорожнення у 39 пацієнтів (43%), первинну обструкцію шийки сечового міхура - у 37 пацієнтів (41%), недостатнє скорочення детрузора - у 9 (10%), а доброякісну простатичну обструкцію спостерігали у 5 (6%) пацієнтів. Це дослідження також рекомендувало проведення ВУД для встановлення точного діагнозу у молодих чоловіків з СНСШ і слабким сечовим потоком [14].

У дослідженні Gupta NK. et al. [15] було визначено, що первинна обструкція шийки сечового міхура є найпоширенішим уродинамічним діагнозом, який спостерігався у 42% пацієнтів, даному дослідженні ДВ спостерігалася у 28% пацієнтів, і цей результат узгоджується з даними Kaplan та ін. [11], які описали псевдодиссинергію у 24% випадків. Як у цьому дослідженні, так і в дослідженні Nitti та ін., ДВ було другим найпоширенішим діагнозом серед досліджених пацієнтів [13]. Недостатнє скорочення детрузора було виявлено у 18% молодих чоловіків з хронічною СНСШ. Також автори не виявили достовірної різниці за шкалою I-PSS, однак середня максимальна швидкість потоку була значно нижчою в цій групі порівняно з іншими групами. Порушена скоротливість детрузора пояснює низьку Qmax у таких пацієнтів.

Без оцінки уродинаміки лікування хронічних СНСШ у молодих чоловіків виникає проблема лікувальної стратегії. ВУД також має перевагу над традиційною уродинамікою у визначенні точної анатомічної локалізації. На основі цього дослідження Gupta NK. et al. [15] змогли встановити специфічний уродинамічний діагноз у всіх 50 пацієнтів з хронічними СНСШ, внаслідок чого вони були скеровані на належне лікування

Висновок

Відеоуродинамічне дослідження забезпечує глибоке розуміння причин СНСШ в

одному комплексному дослідженні. Завдяки дослідженню сечового потоку під тиском і супутній цистоуретрографії можна чітко візуалізувати сечовий міхур, вихідний отвір сечового міхура і стан верхніх сечових шляхів у фазах накопичення і випорожнення сечі. ВУД забезпечує точний діагноз СНСШ, сприяє розробці оптимальної стратегії лікування та має бути дослідженням другої лінії, коли первинна діагностика та лікування на основі лише симптомів або неінвазивних тестів не покращують стан СНСШ.

Література:

1. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50:1306-14.
2. Jiang YH, Liao CH, Kuo HC. Role of bladder dysfunction in men with lower urinary tract symptoms refractory to alpha-blocker therapy: A video-urodynamic analysis. *Low Urin Tract Symptoms*. 2018;10:32-7.
3. Ke QS, Jiang YH, Kuo HC. Role of bladder neck and urethral sphincter dysfunction in men with persistent bothersome lower urinary tract symptoms after α -1 blocker treatment. *Low Urin Tract Symptoms*. 2015;7:143-8.
4. Jiang YH, Chen SF, Kuo HC. Role of videourodynamic study in precision diagnosis and treatment for lower urinary tract dysfunction. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2020 Nov 18;32(2):121-130. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_178_19
5. Rosier PF, Kuo HC, De Gennaro M, Gammie A, Finazzi Agro E, Kakizaki H, et al. International consultation on incontinence 2016; executive summary: Urodynamic testing. *Neurourol Urodyn*. 2019;38:545-52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Jiang YH, Wang CC, Kuo HC. Videourodynamic findings of lower urinary tract dysfunctions in men with persistent storage lower urinary tract symptoms after medical treatment. *PLoS One*. 2018;13:e0190704. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Jiang YH, Jhang JF, Chen SF, Kuo HC. Videourodynamic factors predictive of successful onabotulinumtoxinA urethral sphincter injection for neurogenic or non-neurogenic detrusor underactivity. *Low Urin Tract Symptoms*. 2019;11:66-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Pallechi G, Pastore AL, Ripoli A, Silvestri L, Petrozza V, Carbone A. Videourodynamic evaluation of intracorporeally reconstructed orthotopic U-shaped ileal neobladders. *Urology*. 2015;85:883-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61:37-49.
10. Kaplan SA, Te AE, Jacobs BZ. Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck. *J Urol* 1994;152:2063-5.
11. Kaplan SA, Santarosa RP, D'Alisera PM, Fay BJ, Ikeguchi EF, Hendricks J, et al. Pseudodyssynergia (contraction of the external sphincter during voiding) misdiagnosed as chronic nonbacterial prostatitis and the role of biofeedback as a therapeutic option. *J Urol* 1997;157:2234-7.
12. Kaplan SA, Ikeguchi EF, Santarosa RP, D'Alisera PM, Hendricks J, Te AE, et al. Etiology of voiding dysfunction in men less than 50 years of age. *Urology* 1996;47:836-9.
13. Nitti VW, Lefkowitz G, Ficazzola M, Dixon CM. Lower urinary tract symptoms in young men: Videourodynamic findings and correlation with noninvasive measures. *J Urol* 2002;168:135-8.
14. Wang CC, Yang SS, Chen YT, Hsieh JH. Videourodynamic identifies the causes of young men with lower urinary tract symptoms and low uroflow. *Eur Urol* 2003;43:386-90.
15. Gupta NK, Gaur S, Pal DK. Role of videourodynamic in the identification of causes of lower urinary tract symptoms and low uroflow in young men. *Urol Ann*. 2022 Oct-Dec;14(4):332-335. doi: 10.4103/ua.ua_79_22.

Робота надійшла в редакцію 27.11.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

В. В. Підвисоцького [2, арк. 69]. В університеті існувала бібліотека, але, вочевидь, вона не задовольняла потреб медиків, інакше навщо б вони звалили на себе створення ще однієї, яку так і назвали – «Бібліотека студентів-медиків».

69

Бібліотека основана в 1903 акад. году аудиторіями при кафедрі внутрішньої Медици. Зоклад. при професорі Проф. Подвисоцком. Поміщення / одна кімната / було представлено проф. Левашовим вказівкою аудиторії в будівлі Медичної клініки, займало дві кімнати, переведена, з сголасієм проф. Левашова, в друге поміщення / дві кімнати / в той же будівлі, де на сьогодні і в наступні роки. Книжки і журнали, подаровані авторами, викладачами, студентами, лікарями, професорами, вчителями та студентами.

В наступному році бібліотека набула частини 26 кімнат в будівлі медичної клініки на суму 130 рублів. Книжки купилися сумою 3000 рублів.

«Помещение (одна комната) было представлено проф. Левашовым возле аудитории в здании Терапевтической клиники [кімната, призначена для занять студентів, що склали історії хвороб] [2, арк. 67], затем библиотека была переведена, с согласия проф. Левашова, в другое помещение (две комнаты) в той же клинике». [2, арк. 69]. (Терапевтична клініка розташовувалась на третьому поверсі клінічного корпусу на розі вулиць Ольгіївської та Херсонської, відбудованого до осені 1903 року [3, арк. 45]). Збільшення площі дало змогу одну кімнату відвести під читальню, де читачі працювали з непереpletеними

екземплярами. Переpletені видавалися студентам і вільним слухачам на руки [1, арк. 486 зв.].

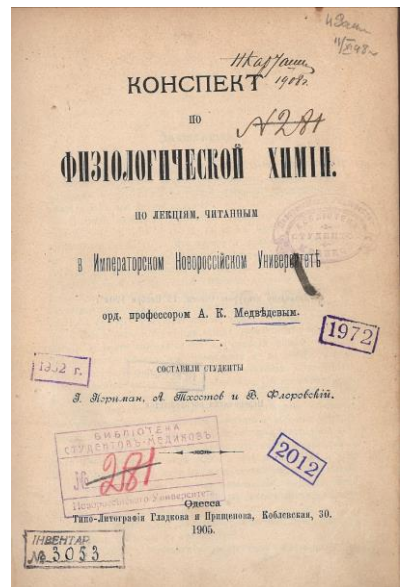
Окрім купівлі, фонд складався і поповнювався книгами та журналами, подарованими авторами, міськими лікарями, викладачами університету та студентами. Іноді нестачу навчальних посібників заповнювали власними виданнями: «Конспект з гістології», «Конспект з фізіологічної хімії» тощо.

30 грудня 1909 року у відповідь на запит градоначальника в.о. ректора повідомив, що в бібліотеці «...имеются книги и журналы [26 назв] исключительно медицинского содержания. Книг свыше 2 000 названий. Заведует библиотекой группа студентов-медиков, из которых студент 3 курса Н. И. Карташев состоит библиотекарем» [1, арк. 486 зв.].

М. І. Карташов – перше відоме нам ім'я із студентів-медиків, які працювали в Бібліотеці. Їм же підписано першу інвентарну книгу.

Микола Інокентійович Карташев (нар. 1878) після закінчення у 1903 році Казанського ветеринарного інституту восени 1907-го вступив на другий курс медичного факультету ІНУ [4, арк. 2]. Закінчивши його, працював за першою спеціальністю [5, ст. 489; 6, с. 115]. Близько 1917 року перебрався до Миколаєва та влаштувався ординатором до міської лікарні. Остання відома згадка про нього – список лікарів цієї лікарні за 1943 рік [7, с. 432, 8].

Другий відомий н бібліотекар – В'ячеслав Тихонович Кудряков. Їм 1916 р. підписано





другу інвентарну книгу. Він народився у 1895 році, із безземельних селян. У 1905–1913 навчався у 1-й чоловічій херсонській гімназії, закінчив її із золотою медаллю. У 1914 вступив на медичний факультет. У 1915 та 1917 роках на канікулах вирушав у діючу армію для роботи у передових транспортах Червоного Хреста [9, арк.: 5 зв., 18, 28 зв., 30, 35]. Після закінчення університету 10 років працював у Криму, потім – у Алма-Аті, де заснував кафедру інфекційних і тропічних хвороб, захистив кандидатську дисертацію.

У 1937 році його заарештовано, у 1939 – реабілітовано за недоведеністю складу злочину [10]. З 1944 року він мешкав у Сталінабаді (нині Душанбе), доктор наук. Там і помер у 1950 році [11, с. 106].

Якщо до послуг студентів медичного факультету спочатку була університетська бібліотека, то на вищих жіночих медичних курсах, що відкрилися в 1910 році, – не було ніякої. Її з нуля, взявшись за рік, створила одна людина – Іван Войцехович Волянський.

Йому було тоді 25 років. Хімік, син відставного єфрейтора із селян і модистки. Волянський закінчив Рішельєвську гімназію, а в 1909 році – Новоросійський університет [12].

27 жовтня 1911 року лаборант (сьогодні його б назвали асистентом) І. В. Волянський звернувся до Педагогічної Ради ОВЖМК з пропозицією безоплатно взяти на себе обов'язки бібліотекаря. Комплектувати фонд він планував за рахунок пожертвувань: *«Каждый из г. г. профессоров постоянно получает много книг как от авторов, так [и] от издательств для рецензии, ознакомления и т.д. Если бы каждый из г. г. профессоров пожертвовал и жертвовал бы впредь ненужные книги, дубликаты и свои произведения курсам, то мало-помалу могла бы образоваться библиотека»* [13, арк.7].

Інвентарні книги цієї бібліотеки до нас не дійшли. Історія комплектування відома лише на підставі заяв Волянського, в яких він повідомляє про подарунки.

Першими надходженнями у грудні 1911 року стали 110 книг, заповіданих доктором Вольфом Йосійовичем Бондаровським [14, арк. 2], та 25 книг – від проф. І. І. Кіяніцина [13, арк. 8].

Новий бібліотекар взявся до виконання задуманого дуже енергійно: він розіслав 115 звернень із проханням про пожертвування, «смикав» однокашників, знайомих і родичів (серед дарувальників є його теща). Жертвували професори, міські лікарі, курсистки та установи.

У другому списку нових надходжень: *«Проф. И. И. Кияницын (кроме прежних 25 книг) 27 своих работ и 6 книг и брошюр.*

проф. Л. И. Усков – 4 экз. (экз. = книги, брошюры и отдельные оттиски)

проф. С. М. Танатар – 70 экз.

В. М. Качурин – 68 "

М. Л. Крыжановский – 2 "

И. В. Волянский – 2 "

пр.-доц. В. Н. Образцов – 21 "



М. А. Тарашкевич – 1 "
пр.-доц. Б. И. Воротынский – 7 "
проф. С. В. Левашов – 70 "
пр.-доц. М. М. Тизенгаузен – 67 "

Павловский родильный приют в лице директора Ф. О. Спира – 242 "».

Закінчувався звіт словами: «Спешно необходимо шкаф для книг!» [13, арк. 6].

До вересня 1912 року фонд зріс до двох із половиною тисяч [13, арк. 15].

У травні 1914-го Волянський просить перевести бібліотеку з маленької прохідної кімнати «...в обособленную и більшую комнату, которая удовлетворяла бы потребностям непрерывно растущей библиотеки. К тому же в такой комнате можно было бы устроить стенные полки для книг (взамен покупки дорого стоящих шкафов) тем более, что находящихся в библиотеке трёх шкафов уже недостаточно» [15, арк. 4].

* * *

У 1920 році, після встановлення радянської влади, почалися перетворення: злиття, розділення, перейменування...

Медичний факультет Новоросійського університету, разом з ОВЖМК, що влився до нього, став медичним інститутом [3, с. 99] (у 1921 його називали Академією [3, с. 109]).

У місті заснували Бібліотеку Вищої Школи та створили єдину бібліотечну мережу, до якої включалися «...все библиотеки при музеях, кабинетах, лабораториях и пр. учебно-вспомогательных учреждениях» [16, арк. 4]. Фонди об'єднували та перерозподіляли. Частина дісталася бібліотеці, відкритій у медичному інституті.

Наказом від 20 грудня 1920 року по бібліотечній секції Вищої Школи м. Одеси на посаду бібліотекаря медінституту з 1 грудня було затверджено І. С. Мільмана [16, арк. 52 зв.]. Наказом від 14 травня 1921 р. призначалась зав. читальнею при студентській бібліотеці В. К. Конарьова, а співробітницею тієї ж читальні з 19 квітня – Т. Брун [НРЗБ] [16, арк. 54 зв.].

Бібліотека студентів-медиків у цей час продовжувала автономне існування.

Інформація про бібліотеку ОВЖМК обривається 1914 роком. Можливо, це пов'язано зі вступом І. Волянського до армії (у 1915 р. видано брошурую цикл лекцій «Удушливые газы и меры борьбы с ними», прочитаних у батальйонах 6-ї піхотної бригади асистентом при кафедрі хімії ІНУ прапорщиком Ів. Волянським).

На те, що і ця бібліотека теж деякий час зберігала самостійність, наводять слова «між усіма бібліотеками» із звернення голови правління Бібліотеки студентів-медиків:

«1/Х- 21 Канцелярией Медакадемии получено извещение о получении из Москвы 125 экз. "Частной патологии и терапии" Буйневича и 50 экз. "Общей патологии" Тальянцева для распределения между всеми библиотеками Академии.

Ввиду того, что присылка означенных книг явилась следствием поездки в Москву нашего представителя, а, кроме того, принимая во внимание острую нужду в книгах среди студентов, Библиотека студентов-медиков просит ректорат предоставить все полученные книги в ее распоряжение» [17, арк. 96–96 зв.].

У 1923 році громадській Бібліотеці студентів-медиків виповнювалося 20 років; тоді ж її об'єднали з державною бібліотекою м. Одеси, що закріплено актом від 19 січня.

Від того часу почалася їхня спільна історія і новий розділ в історії нашої бібліотеки.

Література:

1. Переписка по разным делам 7 янв. 1909 г. // ДАОО (Держ. архів Одес. обл.). – Фонд 2. – Опис 7. – Справа 295.
2. Переписка с мед. факультетом 1910 г. // ДАОО (Держ. архів Одес. обл.). – Фонд. 45. – Опис. 18. – Справа. 329. – Арк. 69.
3. Васильев К. Г. Очерки истории высшей медицинской школы в Одессе : (К 100-летию мед. ун-та) / К. Г. Васильев, П. Н. Чуев, К. К. Васильев. – Одесса, 1999. – 240 с.
4. Личные дела студентов Императорского Новороссийского университета. Карташов Н.И. // ДАОО (Держ. архів Одес. обл.). – Фонд. 45. – Опис. 5. – Справа. 5758. – Арк. 2.

5. Вся Одесса : адресная и справочная книга г. Одессы на 1910 г. – Одесса : изд. Л. А. Лисянского, [1910]. – 438 с.
6. Вся Одесса : адресная и справочная книга всей Одессы с отделом Одесский уезд на 1914 г. – Одесса : Одесская новости, 1914. – Отд. 1. – 185 с.
7. Список медицинских врачей С.С.С.Р. : (на 1 января 1924 года). – М. : Изд. народ. здравоохранения Р.С.Ф.С.Р., 1925. – 875 с.
8. Шукин В. В. **Non nocere**. Из истории первой больницы в Николаеве / В. В. Шукин, В. Н. Замлинский, А. Кокошко. – Николаев : Изд-во Ирины Гудым, 2018. – 224 с. **URL:**
https://www.researchgate.net/publication/330715807_Non_nocere_Iz_istorii_pervoj_bolnicy_V_Nikolaevе
9. Личные дела студентов Императорского Новороссийского университета. Кудряков В. Т. // ДАОО (Держ. архів Одес. обл.). – Фонд. 45. – Опис. 18. – Справа. 2129.
10. Кудряков Вячеслав Тихонович (1895) // Открытый список : база данных жертв политических репрессий СССР (1917–1991 гг.). – Режим доступа: [https://ru.openlist.wiki/Кудряков_Вячеслав_Тихонович_\(1895\)](https://ru.openlist.wiki/Кудряков_Вячеслав_Тихонович_(1895))
11. Випускники Одеського національного університету імені І. І. Мечникова : енциклопед. слов. / ред. кол. : В. В. Глебов [та ін.]. – Одеса : ОНУ, 2019. – 700 с.
12. Личные дела студентов Императорского Новороссийского университета. Волянский И. В. // ДАОО (Держ. архів Одес. обл.). – Фонд. 45. – Опис. 5. – Справа. 2493.
13. О библиотеке курсов 1911 г. // ДАОО (Держ. архів Одес. обл.). – Фонд. 62. – Опис. 1. – Справа. 96.
14. О духовном завещании умершего врача В. И. Бондаровского // ДАОО (Держ. архів Одес. обл.). – Фонд. 62. – Опис. 1. – Справа. 53.
15. Личные дела сотрудников и персонала 1908–1919 гг. включительно. Волянский И. // ДАОО (Держ. архів Одес. обл.). – Фонд. 62. – Опис. 1. – Справа. 60.
16. Приказы по медвузу 1920-1921 гг. // ДАОО (Держ. архів Одес. обл.). – Фонд. Р.-2147. – Опис. 1. – Справа. 1а.
17. Переписка с учреждениями и организациями 1920 г. // ДАОО (Держ. архів Одес. обл.). – Фонд. Р.-2147. – Опис. 1. – Справа. 5.

Робота надійшла в редакцію 27.11.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

**МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД У ВЕДЕННІ
ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПРОФЕСІЙНОЮ ТА ПРОФЕСІЙНО ОБУМОВЛЕНОЮ
ПАТОЛОГІЄЮ В УМОВАХ ВОЄННОГО ЧАСУ»**

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606893>

ОРГАНІЗАТОРИ

**Одеський національний медичний університет
Департамент охорони здоров'я Одеської обласної державної адміністрації
Громадська організація «Всеукраїнська асоціація лікарів-профпатологів та
лікарів медицини праці»**

Дата проведення: 29.06.2023 – 30.06.2023 р.

Місце проведення: ОНМедУ, онлайн (дистанційно), платформа Zoom

Час проведення: 9.30 – 17.00

Для лікарів зазначених спеціальностей:

професійна патологія, загальна практика сімейна медицина, терапія, гігієна праці, інфекційні хвороби, фтизіатрія, клінічна лабораторна діагностика, загальна гігієна, медична психологія, психіатрія, суднова медицина, кардіологія, хірургія, отоларингологія, офтальмологія, неврологія, акушерство і гінекологія, дерматовенерологія, судово-медична експертиза, організація і управління охороною здоров'я, токсикологія

ПЛАН ЗАХОДУ:

29.06.2023 р.

9.30-10.00 Реєстрація учасників

10.00-10.15 Вітальне слово учасникам з нагоди відкриття – Академіка Національної Академії медичних наук України Запорожана В.М.

10.15-10.30 «Реалізація принципів наукової концепції «Медицини граничних станів» в умовах воєнного часу» Доповідач: Коробчанський В.О. д.мед.н., професор, академік НАН Вищої освіти України, завідувач кафедри гігієни та екології Харківського національного медичного університету.

10.30-10.45 «Сучасний діагноз в професійній патології (туберкульоз медичного працівника)» Доповідач: Гречківська Н.В., головний експерт з профпатології ДЗОЗ м.Києва, д.мед.н., професор ІПО НМУ імені О.О.Богомольця.

10.45-11.00 «Головна умова збереження здоров'я моряків – відтворення та реставрація роботи державної СЕС України на водному транспорті». Доповідач: Белобров Є.П., д.мед.н., професор, МНІ, Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса, Талаласв К.О., д.мед.н., професор, МНІ, ОНМедУ, м. Одеса, Шухтін В.В., д.мед.н., професор, ОНМедУ, м. Одеса, Бадюк Н.С., к.мед.н., старший науковий співробітник, Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса

11.00-11.15 «Оцінка ризику впливу шкідливих факторів виробництва на стан кістково-м'язової системи моряків та робітників морегосподарського комплексу». Доповідач: Ігнат'єв О.М., завідувач кафедри професійної патології та функціональної діагностики, Заслужений діяч науки та техніки України, д.мед.н., професор ОНМедУ, м. Одеса, Прут'ян Т.Л., доктор філософії з медицини, доцент кафедри професійної патології та функціональної діагностики ОНМедУ, м. Одеса, Опаріна Т.П., к.мед.н., доцент кафедри

професійної патології та функціональної діагностики ОНМедУ, м. Одеса

11.15-11.30 «Розповсюдження туберкульозу в Україні як чинник розвитку професійної патології та доцільні шляхи його подолання». Доповідач: Мацегора Н.А., завідувачка кафедри фізіопульмонології, д.мед.н., професор ОНМедУ, м. Одеса

11.30-11.45 «Репродуктивне здоров'я жінок, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва та в умовах воєнного стану». Доповідач: Єрмоленко Т.О., д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса

11.45-12.00 «Психометричні основи професійного відбору». Доповідач: Псядло Е.М., д.біол.н., професор кафедри практичної та клінічної психології ОНУ ім. І.І. Мечникова, м. Одеса

12.00-12.15 «Особливості надання медико-санітарної допомоги працівникам Одеського припортового заводу в умовах воєнного стану». Доповідач: Малащук Н.О., головний лікар МЦ АТ «Одеський припортовий завод», м. Одеса

12.15-12.30 «Особливості роботи комісій з медичного огляду робітників плавскладу в умовах військового часу». Доповідач: Панюта О.І., к.мед.н., доцент кафедри професійної патології та функціональної діагностики ОНМедУ, м. Одеси, Костромін П.С., директор медичного центру «Вітамед», м. Одеса, Пасічник В.Я. «Біла Акація», м. Одеса, Понайотов О.І., директор центру «Психо-наркологічної реабілітації», м. Одеса.

12.30-12.45 «Duszpasterstwo Ludzi Morza z rodzinami marynarzy w czasie wojny». Доповідач: EdwardPracz, DoktorNaukTeologicznych, Ksiądz Katolicki, Krajowy Dyrektor Duszpasterstwa Ludzi Morza, Duszpasterstwo Ludzi Morza Centrum Stella Maris Gdynia – Polska

12.45-13.00 «Телемедицина на морі Дворічний досвід роботи морської служби телемедичної допомоги (ТМАС)». Доповідач: Чконій Григорій, Голова Ради директорів, засновник акціонерного товариства «MaritimeHospital», м. Батумі, Грузія

13.00-13.30 Дискусія. Відповіді на запитання

30.06.2023 р.

10.00-10.15 «Особливості харчування медичних працівників в умовах гібридної війни»Доповідач: БабієнкоВ.В. завідувач кафедри кафедри гігієни та медичної екології, Заслужений діяч науки та техніки України, д.мед.н., професор ОНМедУ, м. Одеса, Рожнова Анастасія Михайлівна асистент кафедри гігієни та медичної екологіїОНМедУ, м. Одеса

10.15-10.30 «Особливості ведення пацієнтів на COVID-19 на різних етапах надання медичної допомоги». Доповідач: Чабан Т.В. завідувач кафедри інфекційних хвороб, д.мед.н., професор ОНМедУ, м. Одеса

10.30-10.45 «Проблемні аспекти щодо психофізіологічної експертизи працівників при проведенні профілактичних медичних оглядів» Доповідач: Захаров О.Г. к.мед.н., лікар-профпатолог ТОВ «ЕКОМЕТ» дезінфектології та професійних хвороб ХНМУ ,м.Харків, Стецько Н.О., заступник директора ТОВ «ЕКОМЕТ», м.Харків, Бандурян В.В., асистент кафедр гігієни, епідеміології, дезінфектології та професійних хвороб ХНМУ, м.Харків

10.45-11.00 «Медико-санітарна частина Ferrexpro, як структурний підрозділ підприємства в умовах воєнного часу» Доповідач: Рудометкін І.В., головний лікар МСЧ ПРАТ «Полтавський гірничо-збагачувальний комбінат», м. Полтава

11.00-11.15 «Проблемні питання наркологічної допомоги на сучасному етапі»
Доповідач: Ярій В.В. виконувач обов'язків директора Київської наркологічної клінічної лікарні «Соціотерапія», м. Київ

11.15-11.30 «Обґрунтування моделі системи протидії медико-санітарним ризикам на морському транспорті».Доповідач: Талалаєв К.О., д.мед.н., ОНМедУ, м. Одеса, Голубятников М.І., завідувач кафедри загальної та клінічної епідеміології та біобезпеки, д.мед.н., професор ОНМедУ, м. Одеси

11.30-11.45 «Професійна захворюваність на COVID-19 у медичних працівників (за даними звернень до міського центру профпатології)» Доповідач: Сова С.Г., лікар-профпатолог, д.мед.н., професор Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, м. Київ

11.45-12.00 «Важливість імунно профілактики в діяльності медичних працівників»
Доповідач: Егорова Т.А., головний експерт з інфекційних хвороб ДЗОЗ м.Києва,к.мед.н. завідувач інфекційним відділенням КНП «КМКЛІ-5», м. Київ

12.00-12.15 «Роль виробничих факторів у виникненні патологічних процесів внутрішніх органів у машиністів електропоїздів метрополітену»Доповідач: Думка І.В., асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 НМУ імені О.О.Богомольця., м. Київ

12.15-12.30 «Особливості медико соціальної експертизи професійних захворювань»Доповідач: Гулько С.М. к.мед.н., доцент НМУ імені О.О.Богомольця., м. Київ

12.30-14.00 Майстер-клас «Експертиза професійних, професійно обумовлених і загальних захворювань в роботі медичної комісії» Доповідач: Панюта О.І., к.мед.н., доцент кафедри професійної патології та функціональної діагностики ОНМедУ, м. Одеси

14.00-14.30 Дискусія. Відповіді на запитання. Закриття конференції

**Короткий звіт
про наукову конференцію
«Міждисциплінарний підхід у веденні пацієнтів із професійною та професійно
обумовленою патологією в умовах воєнного часу»**

29-30 червня 2023 року у Одесі відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена обговоренню актуальних питань профпатологічної допомоги в Україні в умовах воєнного часу для подальшого впровадження сучасних технологій у практику. Провайдером заходу за ініціативою кафедри професійної патології та функціональної діагностики виступив Одеський національний медичний університет. Співорганізаторами заходу були також Департамент охорони здоров'я і соціального захисту населення Одеської обласної державної адміністрації, громадська організація «Всеукраїнська асоціація лікарів - профпатологів та лікарів медицини праці».

Захід зібрав широке коло профільних фахівців – лікарів, голів комісій та керівників лікувальних заходів, які мали змогу почути «з перших вуст» провідних одеських, вітчизняних і закордонних науковців і практиків охорони здоров'я та обговорити низку питань, пов'язаних з забезпеченням роботи профслужби за умов військового стану і ведення бойових дій на Сході України.

Конференцію урочисто відкрив ректор ОНМедУ, академік В.М. Запорожан, якій побажав всім учасникам успіху, цікавих виступів, плідних дискусій і наголосив на важливості міжнародної співпраці у вирішенні питань професійної патології у цей складний час.

Завідувач кафедри професійної патології та функціональної діагностики, професор

Ігнат'єв О.М. привітав учасників і відмітив співпрацю з лікарями і вченими Одеси, департаменту охорони здоров'я і соціального захисту населення Одеської облдержадміністрації, університетів і медичних центрів з інших міст та зарубіжжя.

Під час роботи конференції слухачам була запропонована низка доповідей науковців Одеського національного медичного університету. Також були представлені доповіді з Польщі (Центр Stella Maris, Gdynia), Грузії (Центр «Maritime Hospital», м. Батумі), а також українських науковців з Харківського національного медичного університету, Українського НДІ медицини транспорту МОЗ України(м. Одеса), медичних центрів Одещини і України.

Питання суднової медицини

Забезпечення працездатності і професійної придатності працівників флоту стає дедалі досконалішим, з'являються новітні можливості щодо медичної допомоги морякам у рейсі, діагностики, лікування і реабілітації у межрейсовий період. Розвиток суднової медицини включає декілька напрямків:

1. Доступність медичної допомоги для моряків.
2. Розвиток регіональних координаційних центрів.
3. Впровадження телемедицини на флоті.
4. Підвищення якості медичної допомоги.
5. Уніфікація нормативної бази морських держав.

Всі ці напрямки були відображені у доповідях провідних фахівців з суднової медицини.

Чконій Григорій, голова акціонерного товариства «Maritime Hospital» (м. Батумі, Грузія) у доповіді «Телемедицина на морі. Дворічний досвід роботи морської служби телемедичної допомоги (TМAS)» на прикладі роботи центру телемедичної допомоги (TМAS) продемонстрував особливості використання телемедицини, як найбільш прогресивної складової надання медичної допомоги у рейсі, так як TМAS нівелює критичне значення “часу і відстані” між хворим моряком і лікарем у медичному центрі. На сучасному етапі здійснено прорив у розвитку телемедицини на флоті, який пов'язаний з появою нових технічних можливостей, таких як:

- Широка доступність високоякісних цифрових камер;
- Спутниковий інтернет;
- Широке застосування переносних аналізаторів і т. с.

Окремо, доповідач зупинився на соціальних, юридичних і економічних проблемах, які вирішують працівники грузинського центру TМAS, і навів дані щодо динаміки звернень, особливостей допомоги у різних частинах світового океану.

Edward Pracz, doctor nauk teologicznych, (м. Гдиня, Польща) у доповіді «Duszpasterstwo Ludzi Morza z rodzinami marynarzy w czasie wojny» розкрив організацію допомоги українським морякам, які зустріли початок війни у рейсі, і їх сім'ям. Благодійний центр «Stella Maris» у м. Гдиня надавав притулок сім'ям моряків, які покинули України з початком бойових дій, і змогу дочекатись завершення рейсу голови родини. Біженцям надавались житло, одяг, їжа, доступ до мережі Інтернет і мобільного зв'язку. З дітьми проводилось навчання. Також, тим дітям, які не мали нагоди за військового стану отримати медичну допомогу в Україні, надавалась вся можлива медична допомога у Польщі.

Українським морякам після завершення рейсу також надавався тимчасовий притулок. У разі потреби, доповідач за допомогою благодійної організації «Ludzi Morza» сприяв їх соціальному захисту, вирішенню фінансових питань і подальшому працевлаштуванню.

Талалаєв К.О., д. мед. н., ОНМедУ (м. Одеса, Україна) у доповіді «Обґрунтування моделі системи протидії медико-санітарним ризикам на морському транспорті» висвітлив проблеми інтеграції в міжнародне транспортне співтовариство, яка вимагає від кожної цивілізованої країни створення сучасної системи контролю перетину державного кордону особами, транспортними засобами, вантажами та в свою чергу передбачає введення єдиних уніфікованих дій з боку державних служб, в тому числі карантинних, щодо забезпечення санітарної охорони території кожної держави в міжнародних пунктах пропуску.

В Україні з 2007 року проводиться робота по впровадженню правил щодо

забезпечення режиму контролю над поширенням інфекційних хвороб, хімічних, радіаційних та біологічних загроз в міжнародних морських та річкових пунктах пропуску України. Основний напрямок - це приведення національних можливостей з протидії надзвичайним ситуаціям в галузі громадського здоров'я, які мають міжнародне значення, до рівня, що відповідає основним вимогам. Виконання функцій держави з забезпечення санітарно-епідеміологічної безпеки на її території починається саме з кордону країни та з медичного санітарного контролю транспортних засобів, які прибувають в міжнародні пункти пропуску з різних країн світу, з різними епідеміологічними ризиками. Протягом десятиріч заходи по санітарній охороні території України в міжнародних морських пунктах пропуску забезпечувалися фахівцями санітарно-карантинних підрозділів (СКП), що входили до структури державних установ, підпорядкованих Міністерству охорони здоров'я України. Доповідач висвітлює проблемні питання, які потребують вирішення та якімають бути реалізовані в міжнародних морських пунктах пропуску згідно запропонованих рекомендацій ВООЗ.

Ігнат'єв О. М., д.мед.н., професор, ЗДНТ України ОНМедУ (м. Одеса, Україна) у доповіді «Оцінка ризику впливу шкідливих факторів виробництва на стан кістково-м'язової системи моряків та робітників морегосподарського комплексу» розкрив сучасні погляди та власні дослідження щодо впливу шкідливих факторів виробництва (вібрація, перенапруження), на стан мінеральної щільності кісткової ткани. Стан здоров'я працівника на 30% залежить від умов праці. Розвиток остеопорозу у моряків зумовлено порушенням харчування, гострим або хронічним стресом, вахтовим методом праці, впливом хімічних факторів морської галузі (ГСМ, фуміганти и т. с.), порушенням синтезу остеотропних гормонів, вітаміну Д3, віковим зниженням статевих гормонів. У моряків і працівників морегосподарського комплексу ознаки остеопорозу і остеопенії розповсюджені більше, ніж у людей, які не підлягають дії шкідливих факторів. Стаж роботи на флоті є визначальним фактором у розвитку остеопорозу. З зростанням стажу і віку збільшується кількість працівників, які страждають на остеопенію/остеопороз. Серед працівників морегосподарського комплексу віком понад 40 років розповсюдженість остеопенії/остеопорозу складає понад 60%. Розвиток остеопорозу супроводжується достовірно вищою розповсюдженістю артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, остеохондрозу, остеоартрозу.

Белобров Є. П., Український НДІ медицини транспорту МОЗ України (м. Одеса, Україна), у доповіді «Головна умова збереження здоров'я моряків – відтворення та реставрація роботи державної СЕС України на водному транспорті» доповів про особливості роботи море-господарського комплексу з організації фумігації зернових в умовах військового стану і функціонування «Зернової умови». До війни орієнтування виробничих сил та потужності економіки України було у розвитку та покращення довгострокового морського експортного зернового бізнесу. Це, одночасно стало відправною точкою в організації та укріпленні нового виробничого та науково-практичного напрямку роботи морської галузі: фумігації морських вантажів у трюмах суден, появи нової морської професії як «фумігаторник морських вантажів», а також, вперше в системі морської галузі України, розвиток нової дії портового флоту щодо рейдового перевезення небезпечних вантажів отрутофумігантів та небезпечних відходів їх тари у звичайних умовах та при аваріях. Введення в морську галузь України нових, що раніше не застосовуваних технологій морської фумігації на судах, використання суден портового флоту для виконання не властивої їм роботи щодо рейдового перевезення небезпечних вантажів отрутофумігантів на судна супербалкерного флоту потребує нових форм медичного обслуговування та надання домедичної допомоги при отруєнні. Фумігаторників та моряків портових суден. Однак, як показала практика медико-санітарного та епідеміологічного забезпечення безпеки працівників морського та річкового транспорту України у період пандемії COVID-19 та під час бойових дій, без органів державної СЕС на водному транспорті, скасованих раніше, цієї проблеми вирішити неможливо.

Панюта О. І., к. мед. н., доцент, ОНМедУ (м. Одеса, Україна) представив доповідь «Особливості роботи комісії з медичного огляду робітників плавскладу в умовах військового часу». З початку бойових дій у лютому 2022 року міжнародне судноплавство

казало суттєвого впливу. Українські моряки були не в змозі замінити по ротачії моряків:

- Припинення авіазв'язку з Україною;
- Обмеження на інші види зв'язку (залізничний і автотранспорт);
- Заборона на перетинання кордону України чоловіків у віці 18-60 років.

Це поставило під загрозу працю системи транспортування вантажів, так як повторення ситуації з припиненням ротачії плавскладу було неприпустимим.

Припинення судноплавства у Чорному і Азовському морях:

- Навколо 100 суден залишалось у портах України, багато з них було покинуто екіпажами по питанням безпеки.

- Було припинено вивезення сільськогосподарської продукції з України, що сприяло загрози голоду у країнах Африки;

- Загибель щонайменше 1 судна в наслідок бойових дій.

Не зважаючи на обставини, праця медичних комісій і крьюнгів продовжувалась навидь у таких умовах. Першою особливістю роботи комісій став вік кандидатів у моряки. Після початку бойових дій і введення обмежень вікова структура моряків принципово змінилась. Вік моряків, які підлягали медичним оглядам з березня по липень 2022 року, складав 60-71 рік. Компанії запрошували на роботу пенсіонерів, колишніх офіцерів флоту, що мало компенсувати кадрову кризу у торговельному флоті.

Зміни у оглядах. Специфіка проведення медичних оглядів у частини моряків не дозволяла підтвердити або спростувати діагноз у межах одного огляду. Після чого моряку призначалось дообстеження, за результатами якого вже встановлювався діагноз. Але для всіх літніх кандидатів у моряки з 2022 року медичні огляди носили розширений характер. Ця унікальна ситуація повернення літніх моряків до роботи на флоті унікальна. По мірі накопичення даних буде проведений детальний аналіз результатів перед рейсових оглядів і диспансерного спостереження.

Профпатологічна допомога працюючим в умовах військового стану

Коробчанський В. О., д. мед. н., професор Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна) виступив з доповіддю «Реалізація принципів наукової концепції «Медицини гранічних станів» в умовах воєнного часу» щодо особливостей гігієнічного забезпечення екстремальних робіт, якою є військова служба. Реалізація спрямована на визначення та подолання факторів ризику погіршення стану здоров'я військовослужбовців України, до яких належить певне коло несприятливих чинників навколишнього середовища військового походження: фізичні, хімічні, біологічні, психофізіологічні і психогенні (інформаційні); вражаючі фактори звичайного озброєння і озброєння масового враження. Медичний контроль за умовами праці військовослужбовців України включає наступні неминучі складові: 1) медичний контроль за впровадженням технічних і технологічних попереджувальних заходів із додержання гігієнічних норм, включаючи ПДУ дії несприятливих чинників; 2) контроль за вмістом шкідливих речовин у повітрі робочої зони, із додержанням значень ГДК та ін..

Псядло Е. М., д. біол. н, професор ОНУ ім. І.І. Мечникова (м. Одеса, Україна), у роботі «Психометричні основи професійного відбору» доповів про особливості проведення ПФЕ робітників транспорту, флоту і інших професій, пов'язаних з працею оператора. Робота присвячена розробці науково обгрунтованої технології та емпірично верифікованого апаратно-програмного психодіагностичного комплексу з ціллю оцінки, відбору й прогнозування професійної успішності молоді та придатності кандидатів у професію. Для обгрунтування критеріїв прогнозування профпридатності пропонуються 3 психодіагностичних рівня особистості: «декларативно-установчий»; «суб'єктивно-переживаний» і «несвідомий». Кожен з них включав 5 базових методів: 1) якісні (клінічні) – спостереження; опитування; феноменологічна диференціація; 2) кількісні (номотетичні) – експеримент (тестування); зовнішні об'єктивні критерії діяльності. Валідація і верифікація запропонованих методик/тестів і стандартних критеріїв прогнозування рівня профпридатності, проводилися шляхом обстеження кандидатів і стажованих працівників з різних видів діяльності та професій.

Мацегора Н. А., д. мед. н., професор ОНМедУ (м. Одеса, Україна) представила

доповідь «Розповсюдження туберкульозу в Україні як чинник розвитку професійної патології та доцільні шляхи його подолання». Туберкульоз є найбільш частим та загрозливим ускладненням пневмоконіозу, оскільки він агресивно уражує легені та багато інших органів і систем, призводить до прискороного прогресування бронхолегеневої патології, розвитку гіпоксії, гіпоксемії, фіброзу легень, кардіореспіраторної недостатності – хронічному легеневому серцю, погіршенню результатів лікування, ранньої важкої інвалідизації. Наявність загальних чинників ризику розвитку як пилевого ураження легень, так і туберкульозного (у зв'язку з виконанням робіт із шкідливими і важкими умовами праці щодо респіраторної системи), сприяють формуванню важкої, соціально-небезпечної коморбідної патології зі зниженням імунного захисту, формуванням резистентності до лікування. Тому є доцільним набування знань та застосування засобів профілактики цих загрозливих ускладнень, що формуються при пневмоконіозі у поєднанні з ТБ.

Бабієнко В. В., д. мед. н., професор ОНМедУ (м. Одеса, Україна) у доповіді «Особливості харчування медичних працівників в умовах гібридної війни» освітив проблеми з раціональним харчуванням, які були досліджені на прикладі когорти медичних працівників. Умови роботи сучасного лікаря часто спричиняють порушення харчування, що в майбутньому може бути причиною розладів шлунково-кишкового тракту.

За даними статистики 65% медичних працівників цілодобово знаходяться на своїх робочих місцях і не мають можливості харчуватися за режимом.

Порушення режиму харчування і його раціональності позначаються на порушенні обміну речовин, зниженні імунітету і виникненні захворювань травної системи. Погіршення фізичного здоров'я:

- Неправильне харчування може спричинити зниження енергії та витривалості.

- Недостатнє споживання поживних речовин може призвести до втрати маси тіла та ослаблення імунної системи.

Погіршення психологічного стану:

- Обмежений час та стресове навантаження можуть спричинити почуття стресу та тривоги.

- Нерегулярне харчування може призвести до порушень сну та погіршення настрою.

Зниження продуктивності:

- Недостатнє харчування може призвести до зниження концентрації та погіршення когнітивних функцій.

- Відсутність повноцінного обіду може впливати на швидкість та точність при виконанні медичних процедур.

- Підвищення ризику помилок:

- Втома та незадовільне харчування можуть збільшити ймовірність виникнення медичних помилок.

- Недостатнє харчування може впливати на прийняття рішень та оцінку ситуацій.

- Вплив на загальне благополуччя:

- Незадовільне харчування може впливати на загальну якість життя медичних працівників.

- Погіршення фізичного та психологічного стану може призвести до виснаження та вигорання.

Забезпечення належного харчування для медичних працівників є важливою задачею для підтримки їхнього здоров'я та ефективності роботи.

Малашук Н. О., головний лікар МЦ АТ «Одеський припортовий завод», (м. Южне, Україна) представила доповідь «Особливості надання медико-санітарної допомоги працівникам Одеського припортового заводу в умовах воєнного стану». Одеський припортовий завод (ОПЗ) є місто утворюючим виробництвом для м. Южне Одеської області. Турбування про працівників підприємства є, фактично, турбуванням про значну частину мешканців міста. Задання і функції медичного центру АТ «ОПЗ» включають:

- Проведення попереднього та періодичних медоглядів;

- Надання невідкладної медичної допомоги;

- Моніторинг стану здоров'я працівників;

- Впровадження протиепідемічних заходів;

- Передрейсовий та післярейсовий медогляд водіїв.
- Походячи з статистичних показників огляди дозволяють:
- Виявляти захворювання на початкових стадіях;
- Мінімізувати витрати на лікування;
- Забезпечити динамічне спостереження за станом здоров'я;
- Зберегти працездатність;
- Не допустити до виконання обов'язків на підприємств і персонал, що має медичні

протипоказання.

Під час бойових дій співробітники медичного центру також:

Працюють за новим, посиленним графіком;

Чергують та здійснюють матеріально-технічне забезпечення на захисних спорудах;

Розробляють і впроваджують порядок дії у випадку надзвичайного стану.

Чабан М. Д., д.мед.н., професор ОНМедУ (м. Одеса, Україна) представила доповідь «Особливості ведення пацієнтів на COVID-19 на різних етапах надання медичної допомоги». Не зважаючи на заяву про припинення пандемії, продовжуються спалахи COVID-19, які спричинені штамами Омикрон, Кракен та ін. Доповідачем розглянуто типи перебігу та особливості ведення пацієнтів в залежності від супутніх ускладнень і факторів ризику. Враховуючи наслідки для економіки в цілому і, зокрема, морської галузі, пандемії COVID-19 у 2020-2021 роках, поновлення настанов, відповідність клінічних протоколів і готовність медичної служби к наданню допомоги великої кількості хворих на COVID-19 не втрачають своєї актуальності.

У рамках конференції викладачами кафедри професійної патології та функціональної діагностики було проведено майстер-клас з питань експертних рішень комісії під час проведення медичних оглядів працівників певних категорій. Під час майстер-класу було розглянуто особливості винесення окремих рішень комісії і реєстрації цих рішень у межах оперативної інформації. Майстер - клас було проведено у співпраці з департаментом охорони здоров'я і соціального захисту населення Одеської облдержадміністрації.

Учасники конференції відзначили актуальність виголошених доповідей, активну участь в обговоренні питань та висловили щире подяку оргкомітету за організацію проведеного наукового заходу.

По завершенню конференції було прийнято резолюцію щодо схвалення основних положень та висновків доповідей науково-практичної конференції, взяття до уваги пропозиції учасників, які надійшли під час обговорення. Також постановили рекомендувати впровадження в лікувально-діагностичних установах України основних висновків, пропозицій науково-практичної конференції та їх включення до програми заходів безперервного професійного розвитку лікарів.

УДК 613.68:621.397

Gregoriy Chkonina

TELEMEDICINE AT SEA

Maritime navigation is one of the riskiest and most dangerous professions in the world. The mortality and injury rates among seafarers are higher compared to shore-based workers. This is partly due to limited access to qualified medical assistance on board ships.

Telemedicine is the provision of healthcare services in situations where distance is a critical factor. One of the primary goals of maritime telemedicine is to improve the quality of medical care on board and reduce mortality among seafarers.

Maritime Telemedical Assistance Services (TMAS) operate 24/7/365, providing remote medical assistance to seafarers on board ships. There are only 9 public TMAS worldwide, as well as several private ones. Approximately 20,000 seafarers receive assistance from TMAS annually,

with 10% of cases requiring medical evacuation.

Distance Medical Integrated Support ServicesLtd (DMISS) was established in 2020 due to the mutual interest of two leading clinics in Georgia, **MediClubGeorgia** and **Maritime Hospital**, in expanding their involvement in maritime healthcare. Both clinics have twenty years of experience in providing professional maritime medical services, conducting Pre-Employment Medical Examinations (PEME), and providing medical training to seafarers.

Understanding the peculiarities of the maritime industry and its needs enabled DMISS to establish an effective remote medical assistance service for seafarers. DMISS addressed the shortcomings of public TMAS, making its service more efficient in providing qualified medical care to seafarers.

For three years now, DMISS has been providing 24/7/365 remote medical assistance to seafarers worldwide, as close as possible to the care they could receive onshore. DMISS has a multilingual team of doctors with experience on cruise and merchant ships, offering services in Georgian, English, and Russian languages. When necessary, DMISS involves subject-matter doctors during consultations. DMISS uses email, phone, and WhatsApp for video calls during communication. DMISS also offers a mobile application (for iOS and Android) with video calls, text messaging, and integrated monitoring devices for vital signs.

Unlike state services, DMISS communicates not only with the ship's medical officer but also directly with the sick seafarer, increasing the accuracy of diagnosis. DMISS closely coordinates with the ship's shore management and jointly resolves issues related to the evacuation of a sick seafarer or seeking medical assistance in port.

Considering the low level of medical training among seafarers, DMISS provides more detailed recommendations for the patient. DMISS also offers online medical care training for seafarers to enhance consultation effectiveness.

DMISS has created a systematic structure for providing maritime medical services in which TMAS and clinics providing PEME play a vital role. For more efficient management of medical cases, DMISS uses an online platform that integrates medical information from PEME results, onboard medical consultations, and medical information from the port medical facility where the seafarer was sent.

The presence of this platform improves teleconsultation efficiency, as the doctor has access to the complete medical data of a seafarer.

Since starting up, DMISS has handled over 1400 medical cases, which represents 15% of the total number of seafarers on board ships subscribed to DMISS services. The assistance rate of public TMAS services is only 8%.

Brief overview of DMISS Activities:

Vessels served	over 300
Total cases	1459
COVID-19 cases	450
Shore clinic visits avoided	166
Deviation/Medevac prevented	5
Early repatriation avoided	7

With a commitment to excellence and a dedication to saving lives, DMISS continues to redefine maritime healthcare.:

Key words: maritime health, seafarer, telemedicine

ГОЛОВНА УМОВА ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВ'Я МОРЯКІВ – ВІДТВОРЕННЯ ТА РЕСТАВРАЦІЯ РОБОТИ ДЕРЖАВНОЇ СЕС УКРАЇНИ НА ВОДНОМУ ТРАНСПОРТІ

¹Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса

²Одеський національний медичний університет

Вступ. Україна як кузня компетентних та кваліфікованих кадрів рядового та офіцерського складу для морського судноплавства перетворювалась в державу, яка забезпечує більш 100 тисяч трудівників морю, які працюють на судах іноземних фрахтувальників. І ця кількість моряків закордонного плавання, як найпрацездатна частина населення держави, потребує на законних підставах якісного медико-соціального обслуговування у портах та на борту судна.

Мета. організація та укріплення фумігації морських вантажів у трюмах суден якногого виробничого та науково-практичного напрямку роботи морської галузі.

Матеріали і методи: Проведено оцінку законодавчо-правового регулювання і статусу фумігації в Україні.

Обговорення результатів. Сучасний стан медичного обслуговування українських моряків у розвитку сектора системи працевлаштування за умов конкуренції на світовому ринку праці розглядається з наступних позицій: медичних оглядів моряків, розвитку медичних центрів, питань надання допомоги, ризиків епідемій та інфекційних захворювань, а також створення консультативного медичного центра для моряків. Однак, в умовах роботи українських моряків на різних судах танкерного, газовозного, а особливо на великотоннажних судах балкерного флоту потрібно звернути особливу увагу впливу на організм моряків токсичної дії провідних компонентів «брудних» небезпечних наваловальних (цементу, сірки, нафтакоксу, вугілля), насипних, фумігованих отрутохімікатами зернових та кормових вантажів. А також небезпечної дії на моряків токсичних рідин, та їх отруйних парів та газів продуктів «трюмної хімії» при зачищенні та обробки вантажних трюмів балкарів.

Введення в морську галузь України нових, що раніше не застосовуваних технологій морської фумігації на судах, використання суден портового флоту для виконання не властивої їм роботи щодо рейдового перевезення небезпечних вантажів отрутофумігантів на судна супербалкерного флоту потребує нових форм медичного обслуговування та надання домедичної допомоги при отруєнні фумігаторників та моряків портових суден. Однак, як показала практика медико-санітарного та епідеміологічного забезпечення безпеки працівників морського та річкового транспорту України у період пандемії COVID-19, без органів державної СЕС на водному транспорті, скасованих у 2014-2017 роках цієї проблеми вирішити неможливо.

Таким чином відновлення єдиної інфраструктури Державної санітарно-епідеміологічної службі на водному транспорті як компетентну медико-санітарну службу санітарних інспекторів (замість старих працівників СЕС) та визначення їх в усіх портах України потребує для рішення наростаючих проблем міжнародного морського значення для попередження не тільки інфекційних хвороби, а також забезпечення медико-санітарної та соціальної безпеки, гігієни охорони праці збереженню здоров'я та надання медичної допомоги фумігаторникам морських вантажів, членам екіпажів та працівників транспортної, морської галузей особливо на судах супербалкерного флоту при фумігації на судна і в портах та рейдовому перевезенні небезпечних та фумігованих вантажів у звичайних умовах та при аваріях.

Ключові слова: фумігація морських вантажів, небезпечна токсична рідина, законодавчо-правове регулювання і статус фумігації.

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК, ЩО ПРАЦЮЮТЬ ПІД ВПЛИВОМ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЦТВА

Одеський національний медичний університет.

Актуальність Низький репродуктивний потенціал сучасних жінок багато в чому визначається умовами трудової діяльності і стилем життя. Екзогенні чинники можуть виступати в ролі провокуючого, модифікуючого чинника, каталізатора природних інволютивних процесів, приводити до гіпофункції яєчників і передчасного старіння. Ця проблема набула особливу актуальність в останні десятиріччя в умовах економічної, екологічної і демографічної кризи в Україні.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 456 жінок у віці від 20 до 45 років. 396 з них працюють під впливом несприятливих виробничих чинників (гіподинамія, загальна і локальна вібрація, монотонність операцій, фізичні перевантаження, шум та ін.) на підприємствах Південного регіону. Контрольну групу склали 60 здорові жінки, робота яких не пов'язана з дією негативних чинників виробничого середовища. Проводили анкетування, вивчали сімейний і репродуктивний анамнези, анамнез життя, умови праці. Функцію яєчників вивчали за тестами функціональної діагностики, проводили проби з гестагенами і естроген-гестагенами. Функціональний стан гіпофізарно-яєчничово-тиреоїдної, гіпофізарно-надниркової систем вивчали за допомогою імуноферментного аналізу, визначення рівнів тропних гормонів гіпофіза, статевих стероїдних, тиреоїдних гормонів, гормонів надниркових залоз, катехоламіни у плазмі крові. В пацієнок з ГПРЛ визначали поля зору, дослідження черепа (турецьке сідло) проводили на комп'ютерному томографі.

Результати та обговорення. Аналіз менструальної функції у жінок репродуктивного віку основної групи виявив нормальний ритм менструацій у 64% жінок, проте у 70% з них були цикли з неповноцінною лютеїновою фазою і ановуляторні, у 30% обстежених - всі цикли були ановуляторні; 20% жінок мали олігоменорею і у 16% була аменорея. У більшості (85%) пацієнок з аменореею початок захворювання виявлявся порушенням регулярності менструального циклу за типом олігоменореї. Раптове припинення менструацій відмічене у 15% пацієнок. Молоді жінки із стажем роботи 5 років мали монофазний і двофазний менструальний цикл з укороченням і зниженням лютеїнових перетворень. Показники вмісту естрогену (Е) і прогестерону (П) впродовж циклу були нижче ($p < 0,05$), ніж у жінок контрольної групи. У віці 30 - 40 років у жінок із стажем роботи 10 і більше років було збільшення частоти монофазних циклів більш ніж у 3 ($p < 0,05$) - у 34% жінок, наявність епізодичних самостійних менструацій з інтервалом 3 - 6 місяців - у 14%, мала місце аменорея.

Низький рівень Е корелював із стажем роботи жінок під впливом негативних виробничих чинників ($r = -0,548$, $p < 0,001$). При визначенні рівня К його значення не виходили за межі нормальних, у 11,2% пацієнок з аменореею були явні ознаки транзиторного гіперкортицизму («стрії», підвищення АТ). Віддзеркаленням зростаючого впливу гіпофіза на відносну недостатність яєчників є виявлений у 42% жінок рівень ФСГ на верхній межі норми або декілька вище ($p > 0,05$).

У 10,7% пацієнок (вік $38,5 \pm 1,7$ років) з вторинною аменореею, що мали у минулому нормальну менструальну і репродуктивну функцію, встановлена СПВЯ. Підвищений рівень ($p < 0,01$) фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), вміст пролактину (ПРЛ) - в нормі мало місце у всіх пацієнок. На фоні припинення менструацій ранні симптоми дефіциту жіночих статевих гормонів у вигляді вазомоторних і емоційних порушень відмічені у 40% жінок. Стаж роботи більше 10 років під впливом несприятливих чинників був у всіх жінок з синдромом передчасної недостатності яєчників (СПВЯ).

У 20% жінок ($30,2 \pm 2,4$ р.) був виявлений підвищений рівень ПРЛ ($42,5 \pm 1,7$ нг/мл, ($p < 0,01$), була вторинна аменорея і олігоменорея. Проведена комп'ютерна томографія органічної патології гіпофіза не виявила, поля зору у всіх були без особливостей. Гіпоестрогенемія мала місце у всіх пацієнок ($p < 0,05$), вміст К був підвищений ($p > 0,05$) у 18,5% жінок. В контрольній групі у всіх жінок репродуктивного віку був правильний ритм менструацій, вміст в крові тропних гормонів гіпофіза, статевих стероїдних, тиреоїдних гормонів, гормонів надниркових залоз відповідав репродуктивному

періоду.

Хронічний стрес відноситься до ведучих ушкоджувальних чинників, що впливають на ендокринні залози, а індивідуальне сприйняття підвищених фізичних і психічних навантажень може змінювати регуляторну функцію імунної системи і через підвищення рівня кортикостероїдних гормонів впливати на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему (ГГЯ). У нашому дослідженні вже в першій місяць роботи молодих жінок під впливом негативних чинників відбувається активація симпатно-адреналової і гіпофізарно-надниркової систем, характерної для періоду термінової адаптації, а вже в перші роки роботи формується дисфункція ГГЯ системи. Адаптація організму до дії різних екстремальних чинників пов'язана з перебудовою діяльності його регуляторних систем. Тривала дія комплексу негативних чинників на організм і специфічні функції жінки призводить до зниження адаптаційних можливостей окремих біологічних систем. Дані клініко-гормонального обстеження у 56% жінок репродуктивного віку виявили гіпофункцію яєчників, що виявляється ановуляторними менструальними циклами, олігоменореєю, аменореєю. Порушення менструальної функції є одним з яскравих проявів дезадаптації організму в результаті хронічних ушкоджувальних дій чинників техногенного походження, до яких немає еволюційно вироблених механізмів захисту. Виникле порушення менструальної функції пов'язане з дією негативних чинників як на центральну, так і на периферичну ланку ГГЯ системи, що при тривалій ушкоджувальній дії, з урахуванням індивідуального сприйняття підвищених навантажень, є причиною функціональної ГПРЛ, дисфункції ГГЯ системи, ранньої менопаузи, зниження і передчасного виключення функції яєчників з розвитком гіпергонадотропного гіпогонадізму.

Висновки. 1. Комплекс негативних чинників зовнішнього середовища у ряді випадків набуває екстремального характеру в зв'язку тривалою і повторною ушкоджувальною дією на організм жінки, це викликає дискоординацію роботи ланок регуляції репродуктивної системи і може бути причиною розвитку синдрому ГПРЛ, зміни рівня тропних гормонів гіпофіза і більш раннього настання вікової інволюції репродуктивної системи (гіпофункції яєчників, СПВЯ, ранньої менопаузи ($42,7 \pm 0,4$ років).

2. Порушення менструальної функції є одним з критеріїв несприятливого впливу чинників трудового процесу і навколишнього середовища на жіночий організм.

Ключові слова: репродуктивний потенціал, ушкоджу вальні чинники, умови трудової діяльності, стиль життя.

УДК 613.63/65:656.61

О. М. Ігнат'єв, Т. Л. Прутіян, Т. П. Опаріна

ОЦІНКА РИЗИКУ ВПЛИВУ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЦТВА НА СТАН КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ РОБІТНИКІВ МОРЕГОСПОДАРСЬКОГО КОМПЛЕКСУ

Одеський національний медичний університет

Останнім часом у всьому світі та Україні все більше медико-соціальне значення набувають захворювання кістково-м'язової системи, в тому числі остеопорозу. Переломи кісток займають 2-е місце в структурі інвалідності та являються головною причиною втрати працездатності. Дані наукової літератури свідчать про те, що стан здоров'я робітника на 30% залежить саме від умов праці. Тому особливу актуальність проблема остеопорозу набуває серед осіб середнього та старшого віку, що працюють під впливом шкідливих та небезпечних факторів виробничого середовища.

Мета роботи – оцінити вплив шкідливих факторів виробництва на стан кістково-м'язової системи робітників морегосподарського комплексу.

Метеріали та методи дослідження. З метою оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини проведено обстеження 3468 робітників морегосподарського комплексу Півдня України методом ультразвукової денситометрії за допомогою ультразвукового кісткового денситометра на апараті AOS-100NW, Aloka (Японія). Для оцінки лабораторних

показників стану кісткової тканини проведено обстеження 472 робітника, із них: 1 групу склали 254 робітника, які працюють у шкідливих умовах виробництва; 2-гу групу – 127 робітників, робота яких не пов'язана з дією шкідливих умов виробництва; 3 групу – 91 практично здорові особи, того ж віку.

Результати дослідження. Скринінг МЦКТ робітників Чорноморського і Одеського портів показав наявність остеопорозу та остеопенії майже у 60% випадків. Серед супутньої патології виявлена артеріальна гіпертензія, атеросклероз, остеохондроз, остеоартроз. У робітників обох груп виявлена значна поширеність дефіциту (93,7 % та 86,4 %) та недостатності D (3,9% та 10 %) відповідно.

Виявлена негативна лінійна регресія залежності рівня вітаміну D від стажу роботи ($r=-0,674$; $p=0,001$); рівня вітаміну D та тривалості постменопаузи ($r=-0,486$; $p=0,005$) та рівня вітаміну D та індексу маси тіла ($r=-0,735$; $p=0,001$).

Виявлено достовірне підвищення маркера резорбції кісткової тканини (СТх) та зниження маркера формування кісткової тканини (остеокальцину та остеопротегерину). Виявлена лінійна регресія залежності маркерів кісткового ремоделювання та рівня вітаміну D: між рівнем вітаміну D та маркером кісткової резорбції СТх ($r=-0,754$; $p=0,001$) і рівнем вітаміну D та маркером формування кісткової тканини остеокальцином ($r=0,524$; $p=0,001$).

Висновки. Неприятливі фактори виробництва виступають у ролі провокуючого і модифікуючого чинника, каталізатора природних інволютивних процесів та призводять до передчасного старіння органів і систем, в тому числі і кістково-м'язової системи різного ступеня тяжкості.

Під впливом шкідливих факторів виробництва порушуються процеси кісткового ремоделювання з переважанням процесів кісткової резорбції на тлі уповільненого кісткоутворення.

Для прогнозування, профілактики та ранньої діагностики структурно-функціональних порушень КТ усім робітникам, що працюють зі шкідливими факторами виробничого середовища, при влаштуванні на роботу або при проходженні повторних медичних оглядів доцільно оцінювати всі фактори ризику остеопорозу та проводити скринінгову ультразвукову денситометрію, а для своєчасної діагностики дефіциту та недостатності вітаміну D – рівень 25-гідроксивітаміну D.

Ключові слова: шкідливі фактори виробництва, остеопороз, вітамін D.

УДК 616.5-002.51-07-08: 613.62

О. М. Ігнат'єв, Н. А. Мацегора

РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ В УКРАЇНІ ЯК ЧИННИК РОЗВИТКУ ПРОФЕСІЙНОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА ДОЦІЛЬНІ ШЛЯХИ ЙОГО ПОДОЛАННЯ

Одеський національний медичний університет

Author's Information

Мацегора Н.А. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1317-6190>

Вступ. Найчастішим і найважчим ускладненням пневмоконіозів є туберкульоз. За МКХ-Х перегляду пневмоконіоз, пов'язаний з туберкульозом, маркірується як (J65). За оцінкою ВОЗ щорічно у світі 10 млн. людей уперше хворіють на туберкульоз і 1,5 млн осіб помирає від нього.

Одним із важливих проблемних питань у контролі за туберкульозом в Україні є постійне збільшення захворюваності та смертності від ко-інфекції, що включає лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ) та вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) [Ю.І. Феценко та співав., 2022].

Мета роботи: вивчення чинників ризику формування важкого коморбідного стану,

що включає пневмоконіоз і туберкульоз, та розробити доцільні шляхи його подолання.

Матеріали та методи дослідження. вивчення даних літературних джерел з обраного напрямку роботи.

Результати дослідження

Клініка силікотуберкульозу (як кожного коніотуберкульозу) поліморфна і залежить від характеру і стадії силікозу та від форми й фази туберкульозного процесу. Так, силікоз I стадії частіше супроводжується вогнищевим туберкульозом, рідше - важкими формами ТБ, наприклад, міліарною формою; силікоз II і III стадії ускладнюється переважно інфільтративним, а в запущених випадках – фіброзно-кавернозним ТБ.

При приєднанні туберкульозу швидше прогресує силікоз. Разом з тим, і туберкульозний процес має більш важкий перебіг, частіше дає загострення і протитуберкульозна терапія менше ефективна, ніж при ТБ без пневмоконіозу.

Діагностика силіко-туберкульозу включає:

- 1) в анамнезі - попередня клініка силікозу;
- 2) наявні ознаки туберкульозу: кашель більше 2-х тижнів.
 - задишка при незначному фізичному навантаженні;
 - біль у грудях, кровохаркання (10-15 %);
 - підвищення температури тіла (має значення навіть незначне – до 37,0–37,5°C, або до 38°–39° C);
 - підвищена взатомлюваність та слабкість;
 - підвищена пітливість, особливо вночі;
 - зниження апетиту;
 - зменшення ваги тіла з невизначених причин;
- 3) безпричинне наростання клініки бронхолегеневої патології, слабкості, прискорене ШОЕ, зміни в крові запального характеру;
- 4) аналіз мокротиння з виявленням БК+ методами: мікроскопії, бактеріології, гістології;
- 5) рентгенологічні методи: ФГ, рентгенограма, КТ, МР;
- 6) позитивні проби на туберкульоз: проба Манту, що свідчить про інфікованість; ПЛР, квантифероновий тест - для діагностики латентного ТБ;
- 6) консультування та тестування на ВІЛ;
- 7) генетичні дослідження.

При наявності МБТ+, характерних для туберкульозу патологічних змін на рентгенограмі (томограмі), позитивному результаті тестування ПЛР, квантиферонового тесту дослідженого треба направити на консультацію фтизіатра.

Показання щодо проведення обстеження хворого пневмоконіозом на наявність туберкульозу.

- ✓ Контакт з хворим на туберкульоз.
- ✓ ВІЛ-інфекція, СНІД.
- ✓ Хронічні захворювання легень, шлунково-кишкового тракту, діабет, психічні, онкологічні або інші захворювання, що призводять до зниження імунітету.
- ✓ Імунодефіцитні стани.
- ✓ Прийом препаратів з імуносупресивною дією.
- ✓ Контакт із хворою на туберкульоз твариною, вживання продуктів від хворих на туберкульоз тварин.
- ✓ Виконання робіт із шкідливими і важкими умовами праці.
- ✓ Перебування в місцях позбавлення волі протягом останніх 2-х років.
- ✓ Особи без визначеного місця проживання.
- ✓ Мігранти та біженці, які прибули з регіонів з високою захворюваністю на туберкульоз,, безробітні.
- ✓ Паління, зловживання алкоголем, вживання наркотичних засобів.

Пневмоконіоз — це хронічний дифузний пневмоніт, що є наслідком вдихання виробничого пилу, який характеризується розвитком фіброзу легенів, прогресуючою легенево-серцевою недостатністю.

Відмінною здатністю більшості пневмоконіозів є тривала відсутність суб'єктивних і

об'єктивних клінічних проявів захворювання з поступовим розвитком фіброзу. Розвиток пневмоконіозу можливий й через 10-20 років після припинення роботи в умовах нетривалого (до 5 років) впливу високих концентрацій, що свідчить про аутоімунний компонент цього фіброзу.

Слід зазначити, що специфічних методів лікування пневмоконіозів немає.

Профілактика пневмоконіозу

У зв'язку з відсутністю ефективних патогенетичних методів лікування пневмоконіозів основну увагу слід приділяти лікувально-профілактичним заходам, які можуть сприяти зменшенню осадження пилу в легенях та його виведенню.

При профілактиці пневмоконіозу найбільш значущим чинником є технічна профілактика — зволоження пилу, ефективна вентиляція, застосування особистих засобів захисту від пилу.

Лікувальна профілактика полягає у ретельному відборі працівників та періодичному контролі стану їх здоров'я.

Важливою є як найраніша діагностика змін внаслідок вдихання пилу та припинення експозиції до пилу на початковій стадії захворювання.

Профілактика туберкульозу

- 1) Своєчасна рання діагностика.
- 2) Найпростіший спосіб захисту - носіння багатошарової маски, яка щільно прилягає до обличчя. Це особливо важливо при контакті з хворим, що не отримували лікування, і в перші 2 тижні лікування баціловиделителя.
- 3) Застосування респіраторів.
- 4) БЦЖ- вакцинація.
- 5) Хіміопрофілактика осіб з груп ризику, якщо вони були у вогнищі ТБ-інфекції.
- 6) Важливість якості та режиму харчування. Чому це так важливо?

Відповідь. Мікобактерія є кислотостійкою. Їй не страшна соляна кислота, що секретується порожнім шлунком. Однак травні ферменти руйнують її, як і інші білкові тіла. Але ці ферменти виробляються у відповідь на потрапляння страви у кишковий тракт. З цього можна зробити висновок, що при контакті із заразним хворим медичний персонал і близькі повинні досить часто приймати їжу (не менш, ніж 3-4 рази на день). Тому фтизіатри старих поколінь говорили, що «сита людина туберкульозом не захворіє».

Висновки: 1. Туберкульоз є найбільш частим та загрозливим ускладненням пневмоконіозу, оскільки він агресивно уражує легені та багато інших органів і систем, призводить до прискороного прогресування бронхолегеневої патології, розвитку гіпоксії, гіпоксемії, фіброзу легень, кардіореспіраторної недостатності – хронічному легеневому серцю, погіршенню результатів лікування, ранньої важкої інвалідизації.

2. Наявність загальних чинників ризику розвитку як пилевого ураження легенів, так і туберкульозного (у зв'язку з виконанням робіт із шкідливими і тяжкими умовами праці щодо респіраторної системи), сприяють формуванню важкої, соціально-небезпечної коморбідної патології зі зниженням імунного захисту, формуванням резистентності до лікування. Тому є доцільним набування знань та застосування засобів профілактики цих загрозливих ускладнень, що формуються при пневмоконіозі у поєднанні з ТБ.

3. Якщо профілактика пневмоконіозів передбачає припинення роботи в умовах дії пилу та симптоматичне лікування, то при ускладненні їх туберкульозом – обов'язкове етіотропне антимикобактеріальне та патогенетичне лікування, що приводить до вилікування від останньої недуги та зупинки активного прогресування пневмоконіозу.

Література:

1. Наказ МОЗ України № 530 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз». – К.:Б. в, 2020.- 128 с.

2. Фтизіатрія : нац. підруч. / В. І. Петренко, Л. Д. Тодоріко, Л. А. Гришук та ін.; за ред. В. І. Петренка. – К. : ВСВ «Медицина», 2018.

3. Актуальні питання фтизіатрії: посібник/Д.Г. Крижаноський. В.А. Фрейвальд, Н.А. Марченко (та ін.). – Днепропетровск: Середняк Т.К., 2019 – 155 с.: табл.

4. Неэффективне лікування хворих на туберкульоз легень і його попередження [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, М. С. Опанасенко / Державна установа «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». - Київ : «Видавництво Ліра-К», 2019. - 246 с.

Ключові слова: професійна патологія, туберкульоз, шляхи подолання

УДК 613:616-092.12]”364”

В. О. Коробчанський

РЕАЛІЗАЦІЯ ПРИНЦИПІВ НАУКОВОЇ КОНЦЕПЦІЇ «МЕДИЦИНА ГРАНИЧНИХ СТАНІВ» В УМОВАХ ВОЄННОГО ЧАСУ

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Актуальність теми полягає у реалізації визнаної у світовому масштабі профілактичної діяльності[1,2], включаючи умови воєнного часу, стосовно збереження здоров'я особового складу збройних сил України (ЗСУ) і населення, яке перебуває у зоні надзвичайної ситуації військового походження[3].

На сьогодні методологічною основою профілактики захворювань серед різних категорій населення, включаючи особи, які перебувають в умовах воєнного часу, є інноваційний напрямок медичної науки і практики охорони здоров'я - Медицина граничних станів (МГС) [4], яка вивчає загальні закономірності формування донозологічних станів і перехідні процеси їх перетворень, з метою профілактики соматичних і психічних захворювань різного генезу, шляхом встановлення і мінімізації (усунення) ризиків їх виникнення, з цілеспрямованою індивідуальною та (або) груповою корекцією функціонального стану організму[5].

Реалізація концепції МГС, з метою подолання факторів ризику та додержання правил детермінант здоров'я, виконується за наступними принципами: 1) Здоров'я центризм-пріоритет здоров'я над усіма іншими складниками існування особистості (освітнянськими, екологічними, економічними, правовими тощо). Усі ці чинники є окремими здоров'я утворюючими складовими; 2) Діалектика перехідних процесів - життєдіяльність людини будується на об'єктивних закономірностях, притаманних перехідним процесам, які поєднують певну послідовність граничних станів на шляху до досягнення стійкого стану організму; 3) Методична послідовність - порядок дій під час практичної реалізації принципів МГС, спрямованих на збереження, наприклад, психічного здоров'я учнівської молоді, передбачає гігієнічну донозологічну психодіагностику, корекцію функціонального і психічного стану організму та оцінку ефективності цих дій; 4) Доказовість - реалізація програми МГС в охороні здоров'я передбачає введення до її методичного арсеналу стандартизованих методів вимірювання показників психічного та функціонального станів і об'єктивних критеріїв їх оцінки; 5) Зміна парадигми охорони здоров'я -впровадження удосконаленої методологічної концепції профілактичної медицини.

Гігієна праці особового складу ЗСУ - це розділ військової гігієни та гігієни надзвичайних ситуацій, що включає в себе санітарний нагляд за умовами праці особового складу ЗСУ та інших військових формувань в зоні надзвичайної ситуації (мирного часу і під час війни), з метою попередження або зменшення негативного впливу шкідливих чинників (факторів ризику), які можуть спричинити професійні захворювання, ураження і травми.

Реалізація принципів МГС спрямована на визначення та подолання факторів ризику погіршення стану здоров'я військовослужбовців України, до яких належить певне коло несприятливих чинників навколишнього середовища військового походження: фізичні, хімічні, біологічні, психофізіологічні і психогенні (інформаційні); вражаючі фактори звичайного озброєння і озброєння масового враження.

Медичний контроль за умовами праці військовослужбовців України включає

наступні неминучі складові: 1) медичний контроль за впровадженням технічних і технологічних попереджувальних заходів із додержання гігієнічних норм, включаючи ПДУ дії несприятливих чинників; 2) контроль за вмістом шкідливих речовин у повітрі робочої зони, із додержанням значень ГДК; 3) впровадження протиепідемічних заходів з подолання інфекційних захворювань аерогенного, водного походження, а також харчових отруєнь; 4) впровадження оволодіння військовослужбовцями навичками саморегуляції і психогігієнічного контролю за психологічним станом; 5) медичний контроль за використанням військової техніки, споруд, технологій, засобів індивідуального захисту; 6) проведення професійного відбору військовослужбовців для виконання певних робіт, здійснення попередніх та поточних медичних оглядів особового складу, систематичний медичний контроль за станом здоров'я; 7) здійснення попередніх та поточних медичних оглядів особового складу, систематичний медичний контроль за станом здоров'я працюючих в умовах надзвичайної ситуації.

Реалізація концепції МГС спрямована на об'єктивну реалізацію гігієнічних принципів охорони праці медиків збройних сил України. Виявлення факторів ризику для здоров'я медиків ЗСУ: санітарний контроль за факторами ризику у зоні бойових дій; санітарний контроль за розробкою нормативно-технічної документації на нове обладнання, технологічні процеси, хімічні речовини; нагляд (моніторинг) за станом виробничих факторів на робочих місцях лікарів і оточуючого персоналу. Донозологічна і рання клінічна діагностика професійних та інших захворювань лікарів і медичного персоналу: проведення попередніх медичних оглядів, з метою виявлення медичних протипоказань до конкретного виду діяльності; запобігання ризику поширення неінфекційних, інфекційних і паразитарних захворювань; проведення своєчасних і повних періодичних оглядів, з метою виявлення факту і ступеня впливу на працюючого шкідливих виробничих факторів у бойовій обстановці; призначення необхідних реабілітаційних заходів. Ліквідація (мінімізація) факторів виробничого (військового) ризику і оздоровлення праці медиків ЗСУ: оптимізація умов і режиму праці і відпочинку; використання засобів фізичної культури; застосування засобів індивідуального захисту; імунізація персоналу; індивідуальна (групова, популяційна) корекція професійно обумовлених дисфункціональних станів; ефективне лікування.

Висновки з реалізації концепції МГС в умовах воєнного часу.

1. Медицина граничних станів представляє собою науково обґрунтований, та широко апробований у практичній діяльності, насамперед у медицині праці, напрямок реалізації основної мети охорони здоров'я – профілактики захворювань, включаючи хвороби професійного генезу.
2. Реалізація принципів медицини граничних станів спрямована на визначення та подолання факторів ризику погіршення стану здоров'я військовослужбовців України (включаючи медиків ЗСУ), за рахунок впровадження актуальних засобів медичного контролю.

Література:

1. da Silva AW, Huckins JF, Wang R, Wang W, Wagner DD, Campbell AT. Correlates of Stress in the College Environment Uncovered by the Application of Penalized Generalized Estimating Equations to Mobile Sensing Data. JMIR MhealthUhealth 2019 Mar 19;7(3):e12084.
2. V.O. Korobchanskyi, V.V. Sarkis-Ivanova, O.S. Bohachova, Y.O. Oliinyk, S.V. Bielecka. Implementation of the principles of the scientific concept "Medicine of borderline", regarding donosological diagnosis and overcoming the risks of helth deterioration sn student youth // Mediciniperspektivi. 2022; Vol. 27, No 4, P.207-213.
3. Військова гігієна / Щербань М.Г., Хорошун Е.М., Капустник В.А., М'ясоєдов В.В., В.О. Коробчанський[та ін.] // Харків: ХНМУ, 2022. - 218 с.
4. Лісовий В.М., Капустник В.А., Коробчанський В.О. Медицина граничних станів: теорія і практика донозологічної діагностики // Науковий журнал МОЗ України, – 2013. – № 2 (3). – С. 49–60.

5. Медицина граничних станів: 30-річний досвід психогігієнічних досліджень (монографія) / О.С. Богачова, І.О. Васильченко, О.В. Веремієнко [та ін.]; за ред. В.М.Лісового, В.О.Коробчанського // Одеса: Прес-кур'єр, 2016. – 520 с.

Ключові слова: медицина граничних станів, хвороба професійного генезу, медичний контроль

УДК 613.68:616-071.2]”364”

О. І. Панюта¹, П. С. Констромін², В. Я. Пасечник³

ОСОБЛИВОСТІ РОБОТИ МЕДИЧНИХ КОМІСІЙ З ОГЛЯДУ ПЛАВСКЛАДУ У ВІЙСЬКОВИЙ ЧАС

¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса

²Медичний центр «Вівамед», м. Одеса

³Санаторій «Біла акація», м. Одеса

Вступ: З початку бойових дій на Україні у лютому 2022 року міжнародне судноплавство зазнало суттєвого впливу за наступних обставин:

1. Українські моряки були не в змозі замінити по ротації моряків. Це поставило під загрозу працю системи транспортування вантажів, так як повторення ситуації з припиненням ротації плавскладу було неприпустимим.

2. Припинення судноплавства у Чорному і Азовському морях. Привело до страхових обмежень на морські перевезення Чорним морем і заходи у українські порти, пов'язані з високими ризиками для суден і моряків.

Це призвело до суттєвих змін у роботі медичних комісій з огляду плавскладу, як за обсягами так і за змістом проведеної роботи.

Мета: Дослідити працю медичних комісій з огляду плавскладу у військовий час.

Матеріали і методи:

Дослідження ретроспективне. Воно виконано у спеціалізованих медичних комісіях з огляду плавскладу центру «Вівамед» і санаторію «Біла акація», які розташовані у м. Одеса. Оцінювались зміни у кількості моряків, що звертались по медичні огляди, вікових особливостей, якості, змісту і результатів медичних оглядів.

Результати:

В наслідок бойових дій на Півдні України значна частина лікувальних закладів, що надавали допомогу морякам, зупинила роботу повністю (центри м. Маріуполя, Херсона). Або призупиняла роботу протягом 2022 року (центри Одеси, Миколаєва, Ізмаїла та інших міст). Праця окремих медичних комісій і кріюнгів продовжується..

Першою особливістю роботи комісій став вік кандидатів у моряки.

За попередніх обставин вік моряків рідко перевищував 50 років. Походячи з власних досліджень, у 2018-2019 роках 64.4% кандидата у моряки були у віці до 40 років. Кількість моряків старше 50 років складала від 5% до 2%, що залежало від важкості робіт. Здебільшого це були представники офіцерського складу.

Після початку бойових дій і введення обмежень вікова структура моряків принципово змінилась. Вік моряків, які підлягали медичним оглядам з березня по липень 2022 року, складав 60-71 рік. Компанії запрошували на роботу пенсіонерів, колишніх офіцерів флоту, що мало компенсувати кадрову кризу у торгівельному флоті.

Зміни у оглядах

Група моряків понад 50 років практично 100% знаходиться під диспансерним спостереженням з приводу серцево-судинних захворювань.

Розподіл моряків старше 50 років, які підлягали диспансеризації з приводу захворювань серцево-судинної системи, складає:

Вегето-судинна дистонія 17%

Артеріальна гіпертензія I ст. 55%

Артеріальна гіпертензія II ст. - 6%

ІХС (АСКС, стенокардія, кардіосклероз, аритмії і т.с.) - 15%

Варикозне розширення вен 7%

Очікувано, співвідношення нозоформ зберігались і у кандидатів в моряки у віці старше 60 років, за винятком ВСД, яка поєднувалась до АГ.

Зміст оглядів.

Для всіх літніх кандидатів у моряки з 2022 року медичні огляди носять розширений характер з обов'язковим виконанням інструментальних (УЗІ), функціональних (тредміл, холтер), біохімічних досліджень, консультації кардіолога і т.с., що дозволяє відразу встановити клінічний діагноз не використовуючи проміжні діагнози-«маски».

Ті чи інші форми стійкого підвищення артеріального тиску спостерігаються у 80% кандидатів у моряки пенсійного віку.

Сучасний стан медичних оглядів

З 27 серпня 2022 року Постановою Уряду України морякам було дозволено за певних умов перетинати кордон при наявності необхідних морських документів, у т.ч. про проходження медичних оглядів. Для забезпечення цього робота комісій збільшилась, так як до кандидатів у моряки пенсійного віку приєдналась обмежена кількість кандидатів у віці до 60 років. Співвідношення вікових когорт складає приблизно 2:3 і постійно змінюється.

Ключові слова: медична комісія з огляду плавскладу, вікова когорта.

УДК 616-057"364"

Є. М. Старчик

МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД У ВЕДЕННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПРОФЕСІЙНОЮ ТА ПРОФЕСІЙНО ОБУМОВЛЕНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В УМОВАХ ВОЄННОГО ЧАСУ

Державний заклад «Луганський національний університет імені Тараса Шевченка»

В умовах сучасного сьогодення формат праці зазнав значних змін, які пов'язані з рядом чинників: бойові дії на території держави, руйнування закладів, проблеми з отопленням приміщень взимку. Цей ряд чинників спричинив зміну умов праці та сприяв виникненню та загостренню хвороб, що призводять до стійкого та тривалого порушення працездатності працівників різних сфер. Однією з найчастіших хвороб, що призводить до порушення працездатності є вертеброгенний больовий синдром в шийному відділі хребта. Це прогресуюче дегенеративне ураження міжхребцевого диска з реактивними змінами тіл суміжних хребців. Актуальність проблематики у тому, що на сьогодні велика кількість осіб працездатного віку страждає на проблеми з опорно-руховим апаратом, які супроводжуються больовим синдромом в шийному відділі хребта та є проявами дегенеративно-дистрофічних змін в хребтовому стовпі, а саме остеохондрозу чи дорсопатії. На сьогодні, одним з головних напрямів лікування пацієнтів працездатного віку з вертеброгенним больовим синдромом в шийному відділі хребта є використання новітніх методів фізичної терапії.

Вимушене обмеження фізичної активності, яку викликане вертеброгенним больовим синдромом в шийному відділі хребта, протягом тривалого часу призводить до стійкого погіршення функціонування шийного відділу хребта та спинного мозку на цьому рівні, послаблення процесів збудження центральної нервової системи, погіршення кровопостачання відповідних ділянок, погіршення проведення нервово-м'язових імпульсів. Своєчасне та індивідуалізоване застосування дієвих засобів фізичної терапії сприяє повному відновленню працездатності осіб працездатного віку на етапі раннього лікування; сприяє компенсації порушених функцій ураженої нервової системи та виключає ймовірність виникнення ускладнень на етапі пізньої чи несвоєчасної реабілітації. В період

одужання шляхом збільшення тривалості та інтенсивності фізичних навантажень спостерігається відновлення функцій та структури ураженого відділу хребтового стовпа. Завдяки доступності, матеріальної дешевизни, мінімальною кількістю протипоказань та високим рівнем ефективності, фізична терапія визнана ефективнішою, в порівнянні з медикаментозним лікуванням. Всі ці чинники вимагають прискореного та поглибленого дослідження та аналізу за для впровадження та надання кваліфікованої високоєфективної допомоги, прискорення одужання пацієнтів та зменшення випадків інвалідизації.

Ціллю дослідження було теоретико-методичне обґрунтування програми фізичної терапії, її впровадження та оцінка ефективності програми фізичної терапії пацієнтів працездатного віку, яких турбує вертеброгенний больовий синдром в шийному відділі хребта в умовах воєнного часу.

Для проведення дослідження було використано фізикальні методи обстеження (пальпацію, перкусію, гоніометрію, визначення болю за ВАШ, пробу де-Клейна, таблицю оцінки непрацездатності) та методи фізичної терапії (терапевтичні вправи, лікувальний масаж, кінезіологічне тейпування, використання петлі Гліссона). Оцінювання стану пацієнтів проводилося перед використанням методів фізичної терапії та по закінченню програми.

Було досліджено ефективність розробленої програми фізичної терапії. Покращення стану хребтної стовпата зупинка прогресування остеохондрозу шийного відділу хребта проводиться з використанням комплексного підходу реабілітації. Тому для дотримання принципу комплексності потрібен багатогранний підхід до процесу реабілітації. Заняття розробленою програмою фізичної терапії проявилось позитивною динамікою для досліджуваних пацієнтів – стан шийного відділу хребта значно покращився. Позитивна динаміка простежувалася на всьому періоді реабілітації – відбулося значне поліпшення загального самопочуття хворих, головні болі, скутість у м'язах та гіпертонус зникли. Покращились показники гоніометрії шийного відділу хребта пацієнтів.

Також в результаті дослідження було визнано ефективність застосування фізичної терапії як в умовах амбулаторного проходження курсу реабілітації, так і в умовах домашньої реабілітації. Виходячи з результатів дослідження можна стверджувати, що фізична реабілітація пацієнтів працездатного віку з вертеброгенним больовим синдромом в шийному відділі хребта є ефективним методом лікування, що не потребує застосування медикаментозних втручань, є безболісним, не потребує великих капіталовкладень, може застосовуватися в різних умовах (на жаль, досить багато пацієнтів знаходиться в зоні бойових дій чи в умовах відсутності медичних закладів з необхідним матеріальним забезпеченням, але потребують кваліфікованої медичної допомоги), може здійснюватися під контролем фахівця в умовах он-лайн режиму.

Література:

1. IASP (2020) IASP Announces Revised Definition of Pain. IASP, July 16. <http://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>
2. Вертеброгенні ураження нервової системи (діагностика, лікування): навч. Посібник для лікарів-інтернів за спеціальностями «Неврологія», «Психіатрія», «Загальна практика – сімейна медицина» / О. А. Козьолкін, С. О. Медведкова, А. В. Ревенко, О. О. Лісова, А. О. Дронова. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. – 106 с
3. Довідник з медико-соціальної експертизи і реабілітації. Патологія опорно-рухового апарату, хірургічні захворювання і ускладнення, хвороби сечостатевої системи. / Науменко Л. Ю., Іпатов А. В., Березницький Я. С., Лепський В. В., Лоскутов О. Є.; за ред. Л. Ю. Науменка – Черкаси: вид. Андрощук П. С., 2015. - 456 ст.
4. Кареліна Т.І. Неврологія. / Т.І. Кареліна, Н.М. Касевич. – Київ, «Медицина», 2014. – С. 53–56.
5. Михалюк Є.Л., Черепок О.О., Ткаліч І.В. Фізична реабілітація при захворюваннях хребта. Навчальний посібник.- ЗДМУ, 2016. – 90 с.
6. Основні внутрішньої медицини та фізичної реабілітації: підручник / М. І. Швед, С. М. Геряк, Л. П. Мартинюк [таін.] ; ред. М. І. Швед. — Тернопіль : ТНМУ, "Укрмедкнига", 2021. — 412 с. :іл.

7. Спортивна медицина: Підручник для студентів і лікарів / За заг. ред. В. М. Сокрута – Донецьк: «Каштан», 2013. – 472 ст., іл.

Ключові слова: професійною та професійно обумовлена патологія, умови воєнного часу

УДК 616.831-005.4:613.644

С. Г. Сова

ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ШЕМІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ НА ВІБРАЦІЙНУ ХВОРОБУ

Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця МОЗ України

У клініці професійних захворювань Національного медичного університету імені О.О. Богомольця продовжується вивчення вегетативнозалежних розладів кровообігу у осіб, які піддаються впливу шкідливих виробничих факторів. У представленому фрагменті досліджень відображені особливості перебігу хронічної ішемії головного мозку (ХІГМ) у хворих на вібраційну хворобу (ВХ) залежно від ступеня ураження сегментарного апарату вегетативної нервової системи (ВНС).

Під спостереженням перебувало 147 чоловіків віком від 35 до 67 років з встановленим діагнозом локальної форми вібраційної хвороби. Учасники дослідження були розподілені на групи залежно від ступеня цереброваскулярної патології згідно з класифікацією судинних захворювань головного та спинного мозку. Для дослідження мозкового кровообігу використовувалася методика ультразвукової транскраніальної доплерографії. Визначали показники лінійної швидкості кровотоку в інтракраніальних судинах, а також індекси опору в середній мозковій артерії (індекс пульсації, індекс резистентності, систоло-діастолічне співвідношення). Патологія сегментарного рівня ВНС вивчалася за допомогою кардіо-васкулярних вегетативних тестів: індексу проби з глибоким диханням, індексу Вальсальви, співвідношення тридцятого та п'ятнадцятого кардіоінтервалів та зміна систолічного артеріального тиску під час ортостатичної проби, а також зміна діастолічного артеріального тиску при ізометричному навантаженні. Перші три тести відображали стан парасимпатичного, останні два – симпатичного відділу ВНС. Кожному значенню показника присвоювався відповідний бал відповідно до градації: норма, прикордонне значення і патологія з подальшим визначенням суми симпатичних і парасимпатичних балів для кожного хворого.

Вивчення кореляційних зв'язків показників мозкового кровообігу та вегетативних коефіцієнтів дозволило виявити деякі особливості цереброваскулярної патології при ВХ. Так, у групі пацієнтів з легким ступенем ХІГМ зміни вегетативних показників свідчили про переважне ураження симпатичного відділу ВНС. У групах хворих з середнім та важким ступенем ХІГМ вегетативні показники визначали змішаний характер сегментарної вегетативної патології зі значним переважанням парасимпатичних порушень. Отже, результатом дослідження, став висновок про те, що у хворих на локальну форму ВХ спостерігається поступове виснаження симпатичних механізмів регуляції сегментарного рівня, а поява парасимпатичних порушень є ознакою декомпенсації і корелює з з більш важкими порушеннями мозкового кровообігу.

Ключові слова: пошкодження головного мозку, вібраційна хвороба

ОБҐРУНТУВАННЯ МОДЕЛІ СИСТЕМИ ПРОТИДІЇ МЕДИКО-САНІТАРНИМ РИЗИКАМ НА МОРСЬКОМУ ТРАНСПОРТІ

Одеський національний медичний університет

Протягом історії людства світове судноплавство відіграє суттєву роль в поширенні інфекційних захворювань. Історично доведено, що морські судна зробили значний внесок у поширення переносників та резервуарів, їх інвазії та укоріненню в нових ареалах з подальшим поширенням трансмісійних хвороб по всьому світу. Торгівельні судна сприяли поширенню пандемії холери в XIX столітті. Одне з перших документальних свідочств спроби взяти під контроль поширення хвороб, що пов'язані з переміщенням між портами різних країн світу морських суден, стосується XIV століття, а саме – введення карантинних обмежень на вхід суден, на яких міг перебувати переносник чуми, до акваторії портів.

За підрахунками Food and Agriculture Organization, FAO (Продовольча та сільськогосподарська організація ООН), за підсумками 2021 року Україна була лідером світового ринку соняшникової олії із часткою у близько 45% та третім найбільшим виробником кукурудзи, ячменя та рапсу, шостим найбільшим виробником пшениці у світі і давала десятку частину світового експорту. Український аграрний сектор давав до 20% ВВП та понад 40% експортних доходів; через південні порти йшло близько 90% українського аграрного експорту - щомісяця близько 6 млн тонн зерна. Суходолом, через залізницю, йшло близько 300 тис. тонн - у 20 разів менше.

Згідно з даними про світову морську торгівлю, обсяг та перелік товарів, що перевозяться на суднах, з кожним роком зростає. Постійно збільшується автономність судів, велика вантажомісткість і зростаючі технічні характеристики дозволяють сучасним суднам за короткі проміжки часу відвідувати різні материка і країни, при цьому потрібно враховувати, що морське судно є середовищем розташування осіб, включаючи пасажирів та членів екіпажу, які перебувають на борту від декількох годин до кількох місяців. Вантажні судна можуть перевозити тварин, різні товари, вони пов'язані з конкретними ризиками, наприклад з біологічними загрозами, небезпечними хімічними речовинами, переносниками інфекцій. Суднобудівна індустрія сприяє також розвитку туризму і відпочинку – в останні роки світопоширюються круїзи середньою тривалістю 7 днів із збільшенням кількості пасажирів на борту (іноді більш 5000 осіб на одне судно).

Інтеграція в міжнародне співтовариство вимагає від кожної цивілізованої країни створення сучасної системи контролю перетиндержавного кордону особами, транспортними засобами, вантажами та в свою чергу передбачає введення єдиних уніфікованих дій з боку державних служб, в тому числі карантинних, щодо забезпечення санітарної охорони території кожної держави в міжнародних пунктах пропуску.

В силу міжнародного характеру морських перевезень в світі функціонують міжнародні правила *International Health Regulations 2005*, що регулюють їх санітарні аспекти. Міжнародні медико-санітарні правила («МПОЗ» або «Правила») були прийняті Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я в 1969 р.; їм передували Міжнародні санітарні правила, прийняті Четвертою сесією Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я в 1951 році. У Міжнародні санітарні правила 1969 р., які спочатку охоплювали шість «карантинних хвороб», в 1973 р. та в 1981р. було внесено зміни, головним чином для того, щоб зменшити кількість карантинних хвороб з шести до трьох (жовта лихоманка, чума та холера) та відобразити глобальну ліквідацію натуральної віспи.

Міжнародні медико-санітарні правила стали міжнародним правовим документом, який володіє юридично обов'язковою силою та діє на території 196 країн світу, включаючи і Україну.

Підписання Правил визначає готовність будь-якої країни-учасника діяти відповідно до основних принципів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я щодо забезпечення

режиму контролю над поширенням інфекційних хвороб, хімічних, радіаційних та біологічних загроз і є допомогою для міжнародного співтовариства у попередженні можливих медико-санітарних ризиків, які здатні поширюватися через кордони країн (транскордонні загрози) і створювати загрозу для людей в світовому масштабі та в той же час вживати адекватних, належних заходів.

В Україні з 2007 року проводиться робота по впровадженню Правил в міжнародних морських та річкових пунктах пропуску України. Основний напрямок - це приведення національних можливостей з протидії надзвичайним ситуаціям в галузі громадського здоров'я, які мають міжнародне значення, до рівня, що відповідає основним вимогам Правил.

Національне законодавство України передбачає організацію роботи санітарно-карантинних підрозділів у пунктах перетину державного кордону, в тому числі в морських міжнародних портах:

- стаття 29 Закону України «Про забезпечення санітарного та епідеміологічного благополуччя населення»
- стаття 28 Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб»
- стаття 17 Правил санітарної охорони території, затверджених Постановою Кабінету Міністрів України від 22 серпня 2011 року № 893.

Виконання функцій держави з забезпечення санітарно-епідеміологічної безпеки на її території починається саме з кордону країни та з медичного санітарного контролю транспортних засобів, які прибувають в міжнародні пункти пропуску з різних країн світу, з різними епідеміологічними ризиками.

Протягом десятків років заходи по санітарній охороні території України в міжнародних морських пунктах пропуску забезпечувалися фахівцями санітарно-карантинних підрозділів (СКП), що входили до структури державних установ, підпорядкованих Міністерству охорони здоров'я України. Було вибудовано єдину мережу СКП, що в цілодобовому режимі та за єдиними регламентами роботи забезпечували проведення профілактичних та протиепідемічних заходів в 28 міжнародних морських та річкових пунктах пропуску України, завдяки чому протягом останніх 30 років не допущено завезення в Україну жодного випадку інфекційних хвороб, які мали б міжнародне значення.

При тому, існують проблемні питання, які потребують вирішення та від яких залежатиме подальша реалізація Правил Україною в міжнародних морських пунктах пропуску згідно запропонованих рекомендацій ВООЗ, а саме:

- дослідження порядку моніторингу та контролю надзвичайної ситуації в області санітарно-епідеміологічного благополуччя населення;
- інвентаризація спектру інфекційних хвороб та інших загроз, які вимагають заходів (додати малярію, дії при аварійних і надзвичайних ситуаціях);
- визначення порядку послідовних дій при виникненні надзвичайних ситуацій;
- розширення функціонального спектру санітарно-карантинного контролю з урахуванням загроз біологічного, хімічного та радіологічного характеру,
- проведення профілізації пунктів пропуску через державний кордон за видами вантажів (видам загроз);
- перегляд оперативних і комплексних планів санітарно-протиепідемічних (профілактичних) заходів з урахуванням можливих ризиків;
- впровадження сучасних технологій в методологію епідеміологічного нагляду, санітарної охорони території, інших загроз і ризиків, а також вжиття відповідних заходів на надзвичайну ситуацію (загрозу) при її виникненні.

Приєднання до Міжнародних медико-санітарних правил 2005 року зобов'язує Україну до створення спроможностей виявлення та повідомлення про потенційні надзвичайні ситуації у сфері охорони здоров'я в усьому світі. Правила вимагають, щоб усі країни створювали можливість виявляти, оцінювати, звітувати та реагувати на виклики та ризики у сфері охорони здоров'я. Зокрема це стосується грипу H1N1, поліомієліту, еболи, вірусу Зіка, COVID-19, мавпячої віспи та інших.

З метою розбудови ефективної співпраці із міжнародним співтовариством, впровадження єдиної системи реагування на надзвичайні ситуації, здійснення

організаційних медико-санітарних заходів, запобігання розповсюдженню інфекційних хвороб на території України, Кабінет Міністрів України розпорядженням від 24 лютого 2023 р. № 173-р затвердив Національний план дій щодо імплементації Міжнародних медико-санітарних правил. Міністерства, інші центральні органи виконавчої влади мають забезпечити виконання Національного плану, затвердженого розпорядженням, за рахунок та у межах видатків, передбачених у державному бюджеті на відповідний рік, а також інших джерел, не заборонених законодавством.

Зазначене вище розпорядження передбачає:

1) розроблення та подання на розгляд Кабінету Міністрів України проекту акта про внесення змін до Правил санітарної охорони території України;

2) розроблення та подання на розгляд Кабінету Міністрів України проекту акта про внесення змін до Положення про пункти пропуску через державний кордон та пункти контролю для забезпечення виконання вимог Міжнародних медико-санітарних правил;

3) розроблення та подання на розгляд Кабінету Міністрів України проекту акта щодо пунктів пропуску через державний кордон відповідно до вимог Міжнародних медико-санітарних правил;

4) проведення заходів для забезпечення розміщення санітарно-карантинних підрозділів центрів контролю та профілактики хвороб, що належать до сфери управління МОЗ, на території визначених пунктів пропуску через державний кордон;

5) розроблення та затвердження регламенту обміну інформацією між санітарно-карантинними підрозділами, пунктами пропуску через державний кордон та закладами охорони здоров'я під час реагування на медико-біологічну надзвичайну ситуацію;

6) запровадження механізмів оцінки ризиків для здоров'я, санітарного та епідемічного благополуччя населення, застосування за результатами такої оцінки відповідних профілактичних, обмежувальних, консультаційних та інших заходів, підготовка рекомендацій щодо усунення ризиків у сфері громадського здоров'я;

7) розроблення та затвердження планів реагування функціональної підсистеми забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення єдиної державної системи цивільного захисту на медико-біологічні надзвичайні ситуації;

8) організація та проведення міжвідомчих навчань із реагування на медико-біологічні надзвичайні ситуації державного та регіонального рівня;

9) організація та проведення прогнозування масштабів та можливих наслідків медико-біологічних надзвичайних ситуацій на місцевому, регіональному та державному рівні з метою визначення необхідних ресурсів для здійснення протиепідемічних, профілактичних, протиепізоотичних, протієпіфітотичних і лікувальних заходів.

Висновки: система протидії медико-санітарним ризикам на морському транспорті України має відповідати вимогам національного та міжнародного законодавства з врахуванням положень розпорядження КМУ від 24 лютого 2023 р. № 173-р про затвердження Національного плану дій щодо імплементації Міжнародних медико-санітарних правил.

Ключові слова: медико-санітарні ризики, морській транспорт

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З COVID-19 НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Одеський національний медичний університет

Перший випадок коронавірусної інфекції COVID-19 був зареєстрований у листопаді 2019 р., і за майже 4 роки значно змінилися та розширилися уявлення лікарів щодо питань патогенезу, клініки, діагностики, лікування цього захворювання. Незважаючи на поширення вакцинації, нові спалахи COVID-19 продовжують реєструватися.

Особливо небезпечну групу складають пацієнти з різними супутніми хронічними захворюваннями. Такі патологічні стани можуть сприяти розвитку утруднення дихання і переносу кров'ю кисню, як результат – посилюють прояви гострого респіраторного дистрес-синдрому. Тому вкрай важливою є оцінка факторів ризику щодо можливого тяжкого і ускладненого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 лікарями сімейної медицини, які є першими, до кого звертаються пацієнти. Також лікарі мають диференціювати й різні стадії перебігу хвороби для призначення ефективної терапії, недопущення пролонгації вірусної реплікації.

Тому адекватний персоніфікований підхід до ведення пацієнтів із груп ризику тяжкого перебігу COVID-19 передбачає раннє призначення противірусної терапії з метою попередження госпіталізації та смертності.

Слід звернути увагу на недоцільність призначення хворим антибактеріальних препаратів, якщо немає лабораторного підтвердження наявності супутньої бактеріальної інфекції або обґрунтованої підозри на неї, а також з профілактичною метою. Категорично заборонено використання кортикостероїдів у хворих без ознак дихальної недостатності.

Таким чином, ефективне лікування хворих з COVID-19 на амбулаторному етапі має ґрунтуватися на чіткому визначенні ступеня тяжкості хвороби і оцінці існуючих факторів ризику щодо подальшого її прогресування і розвитку тяжкого перебігу.

Ключові слова: групи ризику, персоніфікований підхід, респіраторний дистрес-синдром

**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 примірнику, 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
<p>Майданюк В. П., Панченко О. Є. Бєседа Я. В., Якимець В. М. Печиборщ В. П., Якимець В. В. Печиборщ О. В., Лапшин Д. Є. МЕДИЧНИЙ ЗАХИСТ ВІЙСЬК ТА НАСЕЛЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ БОЙОВИХ ЗАПАЛЮВАЛЬНИХ РЕЧОВИН.....3</p>	<p>Maydanyuk V. P., Panchenko O. Ye. Biesieda Ya. V., Yakymets V. M. Pechiborshch V. P., Yakymets V. V. Pechiborshch O. V., Lapshin D. Ye. MEDICAL PROTECTION OF THE MILITARY AND THE CIVILIANS WHEN USING INCENDIENTS.3</p>
ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ	ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE
<p>Анчев А. С., Шулик М. Б. КОНЦЕПЦІЯ ЯКОСТІ В СИСТЕМІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ11</p>	<p>Anchev A. S., Shulyk M. B. QUALITY IN THE HEALTH CARE11</p>
<p>Гоженко А. І., Гуменюк А. В. Покітко О. В., Гуменюк Р. В. АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ15</p>	<p>Gozhenko A. I., Humeniuk A. V. Pokitko O. V., Humeniuk R. V. ANALYSIS OF ONCOLOGICAL MORBIDITY INDEXES IN ODESSA REGION 15</p>
<p>Ковтун Г. І. МЕТОДИЧНІ МЕХАНІЗМИ ОПТИМІЗАЦІЇ РЕГІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ДОНОРСТВА ТА ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАНІВ21</p>	<p>Kovtun G. I. METHODOLOGICAL MECHANISMS FOR OPTIMIZING THE REGIONAL MODEL OF ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION.....21</p>
COVID-19	COVID-19
<p>Носенко О. М., Дінь Тхі Суан Ні ВПЛИВ СЕРЕДНЬОТЯЖКОГО ТА ТЯЖКОГО COVID-19 НА МЕНСТРУАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК РАНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ 27</p>	<p>Nosenko O. M., Din Tkhi Suan Ni IMPACT OF MEDIUM HEAVY AND SEVERE COVID-19 ON THE MENSTRUAL HEALTH OF WOMEN OF EARLY REPRODUCTIVE AGE27</p>
<p>Ігнат'єв О. М., Мацєгора Н. А. Шпота О. Є., Котюжинська С. Г. ПОЄДНАННЯ COVID-19 З ХОЗЛ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ35</p>	<p>Ignatiev O.M, Matsegora N.A. Shpota O.E., Kotyuzhynska S.G. CONNECTION OF COVID-19 WITH COPD AT THE PRESENT STAGE 35</p>
<p>Бабієнко В. В., Мокієнко А. В. Шанигін А. В., Рожнова А. М. Квасницька О. В., Ільїна-Стогнієнко В. Ю. МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ДОБАВОК МАГНІЮ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ COVID-1942</p>	<p>Babienko V. V., Mokienko A. V. Shanygin A. V., Rozhnova A. M. Kvasnytska O. V., Ilina-Stohnienko V. Yu. THE POSSIBILITY OF USING MAGNESIUM SUPPLEMENTS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF COVID-19 42</p>

Носенко О. М., Демидчик Р. Я.
**СТАТУС ВІТАМІНУ D У БЕЗПЛІДНИХ
 ЖІНОК З ПОВТОРНИМИ
 НЕВДАЧАМИ ІМПЛАНТАЦІЇ**50

Nosenko O. M., Demidchik R. Ya.
**VITAMIN D STATUS IN INFERTIL
 WOMEN WITH REPEATED
 IMPLANTATION FAILURES** 50

Авраменко А. О., Болотникова Т. Г.
 Магденко Г. К., Димо В. М.
 Дубінець Т. І.
**МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ
 СИМПТОМУ «ПЕЧІЯ» У ПАЦІЄНТІВ
 З ХРОНІЧНИМ НЕАТРОФІЧНИМ
 ГАСТРИТОМ ПРИ ВЖИВАННІ
 ЗВИЧАЙНОЇ ПИТНОЇ ВОДИ**
56

Avramenko A. A., Bolotnikova T. G.
 Magdenko A. K., Dimo V. N.
 Dubinets T. I.
**THE MECHANISM OF FORMATION OF
 THE SYMPTOM OF “HEARTBURN” IN
 PATIENTS WITH CHRONIC
 NEATROPHIC GASTRITIS WHEN
 CONSUMPTION OF REGULAR
 DRINKING WATER**.....56

Лоскутова І. В., Марічереда В. Г.
 Москаленко Т. Я., Бічевська Р. Г.
 Бикова Н. А.
**АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТІ
 ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ У
 ПАЦІЄНТОК З ХРОНІЧНИМИ
 ЗАХВОРЮВАННЯМИ ГЕПАТОБІЛІ-
 АРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ОБТЯЖЕ-
 НОМУ АКУШЕРСЬКОМУ АНАМНЕЗИ
 В ПРЕГРАВІДАРНОМУ ПЕРІОДІ**.... 61

Loskutova I. V., Marichereda V. G.
 Moskalenko T. Ia., Bichevska R. G.
 Bykova N. A.
**ANTIOXIDANT PROTECTION AND
 BLOOD LIPID SPECTRUM IN
 PATIENTS WITH CHRONIC DISEASES
 OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM
 WITH A COMPLICATED OBSTETRIC
 HISTORY IN THE PREGRAVIDAR
 PERIOD**61

Якименко О. О., Чернишова К. С.
 Бондар В. М.
**ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО
 ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ
 ДОЗОВАНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТА-
 ЖЕНЬ, ДІЄТИ ТА МЕТФОРМІНУ В
 КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОД-
 НОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ
 МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ
 ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СУПУТНИМ
 ОЖИРІННЯМ**.....67

Yakymenko O., Chernyshova K.
 Bondar V.
**EFFECTIVENESS OF COMPLEX
 TREATMENT USING CONTROLLED
 PHYSICAL EXERCISES, DIET AND
 METFORMIN IN THE CORRECTION
 OF CARBOHYDRATE METABOLISM
 DISORDERS IN YOUNG PATIENTS
 WITH ARTERIAL HYPERTENSION
 AND CONCOMITANT
 OBESITY**..... 67

Авраменко А. О., Болотникова Т. Г.
 Магденко Г. К., Димо В. М.
 Дубінець Т.
**ГЕЛІКОБАКТЕРНА ІНФЕКЦІЯ ЯК
 ПРИЧИНА ВИНИКНЕННЯ
 НЕПРИЄМНОГО ЗАПАХУ З РОТА У
 ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ
 НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ**74

Avramenko A. A., Bolotnikova T. G.
 Magdenko A. K., Dimo V. N.
 Dubinets T. I.
**HELICOBACTER INFECTION AS A
 CAUSE OF UNPLEASANT ODOR FROM
 THE MOUTH IN PATIENTS WITH
 CHRONIC NEATROPHIC GASTRITIS**
74

Шевєря С. М., Балецький В. С. ОБГРУНТУВАННЯ ВИЗНАЧЕННЯ МІЖАЛЬВЕОЛЯРНОЇ ВИСОТИ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ ОКЛЮЗІЇ ЯК НЕВІД'ЄМНИХ СКЛАДОВИХ УСПІШНОГО ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ80	Sheverya S. M., Baletsky V. S. JUSTIFICATION OF DETERMINATION OF INTERALVEOLAR HEIGHT AND CENTRAL OCCLUSION AS INTEGRATED COMPONENTS OF SUCCESSFUL ORTHOPEDIC TREATMENT80
Бажора Ю., Гудзь В. Гусєйнова Л., Мозгова В. Усиченко К. АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ, ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ВІРУСУ. 85	Bazhora Yuri, Gudz Valentyn Huseinova Leila, Mozgova Valentina Usychenko Kateryna ANALYSIS OF CLINICAL, IMMUNO- LOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE VIRUS GENOTYPE 85
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО- ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ	EXPERIMENTAL AND TEORETICAL ASPECTS OF BIOLOGY AND MEDICINE
Сольвар З. Л., Погорєцька Я. О. ЗМІНИ В СИСТЕМІ ОКСИДУ АЗОТУ В ЛЕГЕНЯХ МУРЧАКІВ З ЕКСПЕРИ- МЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ АЛЬВЕОЛІТОМ ТА ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНИМ ПАРОДОНТИТОМ У РІЗНІ ПЕРІОДИ МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ90	Solvar Z. L., Pohoretska J. O. CHANGES IN THE NITRIC OXIDE SYSTEM IN THE GUINEA PIGS' LUNGS WITH EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS AND EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AT DIFFERENT PERIODS OF EXPERIMENT SIMULATION90
Реґеда М. С., Галій-Луцька В. В. ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОРВІТИНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ ЩОДО КОРЕКЦІЇ ВІДХИЛЕНЬ ПАРАМЕТРІВ ПРООКСИДАНТНО- АНТИОКСИДАНТНИХ СИСТЕМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОМУ СТРЕСІ94	Regeda M. S., Galiy-Lutska V. V. DETERMINATION OF THE EFFECTIVENESS OF CORVITIN AND THIOTRIAZOLINE REGARDING THE CORRECTION OF DEVIATIONS IN THE PARAMETERS OF PROOXIDANT- ANTIOXIDANT SYSTEMS IN EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS AND IMMOBILIZATION STRESS94
Тірон О. І. ВПЛИВ СЕМИДЕННОГО ВВЕДЕННЯ 0,9 % ФІЗІОЛОГІЧНОГО РОЗЧИНУ NaCl НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ 107	Tiron O. I. THE INFLUENCE OF NaCl 0.9% PHYSIOLOGICAL SOLUTION SEVEN- DAY ADMINISTRATION ON RATS' THYROID GLAND MORPHOLOGICAL STATE 107
Шнайдер С. А., Савицький І. В. ГОРМОНАЛЬНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ ПРИ ГІПО- ТА ГІПЕРФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ 116	Shnaider S. A., Savitsky I. V. HORMONAL SUPPORT OF CHRONIC STRESS WITH THYROID GLAND HYPO- AND HYPERFUNCTION 116

Насібулін Б. А., Бадюк Н. С.
 Гоженко О. А., Сірман В. М.
 Дегтяр Ю. М., Гоженко А. І.
**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МОРФО-
 ЛОГІЧНИХ ЗМІН НИРОК ПРИ
 ФЕНІЛГІДРАЗИНОВОМУ УРАЖЕННІ
 ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РОЗЧИНУ NaCl
 ТА РОЗЧИНУ NaHCO₃.126**

Nasibulin B. A., Badiuk N. S.
 Gozhenko O. A., Sirman V. M.
 Digtyar N. M., Gozhenko A. I.
**COMPARATIVE ASSESSMENT OF
 MORPHOLOGICAL CHANGES OF
 KIDNEYS IN PHENYLHYDRAZINE
 INJURY USING NaCl SOLUTION AND
 NaHCO₃ SOLUTION126**

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

REVIEWS

Бабієнко В. В., Мокієнко А. В.
**МАГНІЙ У ПИТНІЙ І МІНЕРАЛЬНІЙ
 ВОДІ132**

Babienko V. V., Mokiienko A. V.
**MAGNESIUM IN DRINKING AND
 MINERAL WATER132**

Нікітін О. Д., Головко С. В.
 Резніков Г. Д., Слободянюк Є. М.
 Грицай В. С.
**УЧАСНИЙ ВИБІР ЛІКУВАННЯ
 СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ
141**

Nikitin O. D., Golovko S. V.
 Reznikov G. D., Slobodanyuk E. M.
 Hrytsai V. S.
**MODERN TECHNOLOGIES AND
 TREAMNET OF URINARY STONE
 DISEASE141**

Ганган Ю. С., Асєєва Ю. О.
**ФАБІНГ ЯК МУЛЬТИДИСЦИПЛІ-
 НАРНА ПРОБЛЕМА СУЧАСНОГО
 СУСПІЛЬСТВА146**

Hanhan Yuliia, Asieieva Yuliia
**PHUBBING AS A
 MULTIDISCIPLINARY PROBLEM OF
 MODERN SOCIETY146**

Щедров А. О., Страховецький В. С.
 Сторчак Г. В., Козуб Т. О.
**ГІСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПІЯ ПРИ
 АНОМАЛІЯХ РОЗВИТКУ МАТКИ -
 ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА У
 ПАЦІЄНТОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ
 ВАГІТНОСТІ 152**

Shchedrov A. O., Strahovetsky V. S.
 Storchak G. V. Kozub T. O.
**HYSTERORESECTOSCOPY FOR
 ANOMALIES OF UTERUS
 DEVELOPMENT - PRE-
 PREGNAVIDARY PREPARATION IN
 PATIENTS WITH PREGNANCY 152**

Головко С. В., Клименко Я. М.
 Самчук П. О.
**РОЛЬ ВІДЕОУРОДИНАМІЧНОГО
 ДОСЛІДЖЕННЯ У ВИЗНАЧЕННІ
 ПРИЧИН СИМПТОМІВ НИЖНІХ
 СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ165**

Golovko S. V., Klymenko Y. M.
 Samchuk P. O.
**THE ROLE OF VIDEOURODYNAMIC
 STUDY IN DETERMINING THE
 CAUSES OF LOWER URINARY TRACT
 SYMPTOMS165**

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

HISTORY OF MEDICINE

Панасенко Наталія
**НАУКОВА БІБЛІОТЕКА ОДЕСЬКОГО
 НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО
 УНІВЕРСИТЕТУ: ПОЧАТОК 169**

Panasenko Natalia
**SCIENTIFIC LIBRARY OF THE
 ODESSA NATIONAL MEDICAL
 UNIVERSITY: THE BEGINNING 169**

МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД У ВЕДЕННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПРОФЕСІЙНОЮ ТА ПРОФЕСІЙНО ОБУМОВЛЕНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В УМОВАХ ВОЄННОГО ЧАСУ»

.....174

MATERIALS OF THE SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "INTRADISCIPLINARY APPROACH IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH OCCUPATIONAL AND OCCUPATIONALLY RELATED PATHOLOGY IN WARTIME CONDITIONS"

.....174

ІНФОРМАЦІЯ

.....199

INFORMATION

.....199