

---

**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

**№ 3 (104)**  
(липень - вересень)

---

Одеса 2024

---

## 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, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, І. 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. Ніколич (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), К. О. Талалаєв (Одеса)*

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту  
м. Одеса, вул. Канатна, 92  
e-mail [nymba.od@gmail.com](mailto:nymba.od@gmail.com)  
Наш сайт - [www.medtrans.com.ua](http://www.medtrans.com.ua)

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 24.09.2024 р.. Підписано до друку 28.09.2024 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

---

**MINISTRY OF HEALTH CARE OF UKRAINE**

---

State enterprise Ukrainian Research Institute  
for Medicine of Transport

***JOURNAL OF MARINE MEDICINE***

Scientific and practical journal  
It is published 4 times a year

Founded in 1997. The magazine is a professional publication of the main results of thesis's and works in the field of medical sciences

(Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 886 (Appendix 4)  
dated July 2, 2020)

Certificate of state registration of printed mass media series KV No. 18428-7228PR

**No. 2 (103)**  
**(April - June)**

---

Odessa 2024

---

## EDITORIAL BOARD

**Chief editor A. I. Gozhenko**

*O. M. Ignatiev (deputy editor-in-chief), N. A. Matsegora (responsible secretary), N. S. Badiuk, E. P. Belobrov, R. S. Vastyanov, V. S. Hoydyk, M. I. Golubyatnikov, A. A. Gudyma, G. S. Manasova, V. V. Ogorenko, T. P. Oparina, I. V. Savitsky, S. M. Pasichnyk, E. M. Psiadlo, N. D. Filipets, V. V. Shukhtin*

## EDITORIAL COUNCIL

*H. S. Bozov (Bulgaria), I. V. Denysenko (IMHA), V. A. Zhukov (Poland), S. Idnani (India), A. G. Kyrychenko (Dnipro), M. O. Korzh (Kharkiv), I. F. Kostyuk (Kharkiv), M. M. Korda (Ternopil), N. Nikolic (Croatia), M. G. Prodanchuk (Kyiv), M.S. Regeda (Lviv), A. M. Serdyuk (Kyiv), K. O. Talalaev (Odeca)*

---

Address of the editorial office

---

Address of the editorial office  
65039, SE UkrNDI for medicine of transport  
Odessa, str. Kanatna, 92  
e-mail [nymba.od@gmail.com](mailto:nymba.od@gmail.com)  
Our website - [www.medtrans.com.ua](http://www.medtrans.com.ua); [herald.org.ua](http://herald.org.ua)

---

Editor N. I. Yefremenko

Submitted for typing on 09/24/2024. Signed for printing on 09/28/2024. Format 70×108/164  
Offset paper No. 2. Offset printing. Terms and conditions - print sheet. .  
Deputy No. 2/9/15 Circulation 100 approx.

УДК 616 - 001 : 355 ] -054.5 - 036/2 (477) "2022  
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889092>

С.О. Гур'єв<sup>1</sup>, Р.В. Деркач<sup>2</sup>

## КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ЦИВІЛЬНИХ ПОСТРАЖДАЛИХ З ТРАВМАТИЧНИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ В РЕЗУЛЬТАТІ СУЧАСНИХ БОЙОВИХ ДІЙ

<sup>1</sup>ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», м. Київ, Україна;

<sup>2</sup>ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

### Authors' Information

Guryev Serhiy Omelyanovych: ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8332-2915>

Derkach Roman Volodimirovich: <https://0000-0003-0908-4572>

**Summary.** Guriev S. O.<sup>1</sup>, Derkach R. V.<sup>2</sup> **CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STRUCTURE OF CIVILIAN VICTIMS WITH TRAUMATIC INJURIES AS A RESULT OF MODERN COMBAT ACTIONS.** -<sup>1</sup>SE "Ukrainian scientific and practical center of emergency medical aid and disaster medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <sup>2</sup> State University "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: [gurevsergey1959@gmail.com](mailto:gurevsergey1959@gmail.com). After the start of the war, the number of child casualties, both male and female, increased sharply. A similar trend was observed among young patients, where the number of victims with traumatic injuries increased as well. The opposite was the trend among victims of both sexes, with an average age of 30-60 years old. If among men there was a decrease in injuries to civilian victims due to their mobilization in the ranks of the Armed Forces, then among women the decrease was explained by external migration. Among the elderly and senile, there was an increase in the incidence of traumatic injuries after a full-scale invasion, and while there was a small increase among males, the rate was significantly higher among females.

**Key words:** victim, traumatic injury, combat operation

**Реферат.** Гур'єв С. О., Деркач Р. В. **КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ЦИВІЛЬНИХ ПОСТРАЖДАЛИХ З ТРАВМАТИЧНИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ В РЕЗУЛЬТАТІ СУЧАСНИХ БОЙОВИХ ДІЙ.** Аналіз надання медичної допомоги цивільним пацієнтам з пораненнями в результаті сучасних бойових дій вказав на існування проблем у формуванні медичної системи надання травматологічної допомоги цієї групі населення не тільки в Україні, а і в розвинутих країнах, включаючи США та Європу. Ми проаналізували травматичні ушкодження кісток скелета у 337 цивільних пацієнтів, що отримали пошкодження від сучасних бойових дій в Україні та лікувались у закладах охорони здоров'я прифронтової зони у період 2014 -2023 р.р. Проведене дослідження вказує на зміну у клініко - епідеміологічній структурі постраждалих з травматичними пошкодженнями від повномасштабної агресії у порівнянні з контртерористичною операцією, що проводилась в Україні до 2022 року. Після початку війни різко зросла кількість постраждалих дитячого віку як чоловічої так і жіночої статі. Подібна тенденція спостерігалась і серед пацієнтів молодого віку, де кількість постраждалих з травматичними ушкодженнями зросла як серед чоловіків так і серед жінок.

Зворотною була тенденція серед постраждалих обох статей середнього віку - 30 - 60 років. Якщо серед чоловіків спостерігалось зменшення травмування цивільних постраждалих через їх мобілізацію у лави ЗСУ, то серед жінок зменшення пояснювалось зовнішньою міграцією. Серед осіб похилого та старечого віку виявлено збільшення випадків травматичних пошкоджень після повномасштабного вторгнення, і якщо серед осіб чоловічої статі спостерігався невеликий ріст, то серед осіб жіночої статі цей показник був значно вищим.

**Ключові слова:** постраждалі, травматичні пошкодження, бойові дії.

**Вступ.** Російське вторгнення в Україну в лютому 2022 року призвело до великої кількості втрат серед військових і цивільних осіб із значними відмінностями між джерелами. Нещодавно опубліковані звіти про оцінки уряду США свідчать про те, що від 189500 до 223000 російських солдатів було вбито (від 35000 до 43000) або поранено; еквівалентні цифри втрат України становлять від 124500 до 131000 солдатів убитими або пораненими. Станом на 3 квітня 2023 року Комісія ООН з прав людини зафіксувала 22607 жертв серед цивільного населення з моменту вторгнення з 8451 убитим і 14156 пораненими [1].

Оглядовий аналіз поранень, отриманих цивільними постраждалими у попередніх конфліктах, показав, що моделі поранень в Іраку та Афганістані відрізнялися від тих, що спостерігалися під час війни в Україні. Цю різницю можна пояснити переважно нетрадиційним характером способу ведення війни в останніх боях у Афганістані, включаючи надмірну залежність противника від непрямих атак із засідок і вибухових пристроїв [7]. Порівняння розподілу поранень під час глобальної війни з тероризмом і під час конфліктів в Україні показало, що травми кінцівок становлять більший відсоток усіх бойових травм у цивільних постраждалих.

Найчастіше пошкодження кісток, як компонента поліструктурного пошкодження зустрічається при пошкодженні стопи – 53,33%, на другому місці травми гомілки – 27,27%, на третьому, кисті – 27,15%, на четвертому – травмпередпліччя-21,12%, на п'ятому та шостому місцях знаходиться пошкодження стегна та плеча – 11,18% та 8,19% відповідно. В цілому найбільш часто переломи кісток у постраждалих внаслідок бойових дій зустрічаються в дистальних відділах кінцівок, при чому питома вага зменшується від дистального до проксимального кінця [4].

Аналіз медичної допомоги цивільним пацієнтам з пораненнями в результаті сучасних бойових дій вказав на існування проблем у формуванні медичної системи у наданні травматологічної допомогитаким пацієнтам не тільки в Україні, а і в розвинутих країнах, включаючи США та Європу. Досвід медичної допомоги пацієнтам з пораненнями в результаті воєнних дій в Україні лише на початку свого існування. Саме тому, опираючись на вищенаведене, нами було заплановано дане наукове дослідження.

**Мета.** Вивчити клініко - епідеміологічну характеристику цивільних постраждалих з травматичними пошкодженнями під час сучасних бойових дій.

**Матеріали і методи.** Ми проаналізували травматичні ушкодження кісток скелета у 337 цивільних пацієнтів, що отримали пошкодження під час сучасних бойових дій в Україні та лікувались у закладах охорони здоров'я прифронтової зони у період 2014-2023 р.р. Загальний масив дослідження був поділений на дві групи. До першої групи віднесені 168 постраждалих з травматичними ушкодженнями, які отримані в результаті сучасних бойових дій, що проведені у період 2014-2021 р.р. під час АТО/ООС. До другої групи віднесено 169 постраждалих з травматичними ушкодженнями, які отримані в результаті сучасних бойових дій, що проведені у період 2022-2024 р.р. під час повномасштабного вторгнення росії в Україну. Статистична обробка проводилась за допомогою непараметричної методології. Враховуючи чисельність ознак, що аналізуються та необхідність забезпечення одноманітності результативних показників для здійснення коректного порівняльного аналізу, нами було обрано методику обрахування та оцінки коефіцієнту поліхоричного показника зв'язку, що запропонована К. Пірсоном.

**Результати.** Аналіз проблеми травматичних пошкоджень у постраждалих від

сучасних бойових дій, згідно вимог доказової медицини, неможливий без вивчення клініко-епідеміологічної та клініко-нозологічної характеристики явища. Визначаючи деякі характеристики клініко-епідеміологічної структури у постраждалих з пошкодженнями скелета, що отримані у результаті бойових дій, таких як вік, статеві ознаки, обставини виникнення травми, ми маємо змогу чітко і науково обґрунтовано говорити про їх вплив на результати лікування. Клініко-епідеміологічні дослідження, відповідно до рекомендації ВООЗ, є підґрунтям для створення та формування ефективних стандартів надання медичної допомоги, що є необхідним для оптимізації лікувально-діагностичного процесу. Ці дослідження мають особливе значення у постраждалих з травматичними пошкодженнями в результаті бойових дій, так як даний контингент постраждалих відзначається поліваріантністю нозологічних характеристик пошкоджень та потребою в великих витратах для надання медичної допомоги. У нашому дослідженні ми використали градацію віку у пацієнтів масиву дослідження за системою ВООЗ, що є сучасним та прийнято у епідеміологічних дослідженнях, що виконуються у світі.

Результати аналізу наведені у Таблиці 1.

Таблиця 1

**Розподіл постраждалих за ознакою віку в статевих групах**

Вікова група	Чоловіки, n = 223					Жінки, n = 114					Загальний масив, n = 337		
	I n	I %	II n	II %	R	I n	I %	II n	II %	R	n	%	R
До 15	2	1,7	15	14,4	5	3	6,1	9	14,1	4	29	8,6	5
16-30	11	9,2	17	16,3	4	6	12,2	11	17,2	3	45	13,3	4
31-45	33	27,7	20	19,2	2	14	28,6	14	21,9	2	81	24,0	1
46-60	38	31,9	18	17,3	3	16	32,6	6	9,4	6	78	23,1	2
61-75	25	21,0	27	26,0	1	8	16,3	15	23,4	1	76	22,6	3
76-90	9	7,6	7	6,7	6	2	4,1	7	10,9	5	25	7,4	6
Більше 91	1	0,8	-	-	-	-	--	2	3,1	7	3	0,9	7
Всього	119	100,0	104	100,0	-	49	100,0	64	100,0	-	337	100,0	-

*Примітки:*

I n – Абсолютна кількість постраждалих у I групі

I % – Відносна кількість постраждалих у I групі

II n – Абсолютна кількість постраждалих у II групі

II % – Відносна кількість постраждалих у II групі

Аналіз даних Таблиці 1 свідчить, що клініко - епідеміологічна структура постраждалих з травматичними пошкодженнями від сучасних бойових дій є показником, який постійно змінюється в залежності від умов ведення воєнних дій. Так, серед постраждалих у загальному масиві перше місце займали пацієнти вікової категорії 31 - 45 років. У загальному масиві ці постраждалі займали перше рангове місце. Однак у групах дослідження було виявлено переважання осіб чоловічої статі у період до повномасштабного вторгнення. При порівнянні масиву осіб жіночої статі було виявлено їх переважання також у період АТО/ООС. На другому ранговому місці у загальному масиві у 23,1% випадків реєструвались пацієнти вікової категорії 46 - 60 років. Серед чоловіків цієї вікової групи виявлено переважання травмування у період АТО/ООС. Ще більшою була різниця між дослідними групами серед осіб жіночої статі. Якщо у I групі жінок вікової категорії 46-60 років було 32,6%, то у другій групі 9,4%, тобто в 3,5 рази рідше. Особи чоловічої статі цієї

вікової категорії займали третє рангове місце, а у групі жінок - шосте.

Постраждали вікової категорії 61 - 75 років у загальному масиві займали третє рангове місце. У групах спостереження пацієнти обох статей цієї вікової категорії займали перше рангове місце. У другій групі визначалось переважання осіб чоловічої статі цієї вікової категорії у 1,2 рази. Переважання осіб жіночої статі у цій групі виявилось ще більшим - в 1,4 рази. На четвертому ранговому місці у загальному масиві постраждали вікової категорії 16 - 30 років. У загальному масиві пацієнти цієї вікової категорії спостерігались у 13,3% випадків. Серед постраждалих чоловічої статі було виявлено переважання у другій групі в 1,8 разів, що розмістило їх на четвертому ранговому місці. Аналіз масиву осіб жіночої статі вікової категорії 16 - 30 років вказав на схожу тенденцію, коли у другій групі відмічалось переважання постраждалих цієї вікової категорії. Так, якщо у першій групі осіб жіночої статі вікової категорії 16 - 30 було 12,2%, то у другій групі уже 17,2%, що у 1,4 рази більше. Ранговий розподіл серед осіб чоловічої статі мав четверте місце, а у осіб жіночої статі – третє місце.

Досить цікавим виявився розподіл осіб вікової категорії до 15 років. У загальному масиві постраждали дитячого віку були виявлені у 8,6% випадків. Серед осіб чоловічої статі у першій групі такі постраждали були виявлені у 1,7% випадків. У другій групі пацієнти цієї вікової групи чоловічої статі виявлялись у 14,4% випадків. Це вказує на те, що у другій групі значно (у 8,5 разів), збільшилась кількість постраждалих з травматичними пошкодженнями дитячого віку чоловічої статі. Діти жіночої статі також переважали у другій групі, однак тут їх було у 2,3 рази більше.

Особи старечого віку у загальному масиві були виявлені у 7,4% випадків. Ранговий розподіл загального масиву визначив для них шосте рангове місце. Варто зауважити, що розподіл вікової категорії 76 - 90 років у статевих групах відрізнявся. Так, серед осіб чоловічої статі у групах спостереження відмічався приблизний паритет - 7,6% у першій групі та 6,7% у другій групі. Серед осіб жіночої статі тенденція була дещо іншою. У першій групі таких пацієнтів було 4,1%, а у другій уже 10,9%. Мало місце зростання у 2,6 разів кількості осіб жіночої статі старечого віку під час повномасштабного вторгнення. Найрідше у загальному масиві спостерігались пацієнти вікової категорії більше 91 років. Саме ці пацієнти займали останнє рангове місце у розподілі.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Ми дослідили вплив ознаки «чоловіча стать» на розподіл масиву дослідження у вікових групах. Показник взаємного сполучення  $\phi^2$  0,5377, поліхоричний показник зв'язку  $C$  0,5913, критерій вірогідності Пірсона  $\chi^2$  119,9. Вказані показники свідчать, що вказані між ознакою чоловіча стать та вік існує прямий, позитивний сильний зв'язок, а вказані положення знаходиться у межах поля вірогідності ( $\chi^2$  119,9  $\geq \chi^2_{st}$  22,458) ( $p \leq 0,001$ ).

Вплив ознаки «жіноча стать» на розподіл масиву дослідження у вікових групах. Показник взаємного сполучення  $\phi^2$  0,1202, поліхоричний показник зв'язку  $C$  0,3275, критерій вірогідності Пірсона  $\chi^2$  13,78. Вказані показники свідчать, щоміж ознакою жіноча стать та вік існує прямий, позитивний виражений зв'язок, а розраховані положення знаходиться у межах поля вірогідності ( $\chi^2$  13,78  $\geq \chi^2_{st}$  12,592) ( $p \leq 0,05$ ).

**Обговорення.** Сучасні дані локальних напружених військових конфліктів останніх десятиріч в загальному підтверджують дані глобальних воєн у структурі поранень. Використання мінно-вибухових засобів та вогнепальної зброї призводить до переважання пошкоджень опорно-рухового апарату у структурі бойових санітарних втрат. Як вказує Лось Д.В. та спів. (2022) поранення кінцівок у структурі бойових втрат становить 68-75% і має тенденцію до збільшення. Автори відмічають, що дана категорія пацієнтів має найбільший потенціал відновлення і швидкого повернення в стрій [2]. Bektaş Y. E. et al. (2020) повідомляють, що основною тенденцією останнього часу у сучасних бойових конфліктах є різке збільшення тяжкості скелетної травми. Це пов'язано зі збільшенням об'єму пошкоджень м'яких тканин і особливо з різким збільшенням множинної та комбінованої травми у поранених [4].

Аналізуючи травматологічну допомогу цивільному населенню багато авторів визнають неточність епідеміологічних даних. Епідеміологія травми та індивідуальна

практика хірурга в травматологічних центрах рівня I також відрізняються від травми на полі бою. Швидкісні проникаючі поранення разом із вибуховими/осколковими пораненнями більш поширені під час військових дій. Довший час евакуації з місця травмування цивільних постраждалих змушує хірургів надавати спеціалізовану допомогу, що є незвичайною проблемою поблизу не повністю укомплектованих для надання екстреної медичної допомоги пораненим цивільним особам у травматологічних центрів рівня I [8].

Belmont P. J Jr.etal. (2013) опублікували повідомлення щодо ідентифікації всіх пацієнтів, які отримали травми опорно-рухового апарату в період 2005–2009 років під час воєнних дій у Іраку. У відсотковому відношенні до населення в Іракові серед цивільних пацієнтів 81% були дорослими і 19% були педіатричними і у відсотках за механізмом 60% були вибуховими і 40% були балістичними. Для всіх осіб визначено демографічну інформацію, механізм ушкодження та характер ран. Дані про розгортання для всіх військовослужбовців були отримані через Центр даних особового складу оборони, а також оцінено частоту ортопедичних травм і поранень. Були проведені попарні порівняння, щоб виявити статистично значущі відмінності в захворюваності та значущі асоціації між механізмом травми та моделями травм/поранень. Реєстр містив дані про 6092 особи з 17177 пораненнями опорно-рухового апарату (77 %). Частота втрат через поранення опорно - рухового апарату в бойових діях становила 3,06 на 1000 особового складу на рік, при цьому переломи траплялися у 3,41 на 1000, найчастіше (4,04 на 1000) зустрічалися поранення м'яких тканин. 6% усіх бойових поранень потребували ампутацій. Більшість травм опорно - рухового апарату були спричинені вибуховою речовиною (  $P < 0,001$ ), як і майже всі травматичні ампутації [10]. D'Souza E. W.et al. (2022) повідомляють, що серед цивільних поранених у 55,3% випадків визначалась поранення нижніх кінцівок і у 34,3% -- пошкодження верхньої кінцівки. Наведені дані справедливі лише для дорослого постраждалого населення. Серед педіатричних пацієнтів пошкодження нижніх кінцівок спостерігалось у 41,0%, а верхніх кінцівок – у 25,7% випадків. Дорослі постраждали від вибуху отримали значно більше травм голови (26,5%), живота (43,6%), верхніх (42,9%) і нижніх кінцівок (51,1%) порівняно з дорослими, що отримали балістичну травму. Дорослі цивільні особи, поранені в результаті балістичного обстрілу, отримали значно більше травм грудної клітки порівняно з вибухом (28,0%). Діти, поранені вибухом, зазнали значно більшої травми верхніх (33,6%) і нижніх (54,1%) кінцівок порівняно з балістичними пораненнями [7].

Цікаві дані у своєму дослідженні опублікував Peleg K. et al. (2004). Автори проаналізували досвід надання медичної допомоги цивільним пораненим у Ізраїлі під час терористичних атак 2000 - 2002 років. Дослідження опиралось на 1155 поранень, пов'язаних із тероризмом. 54% поранень з'явилися наслідком вибуха, 36% - вогнепальними пораненнями, 10% - іншими способами. Автори зосередились на 2 великих підгрупах пацієнтів: 1033 пацієнтів отримали поранення внаслідок вибуху, пов'язаного з тероризмом або військових дій.

У нашому дослідженні ми отримали подібні дані. Постраждалих від сучасних бойових дій чоловічої статі було 66,2%. Під час контртерористичних дій у 2014-2022 р.р. рівень постраждалих осіб чоловічої статі становив 53,3%, а під час воєнних дій – 46,6%. Більше половини (53%) пацієнтів були у віці від 15 до 29 років. Пацієнти з вогнепальними пораненнями страждали більшою часткою відкритих ран (63% проти 53%) і переломів (42% проти 31%). Поранення кількох ділянок тіла в одного пацієнта виникло у 62% постраждалих від вибуху проти 47% у пацієнтів з вогнепальними кульовими пошкодженнями. Пацієнти з кульовими пораненнями отримали вдвічі більше травм середньої тяжкості, ніж жертви вибуху. Жертви вибуху мають більшу частку незначних травм, з одного боку, і критичних до смертельних травм, з іншого. Тривалість лікування приблизно 20% постраждалих склала більше 2 тижнів. Більша частина постраждалих від вогнепальної зброї померла протягом першої доби (97% проти 58%) [9].

**Висновки.** Проведене дослідження вказує на зміну у клініко-епідеміологічній структурі постраждалих з травматичними пошкодженнями від повномасштабної агресії у порівнянні з контртерористичною операцією, що проводилась в Україні до 2022 року. Після початку війни різко зросла кількість постраждалих дитячого віку, як чоловічої так і жіночої

статі. Подібна тенденція спостерігалась і серед пацієнтів молодого віку, де кількість постраждалих з травматичними ушкодженнями зростає як серед чоловіків так і серед жінок.

Зворотню була тенденція серед постраждалих обох статей у віковій групі 30 - 60 років. Тут, як серед чоловіків, так і серед жінок, спостерігалось значне зменшення рівня постраждалих з травматичними пошкодженнями. Причини цього падіння на нашу думку є різними. Якщо серед чоловіків спостерігалось зменшення травмування цивільних постраждалих через їх мобілізацію у лави ЗСУ, то серед жінок зменшення пояснювалось зовнішньою міграцією.

Серед осіб похилого та старечого віку виявлено збільшення випадків травматичних пошкоджень після повномасштабного вторгнення і, якщо серед осіб чоловічої статі спостерігався невеликий ріст, то серед осіб жіночої статі цей показник був значно вищим.

### Література/References:

1. Лисун Д.М. Пошкодження кінцівок внаслідок сучасних бойових дій: клініко-епідеміологічний аналіз. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21 «Травматологія та ортопедія». Київ, 2019. 156 с. [Lysun D. M. *Poshkodzhennia kintsivok v naslidok suchasnykh boiovykh dii: kliniko-epidemiologichnyi analiz. Dysertatsiia na zdobuttia naukovooho stupenia kandydata medychnykh nauk za spetsialnistiu 14.01.21 «Travmatolohiia ta ortopediia».* Kyiv, 2019. 156 c.]

2. Лось Д.В., Бур'янов О.А., Ярмолюк Ю.О. Малоінвазивні хірургічні технології в системі лікування постраждалих з бойовою травмою суглобів // Матеріали XVI З'їзду військових хірургів та анестезіологів України «Досягнення воєнно-польової хірургії та анестезіології в умовах бойових дій» 20–21 жовтня 2022.- С.53-55. [Los D. V., Burianov O. A., Yarmoliuk Yu. O. *Maloinvazyvni khirurhichni tekhnolohii v systemi likuvannia postrazhdalykh z boiovoiu travmoiu suhlobiv // Materialy XVI Zizdu viiskovykh khirurhiv ta anesteziolohiv Ukrainy «Dosiahnennia voienno-polovo ikhirurhii ta anesteziolohii v umovakh boiovykh dii» 20–21 zhovtnia 2022.- S. 53 - 55]*

3. Офіс Комісії ООН з прав людини. Оперативна реакція УВКБ ООН, оновлення доставки; 2023 рік. [Ofis Komisii OON z prav liudyny. *Operatyvna reaktsiia UVKB OON, onovlennia dostavky; 2023* ]

4. Bektaş YE, Özmanevra R, Polat B, Kabay M, Demirkıran ND. Orthopedictreatment, complications, andcost: onalysisof 67 soldiersinjured in a three-month period. J Dis Relat Surg. 2020;31(1):102-8. doi: 10.5606/ehc.2020.71808. PMID: 32160502; PMCID: PMC7489120.

5. Belmont PJ, Owens BD, Schoenfeld AJ. Musculoskeletal Injuries in Iraq and Afghanistan: Epidemiology and Outcomes Following a Decade of War. J Am AcadOrthop Surg. 2016 Jun;24(6):341-8. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00123. PMID: 27115793.

6. Connolly M, Ibrahim ZR, Johnson ON, 3rd. Changing paradigms in lower extremity reconstruction in war-related injuries. Mil Med Res. 2016 Mar31;3:9. doi: 10.1186/s40779-016-0080-7. PMID: 27042328; PMCID: PMC4818384.

7. D'Souza EW, MacGregor AJ, Dougherty AL, Olson AS, Champion HR, Galarneau MR. Combat injury profiles among U.S. military personnel who survived serious wounds in Iraq and Afghanistan: A latent class analysis. PLoS One. 2022 Apr 6;17(4):e0266588. doi: 10.1371

8. Janak J, Stockinger Z, Mazuchowski E, Kotwal R, Sosnov J, Montgomery H, Butler F, Shackelford S, Gurney J, Spott M, Finelli L, Smith DJ. Military Preventable Death Conceptual Framework: A Systematic Approach for Reducing Battlefield Mortality. Mil Med. 2018 Sep 1;183 (suppl\_2):15-23. doi: 10.1093/milmed/usy149. PMID: 30189080.

9. Peleg K, Aharonson-Daniel L, Stein M, Michaelson M, Kluger Y, Simon D, Noji EK; Israeli Trauma Group (ITG). Gunshot and explosion injuries: characteristics, outcomes, and implications for care on terror – related injuries in Israel. Ann Surg. 2004 Mar;239(3):311-8. doi:10.1097/01.sla.0000114012.84732.be. PMID: 15075646; PMCID: PMC1356227

10. Stern CA, Stockinger ZT, Todd WE, Gurney JM. An Analysis on Orthopedic Surgical Procedures Performed During U.S. Combat Operations from 2002 to2016. MilMed. 2019 Dec 1;184(11-12):813-819. doi: 10.1093/milmed/usz093. PMID: 31132109.

**Внесок авторів/ authors' contribution:** Концептуалізація (Гур'єв С.О.), методологія (Гур'єв С.О.), формальний аналіз (Деркач Р.В.), керування даних (Деркач Р.В.), формування висновків (Деркач Р.В.), написання статті (Деркач Р.В.). 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.** Матеріали дослідження розглянуто і схвалено локальним комітетом із біоетики при ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», (протокол №3 від 02.04.2024). Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду пацієнтів.

**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 /Conflict of Interest.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 07.07.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.17-055.2-053.85:618.174/.175:616.98:578.834.11

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889113>

*Дінь Тхі Суан Ні, О. М. Носенко*

## СЕКСУАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК АКТИВНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПОМІРНИЙ АБО ТЯЖКИЙ COVID-19, ЩО УСКЛАДНИВСЯ АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ

Одеський національний медичний університет

### Authors' Information

Дінь Тхі Суан Ні ORCID: 0000-0001-7317-2442

Носенко Олена Миколаївна ORCID: 0000-0002-7089-2476

**Summary.** Din Tkhi Suan Ni, Nosenko O. M. **SEXUAL HEALTH OF WOMEN OF ACTIVE REPRODUCTIVE AGE WHO HAVE HAD MODERATE OR SEVERE COVID-19 COMPLICATED BY ABNORMAL UTERINE BLEEDING.** – *The Odessa National Medical University; e-mail: [nosenko.olena@gmail.com](mailto:nosenko.olena@gmail.com).* The purpose of the study is to determine the characteristics of the sexual health of women of reproductive age with abnormal uterine bleeding that occurred after experiencing moderate or severe COVID-19. **Material and methods.** From 2020 to 2023, 177 residents of Odessa and the Odessa region of reproductive age group C were under observation, who consulted a doctor about menstrual health disorders that occurred no later than 3 months later. after experiencing moderate or severe COVID-19, and 32 gynecologically and somatically healthy women of the control group K who did not suffer from COVID-19. The Female Sexual Function Index (FSFI) questionnaire was used to assess female sexual function. **Results.** The average weekly frequency of sexual contacts increased significantly after the transfer of COVID-19 ( $2.60 \pm 0.08$ ) vs. ( $3.34 \pm 0.12$ ),  $p < 0.01$ ). Before the pandemic, 31.07% of the participants who got sick with COVID-19 intended to get pregnant, but after the infection, the number of those who wished decreased to 7.91% (OR 2.0287 [1.0476-3.9284],  $p < 0.04$ ; OR 0.1104 [0.0455-0.2680],  $p < 0.01$ ), and their use of contraception increased from 44.07% of people to 67.23% (OR<sub>dynamics</sub> 0.3840 [0.2493-0.5915],  $p < 0.01$ ; OR<sub>control</sub> 2.9987 [1.3854-6.4904],  $p < 0.01$ ). Group C patients had a statistically significantly better overall total FSFI before COVID-19 compared to that after the infection - ( $20.78 \pm 0.18$ ) vs. ( $18.49 \pm 0.18$ ) points,  $p < 0.01$ . Differences in the domains of lubrication ( $2.51 \pm 0.02$ ) vs. ( $2.55 \pm 0.02$ ) points,  $p > 0.05$ ) and pain ( $4.75 \pm 0.04$ ) vs. ( $4.63 \pm 0.04$ ) points,  $p > 0.05$ ) between time periods were not statistically significant. The domain score for sexual desire was the only parameter that became significantly higher after COVID-19 than before it - ( $3.51 \pm 0.03$ ) vs. ( $3.82 \pm 0.03$ ) points,  $p < 0.01$ . Other domain scores for arousal, orgasm, and pleasure were significantly higher before COVID-19 compared to time after illness (respectively, ( $3.43 \pm 0.03$ ) vs. ( $3.12 \pm 0.03$ ) points,  $p < 0.01$ ; ( $3.54 \pm 0.03$ ) vs. ( $2.22 \pm 0.03$ ) points,  $p < 0.01$ ; ( $3.04 \pm 0.03$ ) vs. ( $2.15 \pm 0.03$ ) points,  $p < 0.01$ ). **Conclusions.** Moderate and severe COVID-19 can lead not only to menstrual health disorders, but also to sexual dysfunction, which is characterized by an increase in the frequency of sexual contacts and the use of contraception against the background of a statistically significant overall decrease in FSFI due to a decrease in indicators of the domains of arousal, frequency and/or the intensity of the experience of orgasm, sexual satisfaction, desire to get pregnant.

**Key words:** COVID-19, moderate and severe course, reproductive age, abnormal uterine bleeding, sexual dysfunction, female sexual interest and arousal disorder, genital-pelvic penetration disorder, female orgasm disorders.

**Реферат.** Дінь Тхі Суан Ні, Носенко О. М. **СЕКСУАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК АКТИВНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПОМІРНИЙ АБО ТЯЖКИЙ COVID-19, ЩО УСКЛАДНИВСЯ АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ.** **Мета дослідження** – визначити особливості сексуального здоров'я жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами, які виникли після перенесеного помірнього або тяжкого COVID-19. **Матеріал та методи.** Під наглядом з 2020 по 2023 роки знаходилося 177 мешканок Одеси та Одеської області репродуктивного віку групи С, які звернулися до лікаря з приводу розладів менструального здоров'я, які виникли не пізніше, ніж через 3 міс. після перенесеного помірнього або тяжкого COVID-19, і 32 гінекологічно і соматично здорових жінки контрольної групи К, які не хворіли на COVID-19. Для оцінки жіночої статевої функції використовували опитувальник для визначення індексу жіночої статевої функції (FSFI). **Результати.** Середня тижнева частота статевих контактів значно зросла після перенесеного COVID-19 ( $(2,60\pm 0,08)$  проти  $(3,34\pm 0,12)$ ,  $p<0,01$ ). До пандемії 31,07 % учасниць, які перехворіли на COVID-19, мали намір завагітніти, однак після перенесеної інфекції кількість бажаючих зменшилася до 7,91 % осіб (СШ<sub>динаміка</sub> 2,0287 [1,0476-3,9284],  $p<0,04$ ; СШ<sub>контроль</sub> 0,1104 [0,0455-0,2680],  $p<0,01$ ), а використання ними контрацепції підвищилося з 44,07 % до 67,23 % (СШ<sub>д</sub> 0,3840 [0,2493-0,5915],  $p<0,01$ ; СШ<sub>к</sub> 2,9987 [1,3854-6,4904],  $p<0,01$ ). Пацієнтки групи С мали статистично значимо кращий загальний сумарний FSFI до COVID-19 порівняно з таким після перенесеної інфекції –  $(20,78\pm 0,18)$  проти  $(18,49\pm 0,18)$  бала,  $p<0,01$ . Відмінності в доменах змашення ( $(2,51\pm 0,02)$  проти  $(2,55\pm 0,02)$  бала,  $p>0,05$ ) та болю ( $(4,75\pm 0,04)$  проти  $(4,63\pm 0,04)$  бала,  $p>0,05$ ) між періодами часу не були статистично значущими. Показник домену для сексуального бажання був єдиним параметром, який став значно вищим після COVID-19, ніж до нього –  $(3,51\pm 0,03)$  проти  $(3,82\pm 0,03)$  бала,  $p<0,01$ . Інші показники доменів для збудження, оргазму та задоволення були значно вищими до COVID-19 порівняно з часом після хвороби (відповідно,  $(3,43\pm 0,03)$  проти  $(3,12\pm 0,03)$  бала,  $p<0,01$ ;  $(3,54\pm 0,03)$  проти  $(2,22\pm 0,03)$  бала,  $p<0,01$ ;  $(3,04\pm 0,03)$  проти  $(2,15\pm 0,03)$  бала,  $p<0,01$ ). **Висновки.** Помірний та тяжкий COVID-19 може приводити не тільки до розладів менструального здоров'я, але й до сексуальної дисфункції, яка характеризується підвищенням частоти статевих контактів і використання контрацепції на тлі статистичного значимого загального зниження FSFI за рахунок зменшення показників доменів збудження, частоти та/або інтенсивності досвіду оргазму, сексуального задоволення, бажання завагітніти.

**Ключові слова:** COVID-19, помірний та тяжкий перебіг, репродуктивний вік, аномальні маткові кровотечі, сексуальна дисфункція, розлад жіночого сексуального інтересу та збудження, генітально-тазовий розлад penetрації, розлади жіночого оргазму.

З моменту спалаху захворювання COVID-19 постраждали сім'ї, окремі люди та їхній спосіб життя. Соціальне дистанціювання, як одна із стратегій профілактики зараження SARS-CoV-2, вплив інфекції на фізичний та психоемоційний стан людини, обмеження соціальних взаємодій через страх заразитися та заразити інфекцією вплинуло на якість життя, людські стосунки, серед яких і сексуальні взаємовідносини та сексуальне здоров'я [1-4].

Сексуальна реакція людини є результатом складної взаємодії між біологічними та психосоціальними факторами. Ці фактори можуть відрізнятися в різних культурах, індивідах і навіть всередині однієї особи залежно від часу, середовища та обставин. Сексуальна функція відіграє важливу роль у нормальному житті людини, поряд зі сном та їжею вона є одним з основних людських спонукань і може виявлятися у будь-якій фазі сексуальної активності або у будь-який період сексуального життя і вважається важливим фактором, що визначає якість життя дорослих. Сексуальна дисфункція може різко знизити якість життя багатьох жінок. Цей стан часто недооцінюється та не лікується [5].

Сексуальна дисфункція визначається як труднощі, з якими стикається людина або пара на будь-якому етапі нормальної сексуальної активності, яка викликає дистрес і напружені міжособистісні стосунки і може бути поділена на такі категорії, як: розлад

жіночого сексуального інтересу/збудження (female sexual interest/arousal disorder - FSIAD), який об'єднує попередні категорії розладу жіночого гіпоактивного сексуального бажання (hypoactive sexual desire disorder - HSDD), що є тривожним низьким сексуальним бажанням, не спричиненим медичним чи психіатричним станом або вживанням речовини, і розладу жіночого сексуального збудження (female sexual arousal disorder - FSAD) (періодична нездатність досягти або підтримувати достатнє генітальне збудження, незважаючи на адекватну стимуляцію); генітально-тазовий біль/розлад penetрації (genito-pelvic pain/penetration disorder - GPPD), який об'єднує попередні діагнози вагінізму та диспареунії в один сексуальний больовий розлад, пов'язаний із вагінальним проникненням. труднощі, затримка або нездатність досягти оргазму під час сексуальної активності (female orgasmic difficulty/disorder - FOD) включає зниження частоти та/або інтенсивності досвіду оргазму, FOD є другим за поширеністю сексуальним розладом у жінок [5-7].

Поширеність сексуальної дисфункції в жінок у загальній популяції коливається від 25 до 63 % [8]. Однак справжня поширеність її не відома, що продемонстрував систематичний огляд глобальної поширеності сексуальних розладів у жінок у пременопаузі, проведений М. Е. McCool et al. (2016) [9].

Існуючі дані сучасних джерел показують, що пандемія COVID-19, зміна звичного способу життя, необхідність самоізоляції, зміна доходів були значним стресовим чинником та істотно вплинули на менструальне, репродуктивне і сексуальне здоров'я жінок у різних країнах світу [2-4, 10-14].

Жінки більш сприйнятливі до тривалого COVID, демонструючи ширший спектр симптомів, ніж чоловіки. Жінки, як правило, відчувають більш серйозні симптоми, такі як втома та нервово-психічні проблеми, які зберігаються протягом більш тривалого часу порівняно з чоловіками. Крім того, жінки більш схильні до розвитку сексуальної дисфункції внаслідок помірного, важкого або тривалого COVID-19, що часто пов'язане з психологічним стресом та іншими симптомами, пов'язаними із захворюванням [15, 16].

Наявні нині дані обмежені та є досить суперечливими щодо характеру впливу COVID-19 на окремі позиції сексуальної функції. Зміни сексуальної функції на тлі COVID-19 також можуть різнитися у різних популяціях та етнічних групах. Дослідження, спрямовані на вивчення впливу COVID-19 на сексуальне здоров'я жіночого населення в Україні, досі не проводились.

**Мета дослідження** – визначити особливості сексуального здоров'я жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами, які виникли після перенесеного помірного або важкого COVID-19.

#### **Матеріал та методи**

Під наглядом з 2020 по 2023 роки знаходилося 177 мешканок Одеси та Одеської області репродуктивного віку групи С, які звернулися до лікаря з приводу розладів менструального здоров'я, які виникли не пізніше, ніж через 3 міс. після перенесеного помірного або важкого COVID-19, і 32 гінекологічно і соматично здорових жінки контрольної групи К, які не хворіли на COVID-19.

Критерії включення: вік 18-35 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; одружені, цивільний шлюб або стабільні статеві стосунки. 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; відсутність стабільних статевих стосунків.

Для оцінки жіночої статевої функції використовували опитувальник для визначення індексу жіночої статевої функції (FSFI), який включає 19 питань [17]. FSFI оцінює шість областей, включаючи сексуальне збудження, сексуальне бажання, задоволення, мастило, оргазм і біль під час сексуальної активності у жінок. Відповіді на чотири питання оцінювалися від 1 до 5 балів, а на решту 14 питань – від 0 до 5 балів. Крім того, кожен домен має власний вплив на підрахунок остаточного балу. Загальний бал FSFI коливається від 2 до 36, причому вищі показники вказують на кращу жіночу сексуальну функцію.

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  $\chi^2$ -критерію Пірсона та ставлення шансів (СШ) з розрахуванням 95 % довірчого інтервалу (95% ДІ). Результати розрахунку СШ представляли у вигляді СШ [95% ДІ]. Достовірність вважали значущою при  $p < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

Середній вік обстежених пацієток у групі з перенесеним COVID-19 склав ( $25,76 \pm 0,36$ ) проти ( $27,23 \pm 0,79$ ) років у контрольній групі ( $p > 0,05$ ), а їх статевих партнерів ( $28,15 \pm 0,24$ ) проти ( $28,71 \pm 0,58$ ) років у групі К ( $p > 0,05$ ).

Індекс маси тіла обстежених жінок групи С дорівнював ( $22,68 \pm 0,31$ ) проти ( $22,55 \pm 0,84$ )  $kg/m^2$  у групі К ( $p > 0,05$ ).

45 (25,42 %) осіб групи С мали закінчену середню освіту, 49 (27,68 %) – закінчену середню спеціальну освіту, 83 (46,89 %) – вищу незакінчену/закінчену освіту, у групі К – відповідно 6 (18,75 %), 12 (37,50 %), 14 (43,75 %). У групі С 37 (20,90 %) жінок були робочими, 32 (18,08 %) – службовцями, 37 (20,90 %) – фізичними особами-предприємицями, 31 (17,51 %) – домогосподарками, 40 (22,60 %) – студентками, у групі К – відповідно 4 (12,50 %), 10 (31,25 %), 6 (18,75 %), 5 (15,63 %) і 7 (21,88 %). За освітою та соціальним статусом групи були гомогенними ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1 – Освіта та соціальний статус жінок досліджуваних груп, n (%)

Показник	Група С (n=177)	Група К (n=32)
Освіта		
Середня	45 (25,42)	6 (18,75)
Середня спеціальна	49 (27,68)	12 (37,50)
Вища	83 (46,89)	14 (43,75)
Соціальний статус		
Робочі	37 (20,90)	4 (12,50)
Службовці	32 (18,08)	10 (31,25)
Фізична особа-підприємець	37 (20,90)	6 (18,75)
Домогосподарки	31 (17,51)	5 (15,63)
Студентки	40 (22,60)	7 (21,88)
Примітка. Статистично вірогідної різниці між показниками груп С і К не виявлено ( $p > 0,05$ )		

Палили 65 (36,72 %) обстежених групи С і 13 (40,63 %) групи К ( $p > 0,05$ ), середня кількість викурених сигарет на добу склала відповідно у групі С ( $8,80 \pm 0,25$ ) проти ( $9,92 \pm 0,34$ ) штук у контролі ( $p > 0,05$ ). Регулярно алкоголь пацієнтки обох груп не вживали.

Показники менструального здоров'я жінок групи С до перенесеного помірною та важкого COVID-19 від аналогічних показників групи контролю не мали статистично достовірних відмінностей (табл. 1).

Після перенесеного помірною та важкого COVID-19 у пацієток групи С були зареєстровані скудні менструації у 24 (13,56 %) випадках ( $p < 0,03$ ), надмірні менструації – у 32 (18,08 %) ( $p < 0,01$ ), рідкі менструації – у 101 (57,06 %) ( $p < 0,01$ ), аменорея – у 23 (12,99 %)

( $p < 0,03$ ), міжменструальні кровотечі – у 21 (11,86 %) ( $p < 0,04$ ), дисменорея – у 119 (67,23 %) (СШ 2,9987 [1,3854-6,4904],  $p < 0,01$ ), передменструальний синдром – у 86 (48,59 %) (СШ 5,1003 [1,8798-13,8548],  $p < 0,01$ ).

Статеве життя жінки групи І почали у середньому у (17,58±0,13) років проти (18,00±0,36) років у контролі ( $p > 0,05$ ).

За репродуктивним анамнезом групи С і К не мали статистично достовірних розбіжностей (табл. 3).

Таблиця 2 – Вихідні характеристики менструального здоров'я у досліджуваних групах до перенесеного помірною та тяжкого COVID-19

Характеристики менструального здоров'я	Група С (n=177)	Група К (n=32)
Вік менархе, M±SEM, роки	13,02±0,09	12,77±0,20
Тривалість менструального циклу, M±SEM, дні	28,57±0,16	28,61±0,33
Тривалість менструальної кровотечі, M±SEM, дні	5,46±0,08	5,39±0,18
Кількість менструальних циклів на рік, M±SEM	12,85±0,08	12,80±0,14
Скудні менструації, n (%)	7 (3,95)	0 (0,00)
Помірні менструації, n (%)	122 (68,93)	26 (81,25)
Рясні менструації, n (%)	48 (27,12)	5 (15,63)
Регулярні менструації, n (%)	104 (100)	34 (100)
Дисменорея, n (%)	95 (53,67)	13 (40,63)
Передменструальний синдром, n (%)	49 (27,68)	5 (15,63)
Примітка. Статистично вірогідної різниці між показниками груп С і К не виявлено ( $p > 0,05$ )		

Таблиця 3 – Репродуктивний анамнез пацієнток досліджуваних груп

Показник	Група С (n=177)	Група К (n=32)
Кількість жінок з вагітностями, n (%)	113 (63,84)	23 (71,88)
Середня кількість вагітностей, M±SEM	1,25±0,10	1,19±0,20
Кількість жінок зі штучними абортами, n (%)	52 (29,38)	8 (25,00)
Середня кількість штучних абортів, M±SEM	0,40±0,05	0,29±0,10
Кількість жінок з викиднями, n (%)	12 (6,78)	0 (0,00)
Середня кількість викиднів, M±SEM	0,08±0,02	0,00±0,00
Кількість жінок з пологами, n (%)	94 (53,11)	19 (59,38)
Середня кількість пологів, M±SEM	0,77±0,06	0,90±0,16
Примітка. Статистично вірогідної різниці між показниками груп С і К не виявлено ( $p > 0,05$ )		

Аналіз сексуальної активності показав, що середня тижнева частота статевих контактів значно зросла після перенесеного COVID-19 – (2,60±0,08) проти (3,34±0,12),  $p < 0,01$ . До пандемії 55 (31,07 %) учасниць, які перехворіли на COVID-19, мали намір завагітніти, однак після перенесеного помірною або тяжкого COVID-19 кількість бажаючих зменшилася до 14 (7,91 %) осіб (СШ<sub>динаміка</sub> 2,0287 [1,0476-3,9284],  $p < 0,04$ ; СШ<sub>контроль</sub> 0,1104 [0,0455-0,2680],  $p < 0,01$ ). Використання контрацепції після перенесеної інфекції підвищилося порівняно з періодом до COVID-19 – з 78 (44,07 %) осіб до 119 (67,23 %) (СШ<sub>динаміка</sub> 0,3840 [0,2493-0,5915],  $p < 0,01$ ; СШ<sub>контроль</sub> 2,9987 [1,3854-6,4904],  $p < 0,01$ ) (табл. 3).

Учасниці дослідження групи С мали статистично значимо кращий загальний сумарний FSFI до COVID-19 порівняно з таким після перенесеної інфекції – (20,78±0,18) бала проти (18,49±0,18) бала,  $p < 0,01$  (табл. 4).

Однак відмінності в доменах змащення ((2,51±0,02) проти (2,55±0,02) бала,  $p>0,05$ ) та болю ((4,75±0,04) проти (4,63±0,04) бала,  $p>0,05$ ) між періодами часу не були статистично значущими. Показник домену для сексуального бажання був єдиним параметром, який був значно вищим після COVID-19, ніж до нього ((3,51±0,03) проти (3,82±0,03) бала,  $p<0,01$ ). Інші три показники домену для збудження, оргазму та задоволення були значно вищими до COVID-19 порівняно з часом після хвороби (відповідно (3,43±0,03) проти (3,12±0,03) бала,  $p<0,01$ ; (3,54±0,03) проти (2,22±0,03) бала,  $p<0,01$ ; (3,04±0,03) проти (2,15±0,03) бала,  $p<0,01$ ) (див. табл. 4).

Таблиця 3 – Порівняння сексуальної поведінки учасників до та після перенесеного помірнього або тяжкого COVID-19

Статева поведінка	Група С (n=177)		Група К (n=32)
	До COVID-19	Після перенесеного COVID-19	
Частота статевих контактів на тиждень, $M\pm SEM$	2,60±0,08	3,34±0,12 <sup>к,д</sup>	2,81±0,22
Бажання завагітніти, n (%)	55 (31,07)	14 (7,91) <sup>к,д</sup>	14 (43,75)
Використання контрацепції, n (%)	78 (44,07)	119 (67,23) <sup>к,д</sup>	13 (40,63)
Примітки: 1. <sup>к</sup> – статистично достовірна різниця з показником групи К ( $p<0,05$ ); 2. <sup>д</sup> – статистично достовірна різниця показника після перенесеного COVID-19 з вихідним показником до захворювання ( $p<0,05$ ).			

Таблиця 4 – Порівняння FSFI пацієток до та після перенесеного помірнього або тяжкого COVID-19,  $M\pm SEM$

Показник FSFI	Група С (n=177)		Група К (n=32)
	До перенесеного COVID-19	Після перенесеного COVID-19	
Бажання	3,51±0,03	3,82±0,03 <sup>к,д</sup>	3,55±0,07
Збудження	3,43±0,03	3,12±0,03 <sup>к,д</sup>	3,45±0,07
Змащення	2,51±0,02	2,55±0,02	2,60±0,07
Оргазм	3,54±0,03	2,22±0,03 <sup>к,д</sup>	3,50±0,07
Задоволення	3,04±0,03	2,15±0,03 <sup>к,д</sup>	2,99±0,06
Біль	4,75±0,04	4,63±0,04	4,64±0,11
Загальний бал FSFI	20,78±0,18	18,49±0,18 <sup>к,д</sup>	20,72±0,39
Примітки: 1. <sup>к</sup> – статистично достовірна різниця з показником групи К ( $p<0,05$ ); 2. <sup>д</sup> – статистично достовірна різниця показника після перенесеного COVID-19 з вихідним показником до захворювання ( $p<0,05$ ).			

Більшість існуючих досліджень підтверджують отримані нами дані, хоча описують результати не результати перенесеного захворювання, а впливу пандемії COVID-19 на сексуальне здоров'я.

Дослідження в Туреччині та Польщі показали, що частота статевих контактів і рівень статевої функції були нижчими під час пандемії серед чоловіків і жінок із зниженим загальним показником FSFI [10, 11]. У дослідженнях, проведених в Італії та США, було

повідомлено про подібні результати зі зменшенням у кожному з доменів у FSFI [3, 12, 13].

Результати іншого італійського дослідження проведеного А. Cocchi et al. (2020) [18] за участю 1515 респондентів із середнім віком 21,0 років, показали, що понад 40 % респондентів повідомили про підвищений сексуальний потяг під час карантину проти вихідного рівня. Однак посилення сексуального збудження не призвело до більш високої частоти статевих контактів (18,75 % та 15,78 % до та під час карантину, відповідно). Більше того, автори повідомляють, що сексуальне задоволення значно знизилося під час карантину: більш як половина респондентів описала повну відсутність сексуального задоволення порівняно з 7,46% людей до карантину [18].

Британське дослідження L. Jacob et al. (2020) показало, що у вибірці з 868 британських дорослих, що самоізолювалися через пандемію COVID-19, поширеність сексуальної активності була нижчою за 40 %. Серед тих, хто повідомив про особливо низький рівень сексуальної активності, були жінки похилого віку, які не перебувають у шлюбі, і ті, хто утримується від вживання алкоголю [19].

Негативний вплив пандемії на сексуальну поведінку виявлено в Ірані, Італії та Іспанії [18].

У польських жінок загальний бал FSFI до пандемії становив (30,1±4,4) та змінився до (25,8±9,7) під час пандемії. Виявлено статистично значущий зв'язок між робочим місцем та зміною показників FSFI до та під час пандемії COVID-19 ( $p<0,01$ ). Найбільше зниження показника FSFI виявлено групи жінок, які взагалі працювали (5,2±9,9). Більше того, результати цього дослідження показали, що релігія справила статистично значний вплив на рівень тривожності ( $p<0,01$ ) [20].

За даними А. Fuchs et al. (2020), сексуальне бажання та частота статевих контактів значно збільшилися під час пандемії COVID-19, тоді як якість сексуального життя значно знизилася. Перед пандемією учасники мали значно кращі результати FSFI порівняно з результатами під час пандемії (20,52 проти 17,56,  $P=0,001$ ). Пандемія була пов'язана зі зменшенням бажання завагітніти, зменшенням жіночої контрацепції та збільшенням частоти порушень менструального циклу [21].

### **Висновки**

Помірний та тяжкий COVID-19 може приводити не тільки до розладів менструального здоров'я, але й до сексуальної дисфункції, яка характеризується підвищенням частоти статевих контактів і використання контрацепції на тлі статистичного значимого загального зниження FSFI за рахунок зменшення показників доменів збудження, частоти та/або інтенсивності досвіду оргазму, сексуального задоволення, бажання завагітніти.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати повинні бути підтвержені подальшими проспективними рандомізованими дослідженнями з більшим розміром вибірки.

### **Література**

1. Changes in Sex Life among People in Taiwan during the COVID-19 Pandemic: The Roles of Risk Perception, General Anxiety, and Demographic Characteristics / Ko N. Y., Lu W. H., Chen Y. L., et al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17 (16):5822.
2. Effect of COVID-19 on sexual function and activities among reproductive-age women in Ibadan, South-West Nigeria / Abdus-Salam R. A., Idowu O. C., Akinlusi F. M., et al. // *Sex Med.* – 2024. – Vol. 12 (1):qfae004.
3. Love in the Time of COVID-19: Sexual Function and Quality of Life Analysis During the Social Distancing Measures in a Group of Italian Reproductive-Age Women / Schiavi M. C., Spina V., Zullo M. A., et al. // *J. Sex Med.* – 2020. – Vol. 17 (8). – P. 1407-1413.
4. Changes in Solo and Partnered Sexual Behaviors following the First COVID-19 Wave: Data from an International Study of 26 Countries / Hensel D. J., Mark K. P., Abdelhamed A., et al. // *Int. J. Sex Health.* – 2023. – Vol. 35 (3). – P. 459-480.
5. Clayton A. H. Female Sexual Dysfunction / Clayton A. H., Valladares Juarez E. M. // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 40 (2). – P. 267-284.

6. Clayton A. H. Female Sexual Dysfunction / Clayton A. H., Valladares Juarez E. M. // *Med. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 103 (4). – P. 681-698.
7. The evaluation and management of female sexual dysfunction / Dawson M. L., Shah N. M., Rinko R. C., et al. // *J. Fam. Pract.* – 2017. – Vol. 66 (12). – P. 722-728.
8. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors / Laumann E. O., Nicolosi A., Glasser D. B., et al. // *Int. J. Impot. Res.* – 2005. – Vol. 17 (1). – P. 39-57.
9. Prevalence of Female Sexual Dysfunction Among Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / McCool M. E., Zuelke A., Theurich M. A., et al. // *Sex Med. Rev.* – 2016. – Vol. 4 (3). – P. 197-212.
10. Influence of COVID-19 pandemic on sexuality: a cross-sectional study among couples in Turkey / Karagöz M. A., Gül A., Borg C., et al. // *Int. J. Impot. Res.* – 2020. – Vol. 33 (8). – P. 815-823.
11. The Impact of COVID-19 on Female Sexual Health / Fuchs A., Matonóg A., Pilarska J., et al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17 (19). – P. 7152.
12. Female Sexual Function During the COVID-19 Pandemic in the United States / Bhambhani H. P., Chen T., Kasman A. M., et al. // *Sex Med.* – 2021. – Vol. 9 (4):100355.
13. Examination of the effect of COVID-19 on sexual dysfunction in women / Kaya Y., Kaya C., Tahta T., et al. // *Int. J. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 75(3):e13923.
14. Changes in sexual activities, function, and satisfaction during the COVID-19 pandemic era: a systematic review and meta-analysis / Qaderi K., Yazdkhasti M., Zangeneh S., et al. // *Sex Med.* – 2023. – Vol. 11(2):qfad005.
15. Maham S. Clinical Spectrum of Long COVID: Effects on Female Reproductive Health / Maham S., Yoon M. S. // *Viruses.* – 2024. – Vol. 16 (7):1142.
16. Long COVID: Factors influencing persistent symptoms and the impact of gender / Onieva A. R., Castro C. S., Morales V. G., et al. // *Med. Familia Semer.* – 2024. – Vol. 50:102208.
17. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function / Rosen R., Brown C., Heiman J., et al. // *J. Sex Marital Ther.* – 2000. – Vol. 26(2). – P. 191-208.
18. Love at the time of the Covid-19 pandemic: preliminary results of an online survey conducted during the quarantine in Italy / Cocci A., Giunti D., Tonioni C., et al. // *Int. J. Impot. Res.* – 2020. – Vol. 32(5). – P. 556-557.
19. Challenges in the Practice of Sexual Medicine in the Time of COVID-19 in the United Kingdom / Jacob L., Smith L., Butler L., et al // *J. Sex Med.* – 2020. – Vol. 17(7). – P.1229-1236.
20. Estimates of the Potential Impact of the COVID-19 Pandemic on Sexual and Reproductive Health In Low- and Middle-Income Countries / Riley T., Sully E., Ahmed Z., Biddlecom A. // *Int. Perspect. Sex Reprod. Health.* – 2020. – Vol. 46. – P. 73-76.
21. The Impact of COVID-19 on Female Sexual Health / Fuchs A., Matonóg A., Pilarska J., et al. // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17 (19). – P. 7152.

## References

1. Ko NY, Lu WH, Chen YL, Li DJ, Chang YP, Wu CF, et al. Changes in Sex Life among People in Taiwan during the COVID-19 Pandemic: The Roles of Risk Perception, General Anxiety, and Demographic Characteristics. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 11;17(16):5822. doi: 10.3390/ijerph17165822.
2. Abdus-Salam RA, Idowu OC, Akinlusi FM, Bello Y, Morhason-Bello IO. Effect of COVID-19 on sexual function and activities among reproductive-age women in Ibadan, South-West Nigeria. *Sex Med.* 2024 Feb 21;12(1):qfae004. doi: 10.1093/sexmed/qfae004.
3. Schiavi MC, Spina V, Zullo MA, Colagiovanni V, Luffarelli P, Rago R, et al. Love in the Time of COVID-19: Sexual Function and Quality of Life Analysis During the Social Distancing Measures in a Group of Italian Reproductive-Age Women. *J Sex Med.* 2020 Aug;17(8):1407-1413. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.06.006.

4. Hensel DJ, Mark KP, Abdelhamed A, Burns S, Esho T, Hendriks J, Jobim Fischer V, et al. Changes in Solo and Partnered Sexual Behaviors following the First COVID-19 Wave: Data from an International Study of 26 Countries. *Int J Sex Health*. 2023 Jul 5;35(3):459-480. doi: 10.1080/19317611.2023.2224777.
5. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female Sexual Dysfunction. *Psychiatr Clin North Am*. 2017 Jun;40(2):267-284. doi: 10.1016/j.psc.2017.01.004.
6. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female Sexual Dysfunction. *Med Clin North Am*. 2019 Jul;103(4):681-698. doi: 10.1016/j.mcna.2019.02.008.
7. Dawson ML, Shah NM, Rinko RC, Veselis C, Whitmore KE. The evaluation and management of female sexual dysfunction. *J Fam Pract*. 2017 Dec;66(12):722-728.
8. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res*. 2005 Jan-Feb;17(1):39-57. doi: 10.1038/sj.ijir.3901250.
9. McCool ME, Zuelke A, Theurich MA, Knuettel H, Ricci C, Apfelbacher C. Prevalence of Female Sexual Dysfunction Among Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Sex Med Rev*. 2016 Jul;4(3):197-212. doi: 10.1016/j.sxmr.2016.03.002.10.
10. Karagöz MA, Gül A, Borg C, Erihan İB, Uslu M, Ezer M, et al. Influence of COVID-19 pandemic on sexuality: a cross-sectional study among couples in Turkey. *Int J Impot Res*. 2020 Dec;33(8):815-823. doi: 10.1038/s41443-020-00378-4. 41
11. Fuchs A, Matonóg A, Pilarska J, Sieradzka P, Szul M, Czuba B, et al. The Impact of COVID-19 on Female Sexual Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 30;17(19):7152. doi: 10.3390/ijerph17197152.
12. Bhambhvani HP, Chen T, Kasman AM, Wilson-King G, Enemchukwu E, Eisenberg ML. Female Sexual Function During the COVID-19 Pandemic in the United States. *Sex Med*. 2021 Aug;9(4):100355. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100355.
13. Kaya Y, Kaya C, Tahta T, Kartal T, Tokgöz VY. Examination of the effect of COVID-19 on sexual dysfunction in women. *Int J Clin Pract*. 2021 Mar;75(3):e13923. doi: 10.1111/ijcp.13923.
14. Qaderi K, Yazdkhasti M, Zangeneh S, Behbahani BM, Kalhor M, Shamsabadi A, et al. Changes in sexual activities, function, and satisfaction during the COVID-19 pandemic era: a systematic review and meta-analysis. *Sex Med*. 2023 Mar 24;11(2):qfad005. doi: 10.1093/sexmed/qfad005.
15. Maham S, Yoon MS. Clinical Spectrum of Long COVID: Effects on Female Reproductive Health. *Viruses*. 2024 Jul 16;16(7):1142. doi: 10.3390/v16071142.
16. Rodríguez Onieva A, Soto Castro CA, García Morales V, Aneri Vacas M, Hidalgo Requena A. Long COVID: Factors influencing persistent symptoms and the impact of gender. *Semergen*. 2024 Jul-Aug;50(5):102208.
17. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000 Apr-Jun;26(2):191-208. doi: 10.1080/009262300278597.
18. Cocci A, Giunti D, Tonioni C, Cacciamani G, Tellini R, Polloni G, et al. Love at the time of the Covid-19 pandemic: preliminary results of an online survey conducted during the quarantine in Italy. *Int J Impot Res*. 2020 Sep;32(5):556-557. doi: 10.1038/s41443-020-0305-x.
19. Jacob L, Smith L, Butler L, Barnett Y, Grabovac I, McDermott D, et al. Challenges in the Practice of Sexual Medicine in the Time of COVID-19 in the United Kingdom. *J Sex Med*. 2020 Jul;17(7):1229-1236. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.05.001.
20. Riley T, Sully E, Ahmed Z, Biddlecom A. Estimates of the Potential Impact of the COVID-19 Pandemic on Sexual and Reproductive Health In Low- and Middle-Income Countries. *Int Perspect Sex Reprod Health*. 2020 Apr 16;46:73-76. doi: 10.1363/46e9020.
21. Fuchs A, Matonóg A, Pilarska J, Sieradzka P, Szul M, Czuba B, et al. The Impact of COVID-19 on Female Sexual Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 30;17(19):7152. doi: 10.3390/ijerph17197152.

### **Внесок авторів**

Дінь Тхі Суан Ні - збір даних (EEE, BBB); написання статті (CCC, DDD): статистична обробка матеріалів (AAA, BBB, CCC).

Носенко О.М. - Концептуалізація (AAA), методологія (BBBB); формальний аналіз (CCC).

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 до редакції 17.08. 2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 616.988 – 08

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889124>

*В. М. Лісовий, М. Л. Панасовський, Ю. Р. Семчишин*

## **ВПЛИВ SARS-CoV-2 НА ФЕРТИЛЬНІСТЬ ЧОЛОВІКІВ**

Харківський національний медичний університет

### **Authors' Information**

Лісовий В.М. Lisovyi V.M. <https://orcid.org/0000-0001-8149-1232>

Панасовський М.Л., Panasovskyi M. <https://orcid.org/0000-0001-7152-0204>

Семчишин Ю. Р., Semchyshyn Yurii <https://orcid.org/0009-0002-5054-4682>

**Summary.** Lisovyi V., Panasovskyi M., Semchyshyn Y. **IMPACT OF SARS-COV-2 ON MEN'S FERTILITY.** - *Kharkiv National Medical University; e-mail: [tatyana.torak@gmail.com](mailto:tatyana.torak@gmail.com)*

This review highlights available information from literary sources on the impact of SARS-CoV-2 infection or COVID-19 on fertility, reproduction, and also identifies gaps and offers suggestions for future research. The knowledge presented should help to provide evidence-based advice for practitioners and experts. Given the latest updates on scientific publications about the impact of SARS-CoV-2 infection on human reproduction, the authors aimed to summarize the new available existing data related to the effects of COVID-19 on the human reproductive tract and aspects related to the disease and vaccination outcomes. Most recent studies did not detect SARS-CoV-2

presence in semen, follicular fluid, etc. Despite the absence of the virus in semen, impairment of seminal parameters is seen in men recovering from the disease, which could impair male fertility temporarily. There is some evidence of SARS-CoV-2 RNA in the ejaculate of COVID-19 patients with severe disease, but not in those with mild/moderate disease. SARS-CoV-2 infection can impair spermatogenesis, but this seems to resolve after one spermatogenic cycle. Testosterone levels seem to be lower during and after COVID-19, but long-term data are lacking; disease severity may be associated with testosterone levels. COVID-19 cannot be considered a sexually transmitted disease.

**Key words:** SARS-CoV-2 infection, man's fertility, man's reproductive system

**Реферат.** Лісовий В. М., Панасовський М. Л., Семчишин Ю. Р. **ВПЛИВ SARS-CoV-2 НА ФЕРТИЛЬНІСТЬ ЧОЛОВІКІВ.** У цьому огляді висвітлюється наявна інформація з літературних джерел про вплив інфекції SARS-CoV-2 або COVID-19 на фертильність, репродукцію, а також виявляються недоліки та пропонуються пропозиції для майбутніх досліджень. Представлені знання мають допомогти надати рекомендації, що ґрунтуються на доказах, для практиків та експертів. Враховуючи останні оновлення наукових публікацій про вплив інфекції SARS-CoV-2 на репродукцію людини, автори мали на меті узагальнити нові наявні дані щодо впливу COVID-19 на репродуктивний тракт людини та аспекти, пов'язані із захворюванням. Останні дослідження не виявили присутності SARS-CoV-2 у зразках сперми, фолікулярної рідини та вагінального секрету. Незважаючи на відсутність вірусу в спермі, у чоловіків, які одужують від хвороби, спостерігається порушення параметрів семені, що може тимчасово погіршувати чоловічу фертильність. Існують певні докази наявності РНК SARS-CoV-2 в еякуляті пацієнтів з COVID-19 із важким захворюванням, але не у пацієнтів із легким/помірним захворюванням. Інфекція SARS-CoV-2 може порушити сперматогенез, але це зникає після одного сперматогенного циклу. Рівень тестостерону нижчий під час і після COVID-19, але довгострокових даних бракує; тяжкість захворювання може бути пов'язана з рівнем тестостерону. COVID-19 не можна вважати захворюванням, що передається статевим шляхом.

**Ключові слова:** Інфекція SARS-CoV-2, фертильність людини, репродуктивна система людини

Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19), спричинена важким гострого респіраторного синдрому - коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), та широко розглядається як драматична глобальна пандемія.

COVID-19 в першу чергу характеризується респіраторними проявами від болю в горлі, ринореї, кашлю та задишки до пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому з патогномонічними рентгенологічними ознаками. Іншими неспецифічними симптомами є лихоманка, міалгія, головний біль, лімфопенія, підвищення С-реактивного білка, гіпостенія та гіпогевзія, або порушення смаку. Проте, дані Tu Y-F. et al. (2020) свідчать про те, що інші органи можуть бути SARS-CoV-2 може інфікувати й інші органи. Дійсно, в незначній частині випадків повідомляється про діарею, нудоту та блювання, що свідчить про залучення шлунково-кишкової системи [1].

Wang S. et al. (2020) вважає, що крім того, протеїнурія та гостре ураження ниркових каналців у хворих на COVID-19 вказують на ураження нирок [2], а Nicin L. et al. (2020) визначили підвищений рівень тропоніну Т та N-кінцевого пронатрійуретичного пептиду типу В, що свідчить про можливе ураження серцево-судинної системи [3].

Наразі наукова спільнота зосереджена на вивченні характеристик вірусу SARS-CoV-2 та механізмів, що призводять до розвитку захворювання на COVID-19. Крім того, докладаються інтенсивні зусилля для пошуку можливих методів лікування та вакцин. Також на сьогоднішній день багатьма дослідниками вивчається можливий вплив інфекції SARS-CoV-2 та її наслідків на чоловічу та жіночу репродуктивну систему [4, 5], а також потенційні наслідки в контексті репродуктивної медицини.

У дослідженні Jing Y. et al (2020) було зазначено більше супутніх захворювань та вищі показники смертності у чоловіків, ніж у жінок [4]. Younis JS. et al. (2020) встановлено,

що тестостерон впливав на проникнення та праймінг SARS-CoV-2 у чоловіків, і корелював зі слабшою імунною відповіддю, вищим рівнем інфікування та більшою схильністю до тромбоемболії [5]. Мета-аналіз, виконаний Sharma G. et al. (2020), визначив, що діабет є одним із ключових факторів, пов'язаних із високим рівнем смертності серед чоловіків та жінок з діагнозом COVID-19 [6].

За думкою Ashour HM. et al. (2020) SARS-CoV-2 кодує чотири основні білки: білок-спайк (S), який опосередковує проникнення вірусу в клітини хазяїна, білок N, який регулює розвиток нуклеокасида, а також оболонковий (E) і мембранний (M) білки, які опосередковують вірусну збірку [7].

Потенційний вплив та молекулярні механізми SARS-CoV-2 на репродуктивну систему, особливо у пацієнтів чоловічої статі, описані в багатьох дослідженнях [8-13], хоча часто з суперечливими результатами. P.Dai P. et al. (2020) описує ендокринний статус, пов'язаний з інфекцією COVID-19 інфекцією, взаємозв'язок між SARS-CoV-2 та сперматогенезом, вплив вірусу на придатки ячочок та передміхурову залозу, та потенційний вплив вакцин проти COVID-19 на чоловічу фертильність чоловіків [14].

Hoffmann M. et al. (2002) у своєму дослідженні визначив, що щоб інфікувати або проникнути в клітину, білок SARS-CoV-2 S зв'язується з ангіотензин I-перетворюючим ферментом 2 (АПФ2), що експресується на поверхневому рецепторі клітини [15]. Al NA. et al. (2020) вважає, що трансмембранна протеаза хазяїна серин 2 (TMPRSS2) допомагає в цьому процесі шляхом подальшої активації та розщеплення S-протеїну [16]. Fu J. et al. (2020) та Shastri A. et al. (2020) у своїх дослідженнях визначили, що АПФ2 зустрічається в багатьох тканинах та органах, включаючи легені, печінку, нирки та яєчках [17, 18]. За даними баз даних GETx, FAMTOM5, та Human Protein Atlas, яєчка належать до тканин, що експресують найвищий рівень РНК АПФ2 [18].

Ma X. et al. (2021) було виявлено, що рівні як АПФ2, так і білка TMPRSS2 підвищені у яєчках [19]. Таким чином, Nguyen TT. et al. (2022) та Batiha O. et al. (2020) зробили висновок про те, що чоловіча репродуктивна система є високочутливою до SARS-CoV-2 [20, 21].

Секвенування одноклітинної РНК (scRNA-seq) показало, що АПФ2 збагачений у різних клітинах яєчка, включаючи клітини Сертолі, клітини Лейдіга, сперматогонії та соматичні клітини [22-24]. Williamson EJ. et al. (2020) та Re GW. et al. (2004) визначили, що тяжкість симптомів та смертність у чоловіків вищі, ніж у жінок [25, 26]. Hoffmann M. et al. (2020) обґрунтували, що транскрипція TMPRSS2 може стимулюватися елементом відповіді на андрогени [15] та у подальшому активувати його андрогеном [27].

Shastri et al. (2020) продемонстрували затримку кліренсу SARS-CoV-2 у чоловіків порівняно з жінками, що, ймовірно, пов'язано з вищим рівнем АПФ2 в яєчках, який створює вірусний резервуар та сприяє персистенції вірусу [18]. Дійсно, Duarte-Neto AN. et al. (2022) були виявлені антигени SARS-CoV-2 у фібробластах, сперматогоніях, клітинах Сертолі та клітинах Лейдіга, тоді як вірусні частинки знаходяться в цитоплазмі багатьох типів клітин, таких як клітини Сертолі, клітини Лейдіга, сперматозоїдах, клітинах ендотелію, фібробластах та епітеліальних клітинах в ретестікулярному яєчку [28]. Однак Rastrelli et al. (2021) дійшли висновку, що поганий прогноз і смертність пов'язані з нижчим рівнем загального тестостерону (Т), що базується на рівнях його вільної форми [29]. Мета-аналізи, які підготували Corona G. et al. (2022) показали, що COVID-19 негативно вплинув на вироблення тестостерону у короткостроковій перспективі, що було пов'язано з підвищеним ризиком смерті або госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) [11]. Хоча суперечливий вплив андрогенів на прогресування COVID-19 потребує подальшого з'ясування, принаймні це доводить, що порушення регуляції тестостерону відбувається після інвазії SARSCoV-2.

Zhou YQ. et al. (2022) та Wang K. et al. (2020) зазначили, що окрім АПФ2, трансмембранний глікопротеїн CD147 опосередковує проникнення псевдовірусу SARS-CoV-2 в клітини хазяїна через регульований фактором АДФ-рибозилування 6 (Arf6) ендцитоз [30, 31]. Попередні дослідження Chen H. et al. (2012) показали, що CD147 був експресується на різних етапах сперматогенезу, а нульові мутанти CD147 нульові мутанти призводили до безпліддя [32]. Крім того, за даними Chen H. et al. (2011) CD147 регулював

міграцію сперматогоній та сперматоцитів через сигнали металопротеїназ-2 (MMP-2) [33]. CD147 також пригнічував зовнішній апоптоз сперматоцитів через ядерний фактор κВ (NF-κВ) [34, 35]. Крім того, CD147 відіграє незамінну роль у рухливості сперматозоїдів та акросомних реакціях акросом, що дозволяє припустити, що CD147 виступає терапевтичною мішенню проти астенозооспермії [36]. Попередні дослідження Dai P. et al. (2023) показали, що SARS-CoV-2 може впливати на сперматогенез через регуляцію CD147 [14]. Однак, чи залучений CD147 до проникнення SARS-CoV-2 в яєчка, залишається незрозумілим.

Окрім АПФ2, TMPRSS2 та CD147, інші нещодавно ідентифіковані фактори, що беруть участь в інвазії SARS-CoV-2 в клітини, можуть сприяти порушенню сперматогенезу, діючи як рецептори (наприклад, рецепторна тирозинкіназа [AXL], крингл, що містить трансмембранний білок 1 [KREMEN1], а також аспарагіназа та ізоаспартилпептидаза 1 [ASGL1]), ко-рецептори (наприклад, N-ацетилнейрамінат-піруват-ліаза [NPL], С-типу лектинового домену сімейства 4 члена D [CLEC4D], нейропілін-1 [NRP1] та CD4) та кофакторів (ектонуклеотидпірофосфатаза/фосфодіестераза 1 [EN]), а також кофакторів (ектонуклеотидпірофосфатаза фосфодіестераза 1 [ENPP1], серинова протеаза 1 [PRSS1], TMPRSS6, катепсин F [CTSF] та парні основні фермент розщеплення парних основних амінокислот [FURIN]).

Nishimura H. et al. (2017) розділює сперматогенез на три послідовні фази. По-перше, сперматогонії диференціюються шляхом мітозу у В-тип, який виступає попередником тетраплоїдних первинних тетраплоїдних сперматоцитів. По-друге, диплоїдні вторинні сперматоцити утворюються з первинних сперматоцитів шляхом мейотичного I поділу, а гаплоїдні сперматиди утворюються під час мейозу II. По-третє, сперматозоїди проходять процес сперміогенезу – ядерного подовження і конденсації ядра та біогенезу акросоми з утворенням сперматозоїдів. Під час сперматогенезу різні типи статевих клітин прикріплюються до клітин Сертолі через спеціалізовані клітинні з'єднання, щоб забезпечити міграцію клітин від базальної мембрани до аблюмінального відділу. Крім того, гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), утворений клітинними з'єднаннями між клітинами Сертолі, обмежує проникнення зрілих сперматозоїдів у кровоносну систему [37].

Дані Li D. et al. (2020) свідчать про те, що інфекція SARS-CoV-2 знижує експресію генів, пов'язаних зі сперматогенезом [38]. Вищі рівні експресії АПФ2 в яєчках безплідних чоловіків свідчать про те, що репродуктивні розлади, опосередковані COVID-19 ймовірно, залежать від активації АПФ2, або що чоловіки з репродуктивними порушеннями можуть бути більш сприйнятливими до вірусної інфекції [18, 22].

Дійсно, мРНК SARS-CoV-2 Machado V. et al. (2021) виявив у спермі [39], а Yang M. (2020) визначив, що COVID-19 асоціюється зі зменшенням кількості клітин Лейдига в яєчках [40]. Кілька досліджень показали вплив COVID-19 на якість сперми та сперматогенез під час інфекції та одужання. Наприклад, об'єм сперми та загальна кількість сперматозоїдів були нижчими у пацієнтів з COVID-19, ніж у контрольних осіб (неінфікованих чоловіків) [41-45]. Життєздатність, рухливість та прогресивна рухливість були знижені [42-45], а індекс фрагментації ДНК сперматозоїдів (ІФД) був позитивно корелював з COVID-19 [43, 45-47]. Погіршення функції сперматозоїдів та рівня Т-лімфоцитів також були пов'язані з порушенням регуляції рівнів ФСГ та ЛГ у сироватці крові [42, 45, 48, 49]. Тим не менш, у ряді досліджень повідомлялося про відсутність ураження яєчок або придатків яєчок, але аномалії спермограми. Scropo et al. (2022) показали, що рівні Т, гонадотропінів та запальних факторів не були порушені у молодих чоловіків з легким або помірним ступенем інфікування COVID-19, незважаючи на аномальні показники сперми [50]. Guo L. et al. (2021) показали що сперма 23 чоловіків, інфікованих COVID-19, не виявила РНК SARS-CoV-2, а кількість сперматозоїдів та морфологія були в межах норми [51]. Holtmann N. et al. (2020) виявили, що легка форма інфекції COVID-19 не вплинула на функцію яєчок і придатків, але параметри сперми порушувалися при помірному перебігу інфекції [52].

Нові дані свідчать про те, що негативний вплив був спричинений на сперматогенез при інвазії SARS-CoV-2, хоча повідомлялося про нечисленні дослідження, які вказують на відсутність впливу на якість сперми, причиною чого здебільшого було те, що у чоловіків, інфікованих COVID-19, був безсимптомний або дуже легкий перебіг захворювання.

Halliwell B. et al. (1994) вважає, що окислювальний стрес (ОС), спричинений дисбалансом між виробленням та виведенням активних форм кисню (АФК) антиоксидантами - є важливою причиною чоловічого безпліддя і посилюється під час інфікування COVID-19 [53]. Дисфункції яєчок, спричинені ОС, включають погіршення якості сперми та ендокринної функції з окислювальним пошкодженням сперматозоїдів, що відповідає переважно зростанню ІФД [54].

Загальна антиоксидантна здатність негативно корелювала з COVID-19, а також з вищим рівнем ІФД [45]. Аналогічно, показники АФК та ІФД були помітно вищими через 14 днів після встановлення діагнозу COVID-19, порівняно з показниками через 120 днів [43].

Звіт Gharagozloo P. et al. (2022) про показав, що інвазія SARS-CoV-2 у статеві клітини чоловіків може відбуватися до появи симптомів і порушити сперматогенез, про що свідчать високі рівні окислювального пошкодження ДНК у сперматозоїдах [47].

На додаток до ОС, запалення, пов'язане з ураженням яєчок, спричиненим COVID 19, може негативно впливати на сперматогенез.

Хоча біль у яєчках може бути незвичним проявом і може виникати при інфікуванні COVID-19, що вказує на зв'язок з орхітом [55-57]. Duarte-Neto AN. et al. (2022) спостерігали застійні явища в яєчках, потовщення тестикулярної базилеми та інтерстиціальний набряк у чоловіків, інфікованих COVID-19, які можна порівняти з симптомами інтерстиціального орхіту [28]. Більше того, кількість клітин Сертолі та Лейдіга зменшилася [28, 58, 59], а кровоносні судини яєчок демонстрували сильну експресію молекули адгезії судинних клітин (VCAM) у інфікованих чоловіків.

Фібробласти, сперматогонії, клітини Сертолі та Лейдіга виявилися позитивними на антиген SARS-CoV-2 [28]. У чоловіків, інфікованих COVID 19, також спостерігалися вищі рівні прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), ІФН- $\gamma$ , ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6, у плазмі сперми [60, 61].

У померлих людей Zafar MI. et al. (2020) та Shastri A. et al. (2020) спостерігали помітну втрату статевої клітини і підвищений рівень апоптичних клітин, CD3+ (зрілі Т-лімфоцити) (зрілих Т-лімфоцитів), CD68+ (макрофагальних лімфоцитів), CD20+ (імунних клітин, що походять з макрофагів), CD20 (імунні клітини, що походять від В-клітин) та IgG в крові. у яєчку/придатку яєчка [18, 60]. У сукупності ці спостереження свідчать про те, що інфекція SARS-CoV-2 порушує репродуктивне мікросередовище, викликаючи ОС та запалення, тим самим пригнічуючи сперматогенез.

Best JC. et al. (2021) зазначив, що чоловіки, хворі на COVID-19, здебільшого страждали від довготривалих наслідків, і їхні репродуктивні функції були порушені навіть після одужання. Загальна кількість сперматозоїдів через 37 днів після одужання все ще була нижчою, ніж у вікових вірусно-негативних чоловіків [62]. Аналогічно, Guo TH. et al. (2021) виявили, що кількість сперматозоїдів, концентрація та рухливість сперматозоїдів були нижчими у чоловіків, які одужали через 29 днів, ніж у контрольних суб'єктів, тоді як параметри сперми, включаючи морфологію сперматозоїдів, значно покращилися через 56 днів після одужання [63]. На протипагу цьому, в іншому дослідженні Ruan Y. et al. (2021) було виявлено, що концентрація і загальна рухливість сперматозоїдів через 80 днів після одужання залишалися низькими [64]. Ще одне дослідження Hu B. et al. (2022) показало що якість сперми повернулася до норми лише через півроку [65]. Мета-аналіз семи досліджень, який виконав Tiwari S. et al. (2021), що включали 934 суб'єктів (середній вік  $37,34 \pm 10,5$  років) виявив погіршення якості сперми та підвищення рівня ЛГ і пролактину та пролактину під час одужання. Тому, чи погіршення якості сперми регулюється лише яєчками, залишається залишається незрозумілим [66]. Adamyan L. et al. (2021) досліджували транскрипційні зміни в спермі чоловіків, які одужали від COVID-19, і виявили, що гени в мітохондріях сперматозоїдів, які беруть участь у мітохондріальному окислювальному фосфорильованні та сигналізації толл-подібних рецепторів, були пригнічені. Фактично, всі гени, що кодують білки мітохондріального геному були різко пригнічені. Це потенційно може пояснити, як рухливість сперматозоїдів у чоловіків, які одужують після вірусної інфекції [67].

Більше того, Ghosh S. et al. (2022) досліджуючи протеоміку сперми показав, що рівні білків, пов'язаних з чоловічою фертильністю, в тому числі просапозин і семеногелін 1, були

помітно знижені після одужання. Сигнальні шляхи, пов'язані з репродуктивною функцією, такі як рухливість сперматозоїдів, регуляція адгезії, активність ендонуклеази активність ендонуклеази, розпізнавання ооцитів-сперматозоїдів та Т-реакція, були також пригнічені під час відновлення [68]. Gacci M. et al. (2021) показали, що IL-8 експресувався на патологічних рівнях у 75% чоловіків (33 особи) під час одужання [69]. Morselli S. et al. (2022) виявив негативні кореляції між кількістю сперматозоїдів та рівнями IL-1 $\beta$  і TNF $\alpha$  у спермі після одужання [70]. Загалом, сучасні дані свідчать про необхідність проведення ретельного подальшого спостереження, фокусуючись на фертильному статусі пацієнтів у період одужання. Крім того, деякі чоловіки, які одужали після COVID-19 показали краще відновлення сперматогенетичної здатності, ніж інші. Gharagozloo et al. виявили, що чоловіки з помірним перебігом COVID-19 у яких була азооспермія, могли швидко відновитися в міру згасання інфекції [47].

Paoli et al. продемонстрували, що функція яєчок не була пошкоджена безпосередньо, а непряме пошкодження є транзиторним під час відновлення [10]. Bao J. et al. (2022) визначив, що гормональні розлади та аномалії сперми поступово зникали в міру одужання від COVID-19 [71].

Термін «хвороба COVID-19» використовується для опису тривалої симптоматичної інфекції або збереження симптомів після одужання [72]. Дослідження Yoo SM. et al. (2022) показали, що «зтяжна хвороба COVID-19» зустрічається приблизно у 30% осіб, інфікованих COVID-19 [73]. Davis et al. (2021) охарактеризували COVID-19 за допомогою міжнародного онлайн-опитування, яке проводилося протягом 7 місяців. Найпоширенішими симптомами після 6 місяців були когнітивні порушення, втома та нездужання після фізичних навантажень. Середня поширеність симптомів, пов'язаних з ендокринною, репродуктивною та сечостатевою системи становила 62,25% [74]. За даними найбільшого когортного дослідження, проведеного Al-Aly Z. et al. (2022), вакцинація лише на 15% знизила довгостроковий ризик розвитку COVID-19 [75].

Висока поширеність довготривалих симптомів COVID, пов'язаних з чоловічою репродуктивною системою, а також обмежений захист, який забезпечує вакцинація, підкреслюють необхідність подальших досліджень щодо впливу різних варіантів SARS-CoV-2 на репродуктивну функцію чоловіків. Крім того, необхідно розробити більш ефективні вакцини проти різних варіантів SARS-CoV-2, щоб знизити рівень захворюваності та зниження ризиків, пов'язаних з довготривалою коронавірусною хворобою. Майбутні дослідження мають бути спрямовані на ранню діагностику репродуктивних порушень, спричинених COVID-19, щоб сприяти оптимізації результатів лікування.

### **Література/References:**

1. Tu Y-F, Chien C-S, Yarmishyn AA, Lin Y-Y, Luo Y-H, Lin Y-T, et al. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2657.
2. Wang S, Zhou X, Zhang T, Wang Z. The need for urogenital tract monitoring in COVID-19. *Nat Rev Urol.* 2020;17:314–5.
3. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D, et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J.* 2020;41:1804–6.
4. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020;26:367–73.
5. Younis JS, Abassi Z, Skorecki K. Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318:E878–80.
6. Sharma G, Volgman AS, Michos ED (2020) Sex differences in mortality from COVID-19 pandemic: are men vulnerable and women protected? *JACC Case Rep* 2(9):1407–1410
7. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA (2020) Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens* 9(3):186
8. Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar MI, Wu C, Long Y, Lu W, Pan F, Meng T, Zhao K et al (2020) Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *E Clin Med* 28:100604

9. Gupta P, Choudhary A, Gopal G, Kumar R, Kumar A, Tiwari P, Malhotra N. Detection of SARS-CoV2 virus using the real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction in semen and seminal plasma from men with active COVID-19 infection—A pilot study. *2021;37(4)* 331.
10. Paoli D, Pallotti F, Anzuini A, Bianchini S, Caponecchia L, Carraro A, Ciardi MR, Faja F, Fiori C, Gianfrilli D et al (2023) Male reproductive health after 3 months from SARS-CoV-2 infection: a multicentric study. *J Endocrinol Invest* 46:89–101
11. Corona G, Vena W, Pizzocaro A, Pallotti F, Paoli D, Rastrelli G, Baldi E, Cilloni N, Gacci M, Semeraro F et al (2022) Andrological effects of SARS-Cov-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 45(12):2207–2219
12. Nassau DE, Best JC, Kresch E, Gonzalez DC, Khodamoradi K, Ramasamy R (2022) Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. *BJU Int* 129(2):143–150
13. Patel DP, Punjani N, Guo J, Alukal JP, Li PS, Hotaling JM (2021) The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men’s health. *Fertil Steril* 115(4):813–823
14. Dai P, Qiao F, Chen Y, Chan DYL, Yim HCH, Fok KL, Chen H. SARS-CoV-2 and male infertility: from short- to long-term impacts. *J Endocrinol Invest*. 2023 Aug;46(8):1491-1507. doi: 10.1007/s40618-023-02055-x
15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181(2):271–280.e8
16. Al NA (2020) Histopathologic and autopsy findings in patients diagnosed with coronavirus disease 2019 (COVID-19): what we know so far based on correlation with clinical, morphologic and pathobiological aspects. *Adv Anat Pathol* 27(6):363–370
17. Fu J, Zhou B, Zhang L, Balaji KS, Wei C, Liu X, Chen H, Peng J, Fu J (2020) Expressions and significances of the angiotensinconverting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol Biol Rep* 47(6):4383–4392
18. Shastri A, Wheat J, Agrawal S, Chaterjee N, Shastri J (2020) Delayed clearance of SARS-CoV2 in male compared to female patients: High ACE2 expression in testes suggests possible existence of gender-specific viral reservoirs. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20060566>
19. Ma X, Guan C, Chen R, Wang Y, Feng S, Wang R, Qu G, Zhao S, Wang F, Wang X et al (2021) Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARSCoV- 2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 18(2):487–489
20. Nguyen TT, Hulme J, Tran HD, Vo TK, Vo GV (2022) The potential impact of COVID-19 on male reproductive health. *J Endocrinol Invest* 45:1483–1495
21. Batiha O, Al-Deeb T, Al-Zoubi E, Alsharu E (2020) Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. *Andrologia* 52(9):e13791.
22. Wang Z, Xu X (2020) scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARSCoV- 2 infection in spermatogonia, leydig and sertoli cells. *Cells* 9(4):920.
23. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, Hua J (2020) The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med* 24(16):9472–9477
24. Qi J, Zhou Y, Hua J, Zhang L, Bian J, Liu B, Zhao Z, Jin S (2021) The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Int J Environ Res Public Health* 18(1):284
25. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P et al (2020) Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584(7821):430–436
26. Re GW (2004) Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am J Epidemiol* 160(9):925–926
27. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, Winter H, Meister M, Veith C, Boots AW et al. (2020) SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are

- primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J* 39(10):e105114
28. Duarte-Neto AN, Teixeira TA, Caldini EG, Kanamura CT, Gomes-Gouvea MS, Dos Santos ABG, Monteiro RAA, Pinho JRR, Mauad T, da Silva LFF et al (2022) Testicular pathology in fatal COVID-19: a descriptive autopsy study. *Andrology* 10(1):13–23
  29. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, Spreafico F, Greco GF, Cervi G, Pecoriello A. et al (2021) Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology* 9(1):88–98
  30. Zhou YQ, Wang K, Wang XY, Cui HY, Zhao Y, Zhu P, Chen ZN (2022) SARS-CoV-2 pseudovirus enters the host cells through spike protein-CD147 in an Arf6-dependent manner. *Emerg Microbes Infect* 11(1):1135–1144
  31. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, Wei D, Zhang Y, Sun XX, Gong L (2020) CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther* 5(1):10.
  32. Chen H, Lam Fok K, Jiang X, Chan HC (2012) New insights into germ cell migration and survival/apoptosis in spermatogenesis: lessons from CD147. *Spermatogenesis* 2(4):264–272
  33. Chen H, Fok KL, Yu S, Jiang J, Chen Z, Gui Y, Cai Z, Chan HC (2011) CD147 is required for matrix metalloproteinases-2 production and germ cell migration during spermatogenesis. *Mol Hum Reprod* 17(7):405–414
  34. Chen H, Fok KL, Jiang X, Jiang J, Chen Z, Gui Y, Chan HC, Cai Z (2012) CD147 regulates apoptosis in mouse spermatocytes but not spermatogonia. *Hum Reprod* 27(6):1568–1576
  35. Wang C, Fok KL, Cai Z, Chen H, Chan HC (2017) CD147 regulates extrinsic apoptosis in spermatocytes by modulating NFκB signaling pathways. *Oncotarget* 8(2):3132
  36. Chen H, Shi X, Li X, Diao R, Ma Q, Jin J, Qiu Z, Li C, Yu MK, Wang C et al (2021) CD147 deficiency is associated with impaired sperm motility/acrosome reaction and offers a therapeutic target for asthenozoospermia. *Mol Ther Nucleic Acids* 26:1374–1386
  37. Nishimura H, L'Hernault SW (2017) Spermatogenesis. *Curr Biol* 27(18):R988–R994
  38. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S (2020) Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 3(5):e208292
  39. Machado B, Barcelos Barra G, Scherzer N, Massey J, Santos Luz H, Henrique Jacomo R, Santa Rita TH, Davis R (2021) Presence of SARS-CoV-2 RNA in semen-cohort study in the United States COVID-19 positive patients. *Infect Dis Rep* 13(1):96–101
  40. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, Cao Q, Ma L, He J, Li XF et al (2020) Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus* 6(5):1124–1129
  41. Muttar AAJ. 2022. Assessment of the sexual level of patients with COVID-19 thorough evaluation and analysis of sperm and reproductive hormones. *NVEO*. 1008–1015.
  42. Koc E, Keseroglu BB (2021) Does COVID-19 worsen the semen parameters? early results of a tertiary healthcare center. *Urol Int* 105(9–10):743–748
  43. Falahieh FM, Zarabadipour M, Mirani M, Abdiyan M, Dinparvar M, Alizadeh H, Paktinat S, Hosseinirad H (2021) Effects of moderate COVID-19 infection on semen oxidative status and parameters 14 and 120 days after diagnosis. *Reprod Fertil Dev* 33(12):683–690
  44. Erbay G, Sanli A, Turel H, Yavuz U, Erdogan A, Karabakan M, Yaris M, Gultekin MH (2021) Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: a multicenter study of 69 cases. *Andrology* 9(4):1060–1065
  45. Piroozmanesh H, Cheraghi E, Naserpoor L, Aghashahi M, Jannatifar R (2021) The effect of COVID-19 infection on sperm quality and male fertility. *Jentashapir J Cell Molec Biol* 12(2):e115390
  46. Abdelhamid MHM, Fella AA, Elmarghani AJRS (2023) An assessment of men semen alterations in SARS-CoV-2: is fever the principal concern? *30*:72–80
  47. Gharagozloo P, Cartagena S, Moazamian A, Drevet JR, Somkuti S, Aitken RJ (2022) Rapid impact of COVID-19 infection on semen quality: a case report. *Transl Androl Urol* 11(1):110–115

48. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, Alkurt G, Doganay L, Yuruk E, Muslumanoglu AY (2021) Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: a cross-sectional, pilot study. *Andrologia* 53(2):e13912
49. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Ye G, Mao Y, Xiong Y, Sun H, Zheng F, Chen Z et al (2021) Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol* 93(1):456–462
50. Scropo FI, Costantini E, Zucchi A, Illiano E, Trama F, Brancorsini S, Crocetto F, Gismondo MR, Deho F, Mercuriali A et al (2022) COVID-19 disease in clinical setting: impact on gonadal function, transmission risk, and sperm quality in young males. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 33(1):97–102
51. Guo L, Zhao S, Li W, Wang Y, Li L, Jiang S, Ren W, Yuan Q, Zhang F, Kong F et al (2021) Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology* 9(1):42–47
52. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, Kruessel JS, Bielfeld AP (2020) Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril* 114(2):233–238
53. Halliwell B, Cross CE (1994) Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. *Environ Health Perspect* 102(Suppl 10):5–12
54. Dutta S, Majzoub A, Agarwal A (2019) Oxidative stress and sperm function: a systematic review on evaluation and management. *Arab J Urol* 17(2):87–97
55. La Marca A, Busani S, Donno V, Guaraldi G, Ligabue G, Girardis M (2020) Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online* 41(5):903–906
56. Ediz C, Tavukcu HH, Akan S, Kizilkan YE, Alcin A, Oz K, Yilmaz O (2021) Is there any association of COVID-19 with testicular pain and epididymo-orchitis? *Int J Clin Pract* 75(3):e13753
57. Bridwell RE, Merrill DR, Griffith SA, Wray J, Oliver JJ (2021) A coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient with bilateral orchitis. *Am J Emerg Med* 42:260–e263
58. Cai Y, Wu X, Zhang Y, Xia J, Zhan Q (2020) Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) contamination in air and environment in temporary COVID-19 ICU Wards. *ResearchSquare*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-21384/v1>
59. Nie X, Qian L, Sun R, Huang B, Dong X, Xiao Q, Zhang Q, Lu T, Yue L, Chen S et al (2021) Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. *Cell* 184(3):775–791
60. Zafar MI, Li H (2020) COVID-19 and impairment of spermatogenesis: implications drawn from pathological alterations in testicles and seminal parameters. *EClinicalMedicine* 29:100671
61. Kunnumakkara AB, Rana V, Parama D, Banik K, Girisa S, Henamayee S, Thakur KK, Dutta U, Garodia P, Gupta SC et al (2021) COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: how are they related? *Life Sci* 284:119201
62. Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K, Lima TFN, Frech FS, Achua J, Rosete O, Mora B, Arora H, Ibrahim E et al (2021) Evaluation of SARS-CoV-2 in human semen and effect on total sperm number: a prospective observational study. *World J Mens Health* 39(3):489–495
63. Guo TH, Sang MY, Bai S, Ma H, Wan YY, Jiang XH, Zhang YW, Xu B, Chen H, Zheng XY et al (2021) Semen parameters in men recovered from COVID-19. *Asian J Androl* 23(5):479–483
64. Ruan Y, Hu B, Liu Z, Liu K, Jiang H, Li H, Li R, Luan Y, Liu X, Yu G et al (2021) No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: a perspective and urogenital evaluation. *Andrology* 9(1):99–106
65. Hu B, Liu K, Ruan Y, Wei X, Wu Y, Feng H, Deng Z, Liu J, Wang T (2022) Evaluation of mid- and long-term impact of COVID-19 on male fertility through evaluating semen parameters. *Transl Androl Urol* 11(2):159–167
66. Tiwari S, Kc N, Thapa S, Ghimire A, Bijukchhe S, Sah GS, Isnuwardana R

(2021) Semen parameters in men recovered from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Middle East Fertil Soc J 26(1):44

67. Adamyan L, Elagin V, Vechorko V, Stepanian A, Dashko A, Doroshenko D, Aznaurova Y, Sorokin M, Sunstova M, Drobyshev A et al (2021) COVID-19-associated inhibition of energy accumulation pathways in human semen samples. F S Sci 2(4):355–364

68. Ghosh S, Parikh S, Nissa MU, Acharjee A, Singh A, Patwa D, Makwana P, Athalye A, Barpanda A, Laloraya M et al (2022) Semen proteomics of COVID-19 convalescent men reveals disruption of key biological pathways relevant to male reproductive function. ACS Omega 7(10):8601–8612

69. Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, Pecoraro A, Manera A, Nicoletti R, Liaci A et al (2021) Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. Hum Reprod 36(6):1520–1529

70. Morselli S, Sebastianelli A, Liaci A, Zaccaro C, Pecoraro A, Nicoletti R, Manera A, Bisegna C, Campi R, Pollini S et al (2022) Male reproductive system inflammation after healing from coronavirus disease 2019. Andrology 10(6):1030–1037

71. Bao J, Guo Z, He J, Leng T, Wei Z, Wang C, Chen F (2022) Semen parameters and sex hormones as affected by SARS-CoV-2 infection: a systematic review. Prog Urol 32(16):1431–1439

72. Mahase E (2020) COVID-19: what do we know about “long COVID”? BMJ 370:2815

73. Yoo SM, Liu TC, Motwani Y, Sim MS, Viswanathan N, Samras N, Hsu F (2022) Wenger NS factors associated with Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) after diagnosis of symptomatic COVID-19 in the inpatient and outpatient setting in a diverse cohort. J Gen Intern Med 37(8):1988–1995

74. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A (2021) Characterizing long COVID in an international cohort 7 months of symptoms and their impact. Clin Med 38:101019

75. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y (2022) Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. Nat Med 28:1461–1467

#### **Внесок авторів/ authors' contribution:**

Усі автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію написання та затвердження статті. 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.

#### **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла до редакції 27.07. 2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 614.2

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889128>

*А. С. Анчев, В. С. Бірюков*

## ЯКІСТЬ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ - ГЛОБАЛЬНА ВИМОГА

ДП «Український науково - дослідний інститут медицини транспорту», м. Одеса

### Author's Information

Анчев А. С. ORCID 0000-0002-5051-1664

**Summary.** Anchev A. S., Biryukov V. S. **QUALITY OF MEDICAL SERVICES IS A GLOBAL REQUIREMENT.** - SE "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport", Odessa, Ukraine; e-mail: doctorjiraha@gmail.com. All countries strive to improve the performance of their health systems, developing, improving and implementing a national quality policy and strategy is a priority. With increasing attention to achieving universal health coverage, there is growing recognition that improving access to services must be accompanied by targeted efforts to improve the quality of health services to achieve the desired improvements in health outcomes. In developing a national quality policy and strategy, WHO identifies the following objectives: (a) to raise awareness, develop knowledge and skills on quality policies and strategies in low- and middle-income countries; (b) outline the key processes for planning, developing and implementing a national quality policy and strategy; (c) to support countries in doing so; and (d) to continue to collaboratively develop and document the processes involved in developing and implementing a national quality policy and strategy. Each country's journey to achieving universal health coverage is unique, shaped by diverse and complex factors. A well-designed national approach to quality can be a key driver for improving the performance of health systems in a given country. Quality of care occurs primarily at the level of interaction between provider and recipient of services, and is shaped by a much broader and more complex health system, a context that must be taken into account by those planning quality improvement efforts at the national level. Countries often use the WHO health system building blocks to analyse the impact of national quality improvement programmes on different parts of the health system in their real context, which helps to capture important underlying structures and processes and their impact on the delivery of quality care.

**Key words:** quality of care, access to health services, health system indicators

**Реферат.** Анчев А. С., Бірюков В. С. **ЯКІСТЬ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ - ГЛОБАЛЬНА ВИМОГА.** Країни прагнуть підвищити ефективність своїх систем охорони здоров'я, і тому пріоритетним завданням для них є розробка, вдосконалення та реалізація національної політики та стратегії у сфері якості. У зв'язку з тим, що все більше уваги приділяється досягненню загального охоплення медико-санітарними послугами, зростає розуміння того, що покращення доступу до послуг має супроводжуватись цілеспрямованими зусиллями щодо підвищення якості медичних послуг, що дозволить досягти необхідних покращень у показниках здоров'я населення. При розробці національної політики та стратегії у сфері якості ВООЗ формулює такі завдання: (а) підвищення обізнаності, розвиток знань та навичок щодо політики та стратегії у сфері якості в країнах з низьким та середнім рівнем доходів; (б) короткий виклад основних процесів планування,

розробки та реалізації національної політики та стратегії у сфері якості; (с) надання підтримки країнам у цьому напрямку; та (d) продовження спільної розробки та документування процесів, пов'язаних із формуванням та здійсненням національної політики та стратегії у сфері якості медичної допомоги. Кожна країна має власний шлях до забезпечення загального доступу до медичних послуг, який визначається різноманітними і складними факторами. Ретельно продуманий національний підхід до питань якості може стати одним із головних факторів для покращення показників систем охорони здоров'я у кожній конкретній країні. Якість обслуговування проявляється переважно на рівні взаємодії між постачальником та одержувачем послуг, воно формується в рамках набагато ширшої та складнішої системи охорони здоров'я, і цей контекст мають враховувати ті, хто планує роботу щодо покращення якості медичної допомоги у масштабах країни. Країни часто використовують структурні елементи системи охорони здоров'я, які пропонуються ВООЗ, щоб проаналізувати вплив національних програм підвищення якості на різні частини охорони здоров'я в їх реальному контексті, що допомагає врахувати важливі базові структури та процеси, а також їх вплив на надання якісного медичного обслуговування.

**Ключові слова:** якість медичної допомоги, доступ до медичних послуг, показники систем охорони здоров'я

Якість медичної допомоги (ЯМД) є одним із найчастіше цитованих принципів політики охорони здоров'я, і наразі вона займає важливе місце в повістці політиків на національному, європейському та міжнародному рівнях (ЄК, 2016; ОЕСР, 2017; ВООЗ, 2018; ВООЗ/ ОЕСР/ Світовий банк, 2018). На національному рівні вирішення цієї проблеми може бути мотивовано різними причинами – починаючи від загального зобов'язання надання ЯМД як суспільного блага або поновленого фокусування на результатах лікування пацієнтів у контексті популярних ідей охорони здоров'я, що ґрунтуються на цінностях. до виявлення конкретних проблем якості медичної допомоги.

Існує ціла низка причин (пере)фокусування на ЯМД у сучасному суспільстві. Насамперед це зростання обізнаності про прогалини у безпечній, ефективній та орієнтованій на людину допомозі;

посилення занепокоєння щодо суттєвих відмінностей практики у стандартах надання медичних послуг;

оновлення акценту на покращенні результатів лікування пацієнтів у контексті популярних на даний момент ідей охорони здоров'я, заснованих на цінностях;

очікування від громадськості, ЗМІ та громадянського суспільств зі зростаючим громадським попитом на прозорість і підзвітність;

прагнення до загального охоплення медичними послугами та розуміння того, що покращення доступу без належної уваги до якості не призведе до бажаних результатів у сфері охорони здоров'я населення;

зростаюче визнання необхідності узгодження ефективності надання державних та приватних послуг охорони здоров'я на фрагментованих та змішаних ринках охорони здоров'я;

підвищення розуміння критичної важливості довірених послуг для ефективної готовності до спалахів або інших складних надзвичайних ситуацій (ВООЗ, 2018, зі змінами).

Якісна охорона здоров'я - це лікування, яке є безпечним, ефективним, орієнтованим на пацієнта, своєчасним, дієвим і справедливим (National Academy of Medicine). ВООЗ також, як найважливішу характеристику якісного лікування, включає «інтеграцію» (integration) - тобто догляд та послуги, що координуються між постачальниками протягом профілактики, лікування та підтримки пацієнта.

Здатність груп лікарів та систем охорони здоров'я забезпечувати виконання цих вимог багато в чому визначає ймовірність позитивних результатів та задовільного досвіду надання медичної допомоги пацієнтам.

ЯМД - це рівень, при якому надання медичних послуг для населення підвищує ймовірність досягнення бажаних результатів та відповідає сучасним знанням. Забезпечення

якісного медичного обслуговування є складним і залишається найважливішим завданням, вирішення якого дозволить покращити здоров'я нації. Приділяючи особливу увагу ЯМД, країна може досягти значного прогресу в досягненні цілей сталого розвитку (Sustainable Development Goals — SDGs).

До десятки країн із найвищим рівнем охорони здоров'я входять Сінгапур, Люксембург, Швейцарія, Норвегія, Гонконг, Японія, Австрія, Швеція та Нідерланди. Оцінюючи цій показник враховують рівень фізичного і психічного здоров'я, інфраструктуру охорони здоров'я, профілактичний догляд. Рівень охорони здоров'я безпосередньо пов'язаний з політичною та економічною ситуацією в країні і якщо загальний показник життя населення країни низький, то й доступність якісного медичного обслуговування для більшості пацієнтів утруднений.

До 2030 року ВООЗ рекомендує досягти загального охоплення медико-санітарними послугами. Це означає, що для оптимального медичного обслуговування недостатньо просто забезпечити наявність інфраструктури, лікарських засобів, медичних виробів та певну кількість медичних працівників. Поліпшення показників охорони здоров'я потребує зосередження уваги на ЯМД, а це передбачає забезпечення ефективного, безпечного, орієнтованого на пацієнта лікування, яке є своєчасним та рівноправним.

Якісне медичне обслуговування характеризується такими показниками.

*Ефективність.* У лікуванні лікар має дотримуватися принципів доказової медицини.

*Безпека.* Сьогодні нерідко доводиться стикатися із негативним впливом призначеного лікування. За оцінкою фахівців, негативне вплив призначеного лікування знаходиться на 14-му місці серед джерел глобального тяжіння захворювань. В основному проблема безпеки стосується країн із низьким та середнім рівнем доходів. За даними [1, 2] до 83% випадків виникнення негативних наслідків лікування можна запобігти.

*Чоловік у центрі уваги.* Система охорони здоров'я повинна враховувати потреби та переваги пацієнтів. У країнах із низьким та середнім рівнем доходу вага, співчутливість та соціальна допомога залишаються на низькому рівні.

*Своєчасність.* Скорочення часу очікування планових та невідкладних процедур сприяє зниженню частоти ускладнень, побічних реакцій та смертності.

*Справедливість.* У країнах, у яких існує класова ієрархія, соціальне розшарування та різного виду дискримінації, можна спостерігати негативну динаміку за фактором справедливого надання медичної допомоги.

*Інтегрованість.* Існують значні прогалини в координації медичної допомоги, навіть у країнах із високим прибутком. Наприклад, лікарі не мають доступу до призначень інших фахівців, даних про надання спеціалізованої медичної допомоги.

*Продуктивність.* За даними ВООЗ, близько 20–40% усіх ресурсів охорони здоров'я витрачаються марно. Провідними причинами непродуктивності надання послуг є неналежне застосування лікарських засобів, субоптимальна комплектація персоналу, надмірне чи недостатнє застосування медичного обладнання, корупція та недостатнє використання інфраструктури.

ВООЗ виділяє 6 основних ідей у сфері охорони здоров'я, які допоможуть підвищити якість медичних послуг:

- упевненість у тому, що якісна, безпечна, пацієнт – орієнтована допомога є громадським благом, яке має бути доступним та забезпеченим для всіх громадян;
- визнання того, що більший доступ до медичної допомоги без уваги до її якості не призведе до бажаних результатів;
- визнання того, що стратегії підвищення ефективності систем охорони здоров'я мають брати до уваги обмежені фінансові можливості;
- необхідність забезпечення однаково високої ефективності надання державних та приватних послуг з охорони здоров'я;
- усвідомлення того, що якість медичних послуг має життєво важливе значення для стійкості національної безпеки;
- усвідомлення того, що необхідно задовольнити громадський попит на прозорість вибору лікування, ефективності та його результатів.

Надання неякісних послуг підриває авторитет системи охорони здоров'я в

суспільстві.

Наступні фактори безпосередньо впливають на ЯМД.

1. Координувана лікарем допомога
2. Високозв'язані інформаційні технології охорони здоров'я
3. Медична практика та дослідження, засновані на фактичних даних
4. Фокус на профілактичній допомозі
5. Надання допомоги з урахуванням культурних особливостей

Через низьке фінансування систем інформаційного забезпечення охорони здоров'я найчастіше дані про якість та результати лікування не фіксують взагалі або збір проводиться таким чином, що інформацію не можна аналізувати або порівнювати через відсутність стандартизованої термінології. Тому важливо забезпечити ефективність цих систем шляхом створення надійної реєстрації даних та національної системи ідентифікаторів пацієнтів для підтримки контролю якості під час надання медичної допомоги. Слід розробляти та впроваджувати електронний документообіг, а паралельно з ним розробити національне законодавство, яке захищає конфіденційність, дозволяючи використовувати особисті дані про здоров'я для досліджень та покращення якості надання медичної допомоги. Впровадження інформаційних технологій допоможе у проведенні збору та аналізу інформації та покращити інформування громадськості про те, як ці дані використовуються.

Оцінка медичних технологій (health technology assessment-НТА) узагальнює інформацію про медичні, економічні, соціальні та етичні питання, пов'язані з використанням медичних технологій. Прикладами оздоровчих технологій є лікарські засоби, медичне обладнання для діагностики та лікування, методи профілактики. Коли органи НТА просять оцінити нову медичну технологію, вони мають з'ясувати, працює вона краще, однак добре чи гірше, ніж існуючі альтернативи. Для цього їм зазвичай потрібно оцінити терапевтичний ефект препарату, а також потенційні побічні ефекти, вплив на якість життя та спосіб застосування. НТА також оцінює інші аспекти використання технології, наприклад, її вартість для пацієнта та її вплив на організацію систем охорони здоров'я під час адміністрування лікування.

Таким чином, це міждисциплінарний процес, який систематично переглядає медичні, економічні, організаційні, соціальні та етичні питання, пов'язані з використанням медичних технологій.

Основна мета ОМТ – надати особам, які формують політику, інформацію, що ґрунтується на доказах, щоб вони могли сформулювати політику охорони здоров'я, яка є безпечною, ефективною, орієнтованою на пацієнта та економічно ефективною. Він також використовується національними органами влади для прийняття рішень щодо того, які технології мають бути відшкодовані на національному рівні.

Медична допомога в кожній країні здійснюється в особливій політичній та економічній обстановці. З іншого боку, у всьому світі давно зникли межі для поширення нових медичних засобів та технологій. Такий швидкий інформаційний прогрес та обмежені ресурси національних систем охорони здоров'я потребують динамічної та адекватної реакції системи охорони здоров'я щодо додавання до існуючого набору технологій нових профілактичних, діагностичних, лікувальних та інших втручань. Причому ключовим обмеженням впровадження новачок у охорону здоров'я буде обмеженість ресурсів. У запровадженні узгоджених Європейських рекомендацій зазначається: «Щоб досягти найкращого медичного обслуговування у межах наявних ресурсів, слід підтримувати впровадження найефективніших технологій, беручи до уваги організаційні, соціальні та етичні питання» (Velasco Garrido M.V. et al. (Eds), 2010). Отже, для забезпечення прийнятного для національної безпеки рівня медичного обслуговування, особливо у країнах з низьким рівнем економічного розвитку, потрібно підвищувати рівень ефективності медичних технологій, що використовуються у національній системі охорони здоров'я.

Дані звіту ВООЗ «Delivering quality health services: A global imperative for universal health coverage» свідчать, що якість обслуговування, особливо у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, також перебуває на небажаному рівні.

Найближчі цілі ВООЗ спрямовані на те, щоб усі принципи надання ЯМД базувалися

на основі якості та ефективності. Розробка національної політики у сфері забезпечення якості є пріоритетним завданням, оскільки більшість країн прагне планомірно покращувати роботу системи охорони здоров'я.

Відповідно до Цілей сталого розвитку світова охорона здоров'я спрямована на загальне охоплення медико-санітарною допомогою та доступ до основних медичних послуг. Це дозволяє перейти до більш продуктивного та справедливого розвитку суспільства та економіки.

Медична допомога має бути якісною та ефективною навіть у найбіднішому регіоні, інакше економіка держави зазнає колосальних збитків на подолання наслідків неякісного лікування та даремно витрачає цінні фінансові, технічні та людські ресурси. Разом з тим загальне охоплення медико-санітарними послугами без якісного, ефективного лікування також загрожує понад витратами.

Тому нижче перелічені факти вимагають особливої уваги. Насамперед, забезпечення ЯМД (як лікувальної, так і профілактичної) має сприяти покращенню показників здоров'я населення.

- більшість пацієнтів не одержують лікування, заснованого на принципах доказової клінічної практики;
- через нераціональне та надмірне використання протимікробних препаратів у охороні здоров'я відзначається підвищення рівня антибіотикорезистентності;
- фінансові витрати, пов'язані з помилками у призначенні лікарських засобів, оцінюються у 42 млрд дол. США щороку.

Субстандартна ЯМД призводить до значних фінансових втрат систем охорони здоров'я. При цьому великий обсяг ресурсів охорони здоров'я витрачається неефективно.

Організація економічної співпраці та розвитку (OECD) проводить огляд якості національних систем охорони здоров'я, дані яких свідчать про необхідність підвищення прозорості щодо ефективності послуг та результатів лікування. При цьому інформація має бути доступною всім зацікавленим особам, включаючи пацієнтів, фахівців охорони здоров'я, регуляторні органи.

Завдяки цілям розвитку, сформульованим у «Декларації тисячоліття» (Millennium Development Goals — MDGs) ООН можливо досягти глобального прогресу в галузі охорони здоров'я для країн з низьким та середнім рівнем доходу, а саме зниження дитячої та материнської смертності, частоти нових випадків ВІЛ, зниження інфекції та ін. Відповідно до основних документів ООН глобальною метою в галузі охорони здоров'я є забезпечення здорового способу життя та підвищення добробуту людей. У цьому медичне страхування вважається основним чинником задля досягнення зазначених цілей.

Інтегрована модель лікування Kaiser Permanente відома своєю високою якістю, економічною ефективністю та високим результатом. Модель включає 8 медичних груп, які працюють разом за взаємною угодою, заснованою на цінностях, для надання допомоги. Коли догляд, охоплення та медичні заклади знаходяться під одним зонтиком, фінансові стимули, які заохочують пропонувати більший обсяг послуг, усуваються. Лікарі можуть зосередитися на профілактиці та якісних результатах, замість того, щоб надавати окремі послуги, які приносять дохід.

У цій інтегрованій системі лікарі Permanente можуть вільно зосереджуватися на медичній практиці та наданні милосердної, орієнтованої на пацієнта допомоги. Об'єднані інтегрованими електронними медичними записами (одна з найбільших та найдосконаліших колекцій у країні), лікарі та бригади з догляду мають доступ до інформації про здоров'я пацієнтів різних спеціальностей та місць, що полегшує координацію медичної допомоги. А завдяки доступу в режимі реальної години до точної інформації про стан здоров'я пацієнтів, зокрема скринінгу, результатів лабораторії та аналізів, рецептів, алергії та попередніх приміток лікаря, лікарі та інші клініцисти можуть надати правильну допомогу у потрібному місці у потрібну годину. Цей унікальний підхід до догляду має назву Permanente Medicine, метою якого є якість і медична досконалість.

Ця взаємопов'язана модель надає додаткові можливості для покращення якості. Наприклад, Kaiser Permanente розробивши процеси, за якими аптечні відділи тісно співпрацюють із командами лікарів, які виписують рецепти, щоб створити формуляр, який

ґрунтується на останніх даних (окремі лікарі мають право робити винятки, коли це доречно).

Подібним чином лікарі та інші професіонали Kaiser Permanente визначають медичні вироби, такі як пристрої, довговічне обладнання та імпланти, які дають бажані результати лікування. Цей підхід об'єднує тисячі лікарів, які використовують одне й те саме обладнання та набувають спільного досвіду, що додатково сприяє економічній ефективності, надаючи Kaiser Permanente можливість вести переговори щодо нижчих цін.

Система охорони здоров'я повинна забезпечувати доступність медичних послуг протягом життя пацієнта, включаючи зниження ризику захворювання, скринінг, лікування, реабілітацію та паліативну допомогу. Доказова база щодо ефективності різних методів лікування та профілактики захворювань постійно збільшується, тому для досягнення якості медичної допомоги необхідно забезпечити систематичне включення нових даних до схем лікування.

Підтримка ухвалення клінічних рішень (Clinical decision support - CDS) - це своєчасне надання інформації для підвищення ефективності надання допомоги.

Національна політика у сфері підвищення якості охорони здоров'я може передбачати розробку законодавчої бази для створення нових державних та адміністративних інституцій або формування нових механізмів регулювання (наприклад, перевірка та акредитація). Єдиного правильного способу не існує, але для забезпечення якості медичного обслуговування уряд, керівники систем охорони здоров'я, пацієнти та лікарі повинні діяти спільно.

При цьому важливо ухвалити визначення поняття якості, провести ситуаційний аналіз поточного стану. Для забезпечення клінічної ефективності лікування важлива співпраця між регуляторними органами, професійними організаціями та організаціями пацієнтів. Для застосування принципу пацієнт - орієнтованості необхідно розширити права та можливості пацієнтів. Для контролю за впровадженням національної політики у сфері якості необхідний моніторинг результатів лікування.

### **Висновок**

Система забезпечення якості має бути вбудована в основу системи охорони здоров'я незалежно від стану медицини. Система охорони здоров'я має забезпечувати обмін інформацією на всіх рівнях ієрархії з метою якісного співробітництва та обізнаності. Ця трансформація відносин має поєднуватися з новими механізмами, що дозволяють уряду та лідерам системи охорони здоров'я враховувати та зміцнювати довіру громадян до медичних послуг.

### **Література/References:**

1. Quality of care: a process for making strategic choices in health systems. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington (DC): National Academies Press; 2001.
3. Improving value in health care: measuring quality. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2010.
4. Donaldson LJ, Donaldson RJ. Essential public health, 2nd edition. Petroc Press; 2000.
5. Miranda S, Olexa GA. Creating a just culture: recalibrating our culture of patient safety. Pennsylvania Nurse. 2013;68(4):4–9.
6. Pronovost PJ, Wachter RM. Progress in patient safety: a glass fuller than it seems. American Journal of Medical Quality. 2014;29(2):165–9.
7. Marx D. Patient safety and the «just culture»: a primer for health care executives. New York: Columbia University; 2001.
8. Everybody's business – strengthening health systems to improve health outcomes: WHO's framework for action. Geneva: World Health Organization; 2007.
9. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. New York: United Nations; 2015 (<https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld>, accessed 2 February 2018).
10. Health Financing. What is Universal Health Coverage? Geneva: World Health

Organization ([http://www.who.int/health\\_financing/universal\\_coverage\\_definition/en/](http://www.who.int/health_financing/universal_coverage_definition/en/), accessed 10 August 2018).

11. What is universal health coverage? Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://www.who.int/features/qa/universal\\_health\\_coverage/en/](http://www.who.int/features/qa/universal_health_coverage/en/), accessed 2 February 2018).

12. Strengthening integrated people-centred health services. Resolution WHA69.24. Sixty-ninth World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 2016.

13. Service delivery and safety: World Health Assembly adopts Framework on Integrated Peoplecentred Health Services. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/people-centred-care/framework-wha/en/>, accessed 2 February 2018).

14. Strengthening integrated people-centred health services. Resolution WHA69.24. Sixty-ninth World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 2016.

15. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Memorial Fund Quarterly*. 1966;44(3 Suppl):166-206.

16. Das J. The quality of medical care in low-income countries: from providers to markets. *PLoS Medicine*. 2011;8(4):e1000432.

17. Leatherman S, Sutherland K. The quest for quality in the NHS: a mid-term evaluation of the ten year quality agenda. London: Stationery Office; 2003.

18. Leatherman S, Sutherland K. Designing national quality reforms: a framework for action. *International Journal for Quality in Health Care*. 2007;19(6):334–40.

19. Leatherman S, Sutherland K. The quest for quality: refining the NHS reforms. London: Nuffield Trust; 2008.

20. Shekelle P, Lim YW, Mattke S, Damberg C. Does public release of performance results improve quality of care? A systematic review. London: Health Foundation; 2008.

21. Donabedian A. Explorations in quality assessment and monitoring, volume I. The definition of quality and approaches to its assessment. Ann Arbor, MI: Health Administration Press; 1980.

22. Starfield B. Basic concepts in population health and health care. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2001;55(7):452–4.

23. Rooney AL, van Ostenberg PR. Licensure, accreditation, and certification: approaches to health services quality. Bethesda: United States Agency for International Development; 1999.

24. Last JM, editor. A dictionary of public health. Oxford University Press; 2007.

25. Health systems strengthening glossary. Geneva: World Health Organization ([http://www.who.int/healthsystems/hss\\_glossary/en/](http://www.who.int/healthsystems/hss_glossary/en/), accessed 6 February 2018).

26. Starfield B. Equity in health. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2002;56:483–4.

27. Dahlgren G, Whitehead M. Concepts and principles for tackling social inequities in health: Levelling up. Part 1. In: Research on the social and economic determinants of health, no. 2. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2006.

28. Closing the gap in a generation: achieving health equity by addressing the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva: World Health Organization; 2008.

29. La renovación de la atención primaria a la salud en las Américas. Washington (DC): OPS/OMS; 2007 ([http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Renovacion\\_Atencion\\_Primeria\\_Salud\\_AmericasOPS.pdf](http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Renovacion_Atencion_Primeria_Salud_AmericasOPS.pdf), accessed 16 October 2017)

30. Roberts JL. A glossary of technical terms on the economics and finance of health services. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1998.

31. Salud en las Américas, volume I. Washington (DC): Pan American Health Organization; 2007.

32. Preamble to the Constitution of the World Health Organization, adopted at the International Health Conference. New York: World Health Organization; 1946.

33. Preamble to the Constitution of the World Health Organization, adopted at the International Health Conference. New York: World Health Organization; 1946.

34. Murray C, Evans D, editors. Health systems performance assessment: debates, methods and empiricism. Geneva: World Health Organization; 2003.

35. WHO Executive Board, 128th session. Strengthening health systems: current trends

and challenges. Geneva: World Health Organization; 2011.

36. Islam M, editor. Health systems assessment approach: a how-to manual. Submitted to the United States Agency for International Development in collaboration with Health Systems 20/20, Partners for Health Reformplus, Quality Assurance Project, and Rational Pharmaceutical Management Plus; 2007.

37. Clean care is safer care: infection prevention and control. Geneva: World Health Organization (<http://www.who.int/infection-prevention/about/ipc/en/>, accessed 6 February 2018).

#### **Внесок автора(-ів) / authors' contribution**

Робота є одноосібною. Автор прочитав й погодився з опублікованою версією рукопису.

#### **Фінансування /Funding**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

**Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement** – не потрібен

**Заява про поінформовану згоду /Informed Consent Statement**

Не потрібна

#### **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 09.07.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616-001.8-036.88-091.5:305-053

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13911680>

*Є. А. Варфоломєєв, А. О. Плетенецька, С. С.Бондар*

## **ГЕНДЕРНІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВИПАДКІВ МЕХАНІЧНОЇ АСФІКСІЇ ЧЕРЕЗ ПОВІШЕННЯ**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

#### **Authors Information**

**Варфоломєєв Є. А.** e-mail: [war.fall.ev@gmail.com](mailto:war.fall.ev@gmail.com); ORCID ID: 0000-0003-0539-9682,

Researcher ID: GVS-7252-2022

**Плетенецька А.О.** e-mail: [fantasyalinka@gmail.com](mailto:fantasyalinka@gmail.com); ORCID ID: 0000-0002-7029-3377,

Researcher ID:AAZ-9198-2021.

**Summary.** Varfolomeiev Y. A., Pletenetska A. O., Bondar S. S. **GENDER AND AGE CHARACTERISTICS OF CASES OF MECHANICAL ASPHYXIA DUE TO HANGING.** - *Department of Forensic Medicine and Medical Law of the Bohomolets National Medical University. E-mail: [war.fall.ev@gmail.com](mailto:war.fall.ev@gmail.com).* Suicide is one of the leading causes of violent death. One of the most common ways of committing suicide in the world is hanging, with a fatality rate of over 80%. In the course of the study, an analysis of the annual reports of the forensic medical bureau in Ukraine for the five-year period of 2017-2021 was carried out. An analysis of cases of hanging by gender and age groups, a general analysis of cases of mechanical asphyxiation and violent death in Ukraine during the specified years of the study was performed. It was established

that the vast majority of deaths in the structure of mechanical asphyxiation were cases of hanging. The number of deaths due to hanging was equal to 30,959 cases, which accounted for approximately 98.5% and 63.8% of deaths from strangulation mechanical asphyxia and mechanical asphyxia in general, respectively. The vast majority of people who died as a result of hanging were men. At the same time, the percentage of deaths from mechanical asphyxiation due to hanging was 83% and 17% among men and women, respectively. According to the age distribution, the majority of people who died as a result of hanging belonged to the adult population, with the maximum number in the group of people older than 60 years. Predominance of cases of mechanical asphyxiation due to hanging among the elderly may act as an indirect indicator of low quality of life of persons of the specified age group, which may be one of the causes of suicide.

**Key words:** mechanical asphyxia, hanging, suicides.

**Реферат.** Варфоломеев С. А., Плетенецька А. О., Бондар С. С. **ГЕНДЕРНІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВИПАДКІВ МЕХАНІЧНОЇ АСФІКСІЇ ЧЕРЕЗ ПОВІШЕННЯ.** [war.fall.ev@gmail.com](mailto:war.fall.ev@gmail.com). Самогубство є однією з провідних причин насильницької смерті. Одним з найрозповсюдженіших у світі способів заподіяння самогубства є повішення, при цьому відсоток летальності при ньому сягає вище 80%. В ході дослідження проведено аналіз річних звітів бюро судово-медичної експертизи в Україні за п'ятирічний період 2017-2021 років. Проведено аналіз випадків повішення за статтю та віковими групами, загальний аналіз випадків механічної асфіксії та насильницької смерті в Україні за зазначені роки дослідження. Встановлено, що переважно більшість випадків смерті внаслідок механічної асфіксії складала механічна асфіксія внаслідок повішення. Кількість смертей внаслідок повішення дорівнювала 30959 випадків, що складало приблизно 98,5% та 63,8% в структурі смерті від странгуляційної механічної асфіксії та механічної асфіксії в цілому відповідно. Переважно більшість осіб, що загинули внаслідок повішення склали чоловіки. При цьому відсоткове співвідношення смертей від механічної асфіксії внаслідок повішення складало 83% та 17% між чоловіками та жінками відповідно. За віковим розподілом переважна кількість осіб, що загинули внаслідок повішення відносилась до дорослого населення, з максимальною кількістю у групі осіб старших за 60 років. Переважання випадків механічної асфіксії внаслідок повішення серед осіб похилого віку може виступати в ролі непрямого індикатора низької якості життя осіб зазначеної вікової групи, що може бути однією з причин заподіяння самогубства.

**Ключові слова:** механічна асфіксія, повішення, самогубства.

**Вступ.** Самогубство є однією з важливих соціальних проблем сучасного суспільства та однією з провідних причин смерті працездатного населення. Так, наприклад, за даними дослідників, в 2008 році кількість осіб, що загинули внаслідок суїцидів в світі наближалась до 800000 та сягала 15% в структурі насильницької смерті та 1,4% в структурі загальної смертності [1]. Проблема самогубств є надзвичайно важливою і в Україні. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я в 2019 році стандартизований за віком рівень смертності від суїцидів в Україні складав 17,7 (13,0-23,5) на сто тисяч населення, а за статевим розподілом становив 32,7 (24,1-43,1) серед чоловіків та 4,7 (3,3-6,4) серед жінок. В 2018 році зазначені показники склали 18,0 (13,7-23,0) на сто тисяч населення та 33,3 (25,6-42,4) і 4,6 (3,4-6,2) серед чоловіків та жінок відповідно [2]. Приблизно аналогічні значення визначались і протягом 2014-2017 років, що виводило Україну на місце в другій десятці лідерів серед країн за рейтингом самогубств.

Відомо, що одним з найрозповсюдженіших способів заподіяння самогубства є повішення, при цьому відсоток летальності при повішенні сягає вище 80%, що робить механічну асфіксію шляхом повішення одним з найбільш ефективних способів самостійного переривання власного життя [3, 4, 5]. Причиною настання смерті при повішенні є розвиток механічної асфіксії, тобто такого виду асфіксії, при якому кисневе голодування та накопичення в організмі оксиду вуглецю настає внаслідок механічної перешкоди для надходження повітря в дихальні шляхи. Відомо, що механічні асфіксії

розподіляються на странгуляційні, обтураційні, компресійні та інші, при цьому при странгуляційній механічній асфіксії травмуючий чинник (предмет, руки) діє на шию зовні за механізмом стиснення. Повищення є різновидом саме странгуляційної механічної асфіксії, при якій стиснення шиї петлею відбувається під дією ваги власного тіла, супроводжується настанням втрати свідомості в дуже короткий проміжок часу, обчислюваний секундами [6] та призводить до повної зупинки кровообігу протягом декількох хвилин [7]. Зазначені вище показники термінів втрати свідомості та зупинки кровообігу є факторами, що фактично позбавляють людину, що вчинила повішення, будь-якої можливості на самостійне врятування та зумовлюють високий відсоток летальності, за показником якого механічна асфіксія шляхом повішення займає друге місце, поступаючись тільки самогубствам, вчиненим шляхом застосування вогнепальної зброї [5].

**Метою** проведеного дослідження було вивчення місця повішення, як причини смерті, в структурі механічної асфіксії та насильницької смерті в цілому, виявлення статевих та вікових груп ризику, щодо заподіяння повішення.

**Матеріали і методи дослідження.** Матеріалами дослідження були річні звіти бюро судово-медичної експертизи в Україні, що містили дані стосовно причин смерті осіб, трупи яких були досліджені в установах судово-медичної служби України протягом 2017-2021 років, тобто до початку повномасштабного військового конфлікту. В ході дослідження особи, що загинули від механічної асфіксії внаслідок повішення протягом зазначених п'яти років були розподілені за статтю (чоловіча та жіноча) та за восьми віковими групами, а саме: діти віком до семи років, від семи до дванадцяти років, від дванадцяти до вісімнадцяти років, дорослі віком від вісімнадцяти до тридцяти років, від тридцяти одного до сорока років, від сорока одного до п'ятдесяти років, від п'ятдесяти одного до шістдесяти років та старші за шістдесят років. Крім цього за вищезазначеними критеріями були досліджені випадки смерті від механічної асфіксії в цілому, випадки странгуляційної механічної асфіксії та загальна кількість насильницьких смертей в Україні за роки дослідження.

**Результати.** За даними звітів бюро судово-медичної експертизи загальна кількість насильницьких смертей в Україні за обраний для проведення дослідження проміжок часу (2017-2021 роки) складала 150370 випадків з середнім річним значенням 30074 та коливалась від мінімального значення 28690 до максимального значення 31219 померлих внаслідок насильницької смерті осіб в 2020 та 2017 роках відповідно. Разом з тим, загальна кількість смертей від механічної асфіксії за зазначений вище проміжок часу склала 48532 випадки з середнім річним значенням 9706,4. За окремі роки випадки настання смерті внаслідок механічної асфіксії розподілялись наступним чином: у 2017 році – 10213 випадків, в 2018 році – 9904 випадки, в 2019 році – 9691 випадок, в 2020 році – 9381 та в 2021 році 9334 випадки. Таким чином відсоток механічної асфіксії в структурі насильницької смерті коливався від 31,8% до 32,7%, а в середньому за досліджений п'ятирічний проміжок часу складав 32,27%. Більшість випадків настання смерті при механічній асфіксії визначалась серед осіб чоловічої статі та складала 82,5% (40058 випадків) від загальної кількості підтверджених смертей внаслідок механічної асфіксії.

При аналізі випадків настання смерті внаслідок странгуляційної механічної асфіксії (повішення, задушення петлею чи руками) встановлено, що в структурі асфіктичної смерті в цілому, странгуляційна асфіксія займала провідне за кількістю місце. Так, за досліджуваний проміжок часу загальна кількість смертей внаслідок странгуляційної механічної асфіксії складала 31439 випадки, тобто майже 65% в структурі смерті від механічної асфіксії загалом. При цьому випадки настання смерті внаслідок задушення петлею та задушення руками складала 0,49% та 0,52% відповідно,

Натомість переважну більшість випадків смерті внаслідок странгуляції складала механічна асфіксія внаслідок повішення. За п'ятирічний період 2017-2021 років кількість смертей внаслідок повішення дорівнювала 30959 випадків, що складало приблизно 98,5% та 63,8% в структурі смерті від странгуляційної механічної асфіксії та механічної асфіксії в цілому відповідно.



*Рис. 1.* Розподілення механічної асфіксії за окремими видами в структурі смертності від механічної асфіксії протягом 2017-2021 років.

В вищенаведеній діаграмі наглядно відображена питома вага окремих видів механічної асфіксії в структурі смертності від механічної асфіксії в цілому в Україні за 2017-2021 роки. Як вже було зазначено найбільший відсоток склали випадки настання смерті від странгуляційної механічної асфіксії внаслідок повішення, а саме 63,8%, при цьому інші види странгуляційної механічної асфіксії (удавлення руками та удавлення петлею) в загальній структурі смертності від асфіксії за досліджуваний проміжок часу склали приблизно лише 1%. Істотний частину у структурі смерті внаслідок механічної асфіксії займали також випадки утоплення (приблизно 20%) та випадки обтураційної механічної асфіксії, а саме закриття дихальних шляхів стороннім тілом та закриття отворів рота і носа (разом приблизно 11%). Випадки механічної асфіксії внаслідок стиснення грудей та живота (компресійна механічна асфіксія) склали приблизно 0,7% в структурі смертності від механічної асфіксії. Решту випадків складала асфіксія, що не може бути віднесена до вищеперерахованих груп, комбінована механічна асфіксія, тощо.

При проведенні аналізу розподілення за статтю осіб, що загинули в Україні від механічної асфіксії внаслідок повішення, протягом 2017-2021 років, встановлено, що кількість чоловіків, причиною смерті яких стала механічна асфіксія внаслідок повішення становила 25705 осіб, а кількість жінок померлих від тієї самої причини складала 5254 особи. Таким чином відсоткове співвідношення смертей від механічної асфіксії внаслідок повішення складало 83% та 17% між чоловіками та жінками відповідно. За показниками вікового розподілення випадків повішення переважна більшість їх визначалась серед дорослих осіб старше 18 років, а максимальна кількість зафіксована серед осіб похилого віку (старше 60 років). Так, серед дітей у віці до 7 років визначалось загалом 7 випадків настання смерті від механічної асфіксії внаслідок повішення, у віковій групі 7-11 років 54 випадки, а серед підлітків у віці 12-17 років – 426 випадки. У вікових групах старше вісімнадцяти років визначалось суттєве збільшення кількості випадків настання смерті внаслідок повішення, а саме серед осіб віком 18-30 років визначалось 3958 таких випадків, а у вікових групах 31-40 років, 41-50 років та 51-60 років – 6007, 5523 та 5534 випадки відповідно. Максимальна кількість смертей внаслідок повішення зафіксована у групі осіб старших за 60 років та складала 9450 випадків. Розподілення випадків повішення, як причини смерті серед різних вікових груп за статтю наведено на діаграмі (Рис. 2).

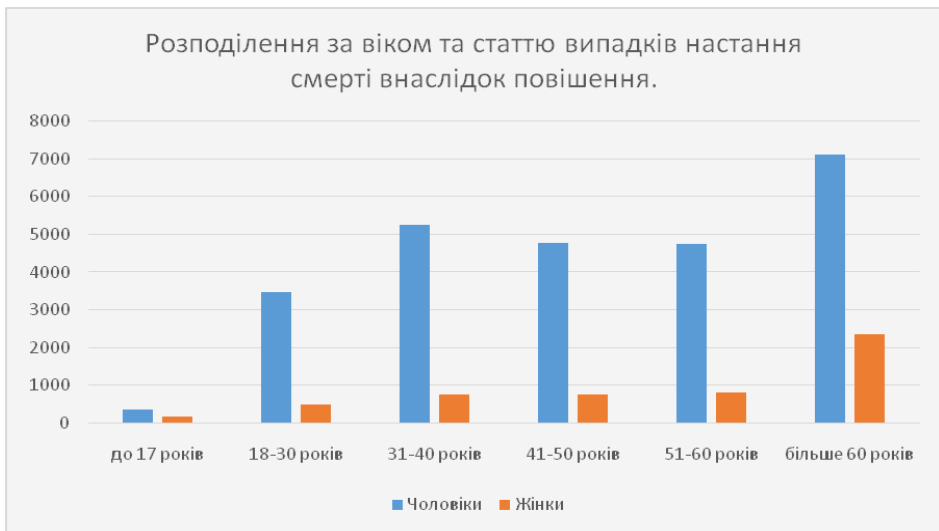


Рис. 2. Розподілення випадків настання смерті від механічної асфіксії внаслідок повішення протягом 2017-2021 років за віком та статтю.

**Обговорення.** Механічна асфіксія внаслідок повішення за родом смерті може відноситись, до вбивства, нещасного випадку (наприклад при аутоеротичній асфіксії) так і до самогубства, при цьому, беззаперечно, саме випадки самогубств є основною причиною настання смерті внаслідок повішення. Випадки повішення стабільно займають одне з провідних місць в структурі самогубств, в більшості країн лишаючись найрозповсюдженішим методом самостійного переривання власного життя [8]. В окремих країнах повішення за кількістю поступається лише самогубствам, спричиненим за допомогою вогнепальної зброї (переважно країни з відносно вільним доступом до вогнепальної зброї, наприклад Сполучені Штати Америки) та самогубствам внаслідок отруєння пестицидами (деякі країни східної Азії) [9, 10]. Отримані нами дані у вигляді значної кількості випадків настання смерті від механічної асфіксії внаслідок повішення (більше 20% від всієї насильницької смерті) підтверджують зазначену статистику.

В проведеному нами дослідженні встановлено значне переважання серед тих, хто загинув від механічної асфіксії внаслідок повішення, осіб чоловічої статі. Співвідношення між чоловіками та жінками, що загинули внаслідок повішення в Україні за досліджені роки складало майже 5:1. Значне переважання осіб чоловічої статі серед повішених зазначається і іноземними дослідниками як в країнах Європи так і поза її межами [11, 12, 13, 14, 15].

Дані щодо вікових груп серед осіб, що загинули від механічної асфіксії внаслідок повішення, в джерелах світової літератури є різними. Велика кількість джерел вказує на найбільше розповсюдження випадків повішення серед насамперед молодих людей працездатного віку, так, наприклад у Польщі максимальна кількість таких випадків приходилась на осіб віком 40-54 роки. Натомість в нашому дослідженні встановлено зростання кількості випадків повішення серед осіб похилого віку. Такий варіант розподілення широко відомий в світовій літературі під назвою «Угорський патерн» та також був неодноразово описаний у джерелах інформації [16, 17].

#### **Висновки:**

Механічна асфіксія внаслідок повішення займає одне з провідних місць в структурі насильницької смерті в Україні та за кількістю загалом перевищує 30000 протягом 2017-2021 років. Враховуючи те, що випадки настання смерті внаслідок повішення насамперед, в переважній більшості випадків, пов'язані з навмисним самоушкодженням та стосуються осіб дорослого віку, це відображає значну соціальну проблему, яка не може бути розглянута виключно в межах суто медичного дослідження. Проблема самогубств в цілому в Україні потребує вивчення на загальнодержавному рівні, дослідження якості життя окремих вікових та соціальних груп, здоров'я населення, психічного стану тощо, з наступним впровадженням

певних заходів профілактики, спрямованих на корекцію відповідних виявлених проблем. Особливу увагу на себе звертає також переважання випадків механічної асфіксії внаслідок підвищення серед осіб похилого віку, що може виступати в ролі непрямого індикатору низької якості життя осіб зазначеної вікової групи.

### **Література/References:**

1. Värnik P. Suicide in the World. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2012. Vol. 9, no. 3. P. 760–771. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph9030760>.
2. Global Health Observatory data repository. Suicide rate estimates, age-standardized estimates by country. URL: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.MHSUICIDEASDR?lang=en>
3. The epidemiology and prevention of suicide by hanging: a systematic review / D. Gunnell et al. *International Journal of Epidemiology*. 2005. Vol. 34, no. 2. P. 433–442. URL: <https://doi.org/10.1093/ije/dyh398>.
4. Farmer R., Rohde J. Effect of availability and acceptability of lethal instruments on suicide mortality AN ANALYSIS OF SOME INTERNATIONAL DATA. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1980. Vol. 62, no. 5. P. 436–445. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1980.tb00632.x>
5. Elnour A. A., Harrison J. Lethality of suicide methods. *Injury Prevention*. 2008. Vol. 14, no. 1. P. 39–45. URL: <https://doi.org/10.1136/ip.2007.016246>
6. Sauvageau A. Agonal Sequences in Four Filmed Hangings: Analysis of Respiratory and Movement Responses to Asphyxia by Hanging\*. *Journal of Forensic Sciences*. 2009. Vol. 54, no. 1. P. 192–194. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2008.00910.x>
7. Respiratory, Circulatory, and Neurological Responses to Hanging: A Review of Animal Models / E. Boghossian et al. *Journal of Forensic Sciences*. 2010. Vol. 55, no. 5. P. 1272–1277. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2010.01436.x>
8. Ajdacic-Gross V. Methods of suicide: international suicide patters derived from the WHO mortality database. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008. Vol. 86, no. 9. P. 726–732. URL: <https://doi.org/10.2471/blt.07.043489>.
9. Suicide: one person dies every 40 seconds. World Health Organization (WHO). URL: <https://www.who.int/news-room/detail/09-09-2019-suicide-one-person-dies-every-40-seconds>.
10. Wu K. C.-C., Chen Y.-Y., Yip P. S. F. Suicide Methods in Asia: Implications in Suicide Prevention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2012. Vol. 9, no. 4. P. 1135–1158. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph9041135>
11. The epidemiology and prevention of suicide by hanging: a systematic review / D. Gunnell et al. *International Journal of Epidemiology*. 2005. Vol. 34, no. 2. P. 433–442. URL: <https://doi.org/10.1093/ije/dyh398>
12. Wilkinson D., Gunnell D. Comparison of trends in method-specific suicide rates in Australia and England & Wales, 1968-97. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2000. Vol. 24, no. 2. P. 153–157. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1467-842x.2000.tb00135.x>
13. Forty years of increasing suicide mortality in Poland: Undercounting amidst a hanging epidemic? / P. Höfer et al. *BMC Public Health*. 2012. Vol. 12, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-644>
14. Unnatural Deaths in Shanghai from 2000 to 2009: A Retrospective Study of Forensic Autopsy Cases at the Shanghai Public Security Bureau / M. He et al. *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10, no. 6. P. e0131309. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131309>
15. Tulapunt N., Phanchan S., Peonim V. Hanging Fatalities in Central Bangkok, Thailand: A 13-Year Retrospective Study. *Clinical Medicine Insights: Pathology*. 2017. Vol. 10. P. 117955571769254. URL: <https://doi.org/10.1177/1179555717692545>
16. Lantos T., McNally R. J. Q., Nyári T. A. Patterns of suicide deaths in Hungary between 1995 and 2017. *SSM - Population Health*. 2021. Vol. 16. P. 100958. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100958>

17. Etzersdorfer E, Voracek M, Kapusta N, Sonneck G: Epidemiology of suicide in Austria 1990-2000: general decrease, but increased suicide risk for old men. Wien Klin Wochenschr 2005, 117(1-2):31-35.

**Внесок авторів / authors' contribution**

Всі автори зробили рівний вклад в написання роботи. Всі автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису.

**Фінансування /Funding**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

**Конфлікт інтересів /ConflictsofInterest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 03.09.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616-092;616-001;611.08;615.036  
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889138>

*Н. А. Золотарьова, Ю. І. Карпенко*

## ПОНЯТТЯ ГІПЕРМОБІЛЬНОСТІ СУГЛОБІВ ТА ГІПЕРМОБІЛЬНОГО СИНДРОМУ: МЕТОД СПРОЩЕНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПОШИРЕНІСТЬ У ПОПУЛЯЦІЇ

Одеський національний медичний університет

### Authors information

Золотарьова Н.А. <http://orcid.org/0000-0002-1085-366X>

Карпенко Ю.І. <https://orcid.org/0000-0001-5511-2446>

**Summary.** Zolotareva N. A., Karpenko Yu. I. **THE CONCEPT OF JOINT HYPERMOBILITY AND HYPERMOBILITY SYNDROME: A METHOD OF SIMPLIFIED DIAGNOSTIC AND PREVALENCE IN THE POPULATION.** - Odessa National Medical University; e-mail: [korona0704@gmail.com](mailto:korona0704@gmail.com). Hypermobility syndrome is a type of mesenchymal dysplasia which is characterized by increased joint mobility in combination with musculoskeletal system damage. Connective tissue dysplasia, including hypermobility syndrome, characterizes by systemic damage. It is clear that connective tissue dysplasias in general and hypermobility syndrome in particular are not such a “harmless” pathology. Difficulties in diagnosing hypermobility syndrome are also related to difficulties in hypermobility diagnosing itself. The purpose of the work is to propose a simplified screening method for joint hypermobility assessing, compare its informativeness with traditional Beighton criteria, and to study both the hypermobility and hypermobility syndrome prevalence in the adult population of the Southern region of Ukraine. 1060 people were examined, among whom benign hypermobility was registered in 14.9% and hypermobility syndrome with a formed pathology of the musculoskeletal system in 1.7% of the examined. The authors note the frequency of registration of hypermobility syndrome, which is identical to complex rheumatological diseases, for example, Bekhterev's disease, gouty arthritis and psoriatic arthropathy. The proposed method of screening diagnosis of joint hypermobility is quite informative compared to the traditionally used Beighton method, is simple and accessible, does not require special equipment, additionally allows determining the prevalence of hypermobility and can be recommended for population studies and outpatient practice. The obtained data indicate the need for clinical vigilance of family doctors, general practitioners and, of course, rheumatologists, from the point of view of the appearance in the specified contingent of patients not only of lesions of the musculoskeletal system, but also of other systems associated with general mesenchymal dysplasia which causes clinical comorbidity.

**Key words:** connective tissue, joint hypermobility, hypermobility syndrome, screening diagnosis, prevalence in the population

**Реферат.** Золотарьова Н. А., Карпенко Ю. І. **ПОНЯТТЯ ГІПЕРМОБІЛЬНОСТІ СУГЛОБІВ ТА ГІПЕРМОБІЛЬНОГО СИНДРОМУ: МЕТОД СПРОЩЕНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПОШИРЕНІСТЬ У ПОПУЛЯЦІЇ.** Гіпермобільний синдром є різновидом мезенхімальної дисплазії, яка характеризується підвищеною рухливістю суглобів у поєднанні з ураженням опорно-рухового апарату. Сполучнотканинній дисплазії, у тому числі й

гіпермобільного синдрому, притаманна системність ураження. Зрозуміло, що сполучнотканинні дисплазії загалом і гіпермобільний синдром, зокрема, не є такою вже «нешкідливою» патологією. Складнощі з постановкою діагнозу гіпермобільного синдрому пов'язані також із утрудненнями діагностики самої гіпермобільності. Мета роботи - запропонувати спрощений скринінговий метод оцінки гіпермобільності суглобів, порівняти його інформативність із традиційними критеріями Бейтона та вивчити поширеність гіпермобільності та гіпермобільного синдрому у дорослого населення Південного регіону України. Було обстежено 1060 осіб, з числа яких доброякісна гіпермобільність була зареєстрована у 14,9% та гіпермобільний синдром зі сформованою патологією опорно-рухової системи – у 1,7% обстежуваних. Автори відзначають частоту реєстрації гіпермобільного синдрому, яка є тотожно складним ревматологічним захворюванням, наприклад, хворобі Бехтерева, подагричному артрити та псоарітичній артропатії. Запропонований метод скринінгової діагностики гіпермобільності суглобів є досить інформативним порівняно з традиційно використовуваним методом Бейтона, простим і доступним, не вимагає спеціальної апаратури, додатково дозволяє визначити поширеність гіперрухливості і може бути рекомендований для популяційних досліджень та амбулаторної практики. Наведені фактичні дані свідчать про необхідність клінічної настороженості сімейних лікарів, загальної практики і, звичайно, ревматологів, з точки зору появи у вказаного контингенту хворих не лише уражень опорно-рухового апарату, але й інших систем, що пов'язано із загальною мезенхімальною дисплазією, що спричиняє появу клінічної коморбідності.

**Ключові слова:** сполучна тканина, гіпермобільність суглобів, гіпермобільний синдром, скринінгова діагностика, поширеність у популяції

## Вступ

Сполучна тканина привертала та продовжує привертати увагу вчених різних медичних спеціальностей. Біохімія нормальної і патологічно зміненої сполучної тканини протягом останніх 20-25 років є одним з розділів біохімічної науки, що найбільш інтенсивно розвиваються [1-4]. Це пов'язано з тим, що поряд з епітеліальною, м'язовою та нервовою тканинами, сполучна тканина є найбільш поширеною – загалом понад 50% маси людського організму [5]. Результатом цього є поява ще з 90-х років минулого століття все більшої кількості досліджень про варіанти її патології, причому вони стосуються досить широкого спектру різних медичних спеціальностей – ревматологія, кардіологія, педіатрія, гінекологія, офтальмологія, неврологія, дерматологія та ін. [6-15].

Така різноманітність розвитку патологічних станів мезенхіми зумовлена її одночасною участю у біомеханічній (опорній), метаболічній, морфогенетичній та репаративній функціях [16]. При цьому необхідно підкреслити, що незважаючи на численні наукові дані, що накопичуються, сучасні відомості про морфологію, фізіологію, біохімію і генетику сполучної тканини ще недостатньо пов'язані з розумінням її як єдиної системи.

Враховуючи те, що в опорно-руховому апараті сполучна тканина представлена найбільш широко (кістки, хрящі, сухожилля, зв'язки та ін. структури), перші дослідження в області сполучнотканинних дисплазій почалися в ревматології.

Відомо, що одним з найпоширеніших синдромів ревматичних хвороб є суглобовий, який характеризується, зазвичай, запальним чи дегенеративним процесом і обмеженням рухливості. Однак, досить давно було помічено, що деякі пацієнти, навпаки, мають у всіх або кількох суглобах підвищену, надмірну амплітуду рухливості. Цей стан було вперше описано ще 1967 р. Kirk J.A. із співав. [17] і отримало назву «синдром гіпермобільності суглобів». З тих пір за кордоном цей напрямок починає інтенсивно розвиватися, включаючи механізми формування даної патології [18].

Вперше на пострадянському просторі вивчення цієї проблеми розпочалося в Україні в середині 1990-х років в Одеському медичному інституті [19], а дещо пізніше привернуло увагу також інших учених України [20]. В даний час під гіпермобільний синдром (ГМС) внесений до класифікації до рубрики «Вроджені дефекти метаболізму сполучної тканини», і зараз під ним розуміється збільшення амплітуди руху одного або кількох суглобів у поєднанні з різною патологією суглобового та м'язового апарату.

Однак, незважаючи на важливість проблеми, особливо з точки зору ознак системності сполучнотканинної дисплазії, слід зазначити, що діагностика ГМС лікарями первинної ланки залишається дуже низькою і іноді «переглядається» не тільки ними, а й лікарями-ревматологами. Ще більш гнітюче враження справляє іноді нездатність лікаря відрізнити «доброякісну» гіпермобільність від ГМС, що вже сформувався. На наш погляд, цьому сприяє низка причин, а саме: недостатньо глибока вивченість даної патології в Україні, мала її представленість у науковій та популярній періодиці, недооціненість лікарями її поширеності та системності проявів і, нарешті, на наш погляд, дещо утруднена методика діагностики самої гіпермобільності.

**Мета роботи** - запропонувати спрощений скринінговий метод оцінки гіпермобільності суглобів, порівняти його інформативність із традиційними критеріями Бейтона та вивчити поширеність гіпермобільності та гіпермобільного синдрому у дорослого населення Південного регіону України.

#### **Матеріали та методи**

Були обстежені 1060 осіб, які проживали в м. Одесі та суміжних із нею областях (Одеська, Миколаївська, Херсонська). В основному це були студенти медичного університету м. Одеси, допризовники та молоді працівники. До дослідження не включалися особи, які займаються спортом, танцями, балетом, а також студенти-іноземці, щоб уникнути расових впливів.

Середній вік обстежуваних становив  $21.0 \pm 0.6$  років, з числа всі осіб жінок було 530, чоловіків – 530 осіб.

У всіх обстежуваних вивчалася наявність гіпермобільності суглобів (з поділом на легкий і виражений рівень), а також наявність ГМС (при приєднанні скарг з боку опорно-рухового апарату або об'єктивних ознак його ураження). Також у всіх спостережуваних за допомогою цього методу вивчалася поширеність гіпермобільності та ГМС у популяції та порівнювалася з аналогічними літературними показниками поширеності, отриманими з використанням діагностичних критеріїв Бейтона.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Найпоширенішим способом діагностування гіпермобільності теперішнім часом є використання критеріїв Бейтона, оцінка за якими подана нижче:

- пасивне згинання метакарпального суглоба V пальця на  $90^\circ$  в обидві сторони (1-2 бали);
- пасивне згинання I пальця у бік передпліччя при згинанні в променево-зап'ястковому суглобі (1-2 бали);
- перегинання обох ліктьових суглобів  $> 10$  градусів (1-2 бали);
- перегинання обох колінних суглобів  $> 10$  градусів (1-2 бали);
- при нахилі вперед при фіксованих колінних суглобах площині долонь пацієнта стосуються підлоги (1 бал).

Відсутність гіпермобільності визначають за методом Бейтона при сумі балів від 1 до 4, наявність помірної гіпермобільності - від 5 до 6 балів і вираженої гіпермобільності - від 7 до 9 балів.

З представлених критеріїв видно, що їх оцінка охоплює роботу 9 суглобів, що вимагає наявності кутоміра, певного підрахунку, не несе інформації про поширену або локальну форму гіперрухливості, - все зазначене робить її недостатньо інформативною, дещо громіздкою та тривалою, що особливо актуально при масштабних епідеміологічних дослідженнях або в амбулаторній практиці.

В процесі обстеження пацієнтів даним способом, ми обратили внимание, что, при наличии гипермобильности, как правило, 2 из 5 предложенных для ее оценки сустава обязательно демонстрируют гиперподвижность разной степени. Это касалось «пассивного сгибания I пальца в сторону предплечья» и «наклона вперед при фиксированных коленных суставах» т.е. инными словами при наличии в них гипермобильности, в остальных суставах диагностики по Бейтону повышенная амплитуда движения разной степени присутствовала.

Протягом обстеження пацієнтів даним способом ми звернули увагу, що за наявності гіпермобільності, як правило, 2 з 5 запропонованих для її оцінки суглоба обов'язково

демонструють гіперрухливість різного ступеня. Це стосувалося «пасивного згинання I пальця убік передпліччя» і «нахилу вперед при фіксованих колінних суглобах» тобто. інакше кажучи за наявності в них гіпермобільності, в інших суглобах при діагностиці за Бейтоном підвищена амплітуда руху різного ступеня також була присутня.

Це дозволило нам запропонувати метод діагностики гіпермобільності суглобів, що дозволяє швидко визначити її ступінь за амплітудою лише двох найбільш інформативних при цьому захворюванні суглобів, а також одночасно оцінити ще й поширеність. Метод - простий, доступний, не вимагає спеціальної апаратури [21] і полягає в наступному.

1. Пасивне згинання I пальця до долонної поверхні передпліччя:

а) палець майже наводиться до передпліччя – легкий ступінь гіпермобільності;

б) палець приводиться до передпліччя і за нього – виражений ступінь гіпермобільності;

2. Нахил тулубу вперед при фіксованих колінних суглобах:

а) досягнення підлоги пальцями (половиною долоні) – легкий ступінь гіпермобільності;

б) досягнення статі всією долонею і більше – виражений ступінь гіпермобільності.

Зазначена гіпермобільність будь-якого ступеня у двох і більше суглобах належала до поширеної, а в одному – до нерозповсюдженої (локальної) форми.

У порівнянні з критеріями Бейтона даний запатентований спосіб діагностики гіпермобільності дозволяє одночасно оцінити не тільки ступінь гіперрухомості суглобів людини, але й поширеність його гіперрухомих суглобів, він простий, не потребує спеціальної апаратури і є особливо актуальним для скринінгової діагностики гіпермобільності.

Слід також зазначити, що будь-який спрощений метод діагностики не повинен применшувати свою діагностичну цінність порівняно із загальнозживаними методами, навіть якщо вони громіздкіші. Для цього нами було вивчено поширеність гіпермобільності та ГМС у популяції Південного регіону України та порівняння отриманих даних з аналогічними з використанням для діагностики критеріїв Бейтона.

Гіпермобільність за ступенем оцінювалася яка виражена або легка, а діагноз ГМС виставлявся клінічно при приєднанні скарг на артралгії, дорсалгії та/або при наявності в анамнезі або об'єктивному дослідженні раннього остеохондрозу, частих розтягувань зв'язок, звичних вивихів і підвивихів ураження опорно-рухового апарату.

Отримані нами результати клінічного обстеження 1060 осіб наведені нижче (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл обстежених мобільності суглобів серед дорослого населення Південного регіону України (n=1060)**

Рухливість суглобів	Кількість осіб з різною рухливістю суглобів	%
Кількість обстежених осіб	1060	100
Фізіологічна рухливість суглобів	902	85.09
Гіперрухомість легкого ступеня	126	11.89
Гіперрухливість вираженого ступеня	32	3.02
Разом: гіпермобільність	158	14.91
ГМС із числа гіпермобільних осіб	18	11.39
ГМС із усіх обстежених	18	1.7

Чітко можна прослідкувати, що гіпермобільність суглобів було зареєстровано у 158 обстежених із 1060 осіб, тобто, поширеність ГМС склала 14,9%, причому ГМС легкого ступеня була зареєстрована майже в 4 рази частіше, ніж виражена ГМС (11,9% та 3,0%, відповідно;  $p < 0.01$ ).

Важливо, що з числа 158 осіб з доброякісною гіпермобільністю (без супутніх скарг або ураження з боку опорно-рухового апарату) у 18 осіб був відзначений діагностично підтверджений ГМС (зі скаргами та/або підтвердженим ураженням опорно-рухового апарату; 11.39%).

Таким чином, поширеність ГМС у популяції склала 1,7%, а серед осіб з гіпермобільністю – 11,39%.

Отримані дані щодо поширеності гіпермобільності в популяції (14,91%) збігаються з даними інших авторів, які вивчали її з використанням критеріїв Бейтона і показали дані про її поширеність у 10-15% та 11,7% [20, 22]. Це свідчить, що запропонований метод діагностики гіпермобільності аналогічний або наближений за інформацією до класичних критеріїв Бейтона.

Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що ГМС у структурі ревматичних захворювань явище не настільки рідкісне (1,7%), ще частіше зустрічається гіпермобільність (14,9%), яка може бути провісником ГМС, особливо при приєднанні інших ознак мезенхімальної дисплазії, що спричиняє появу клінічної комор бідності [23].

Це свідчить про необхідність настороженості сімейних лікарів, загальної практики та, звичайно, ревматологів у діагностиці даної патології ще на рівні доброякісної гіперрухливості. Для цього рекомендується використання оригінального спрощеного способу, який може використовуватися для скринінгової, популяційної та амбулаторної діагностики.

### **Висновки**

1. Гіпермобільний синдром - не рідкісне явище, і за частотою реєстрації серед усіх ревматичних захворювань знаходиться на одному рівні з хворобою Бехтерева, подагричним артритом та псоарітичною артропатією.

2. Запропонований метод скринінгової діагностики гіпермобільності суглобів є досить інформативним порівняно з традиційно використовуваним методом Бейтона, простим і доступним, не вимагає спеціальної апаратури, додатково дозволяє визначити поширеність гіперрухливості і може бути рекомендований для популяційних досліджень та амбулаторної практики.

3. Наведені фактичні дані свідчать про необхідність клінічної настороженості сімейних лікарів, загальної практики і, звичайно, ревматологів, з точки зору появи у вказаного контингенту хворих не лише уражень опорно-рухового апарату, але й інших систем, що пов'язано із загальною мезенхімальною дисплазією, що спричиняє появу клінічної коморбідності.

### **Література/ References:**

1. Stepanov GF, Vastyanov RS. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. *World of Medicine and Biology*. 2023;2(84):233-238.

2. Stepanov GF, Vastyanov RS. Involvement of intramuscular pathology at the level of the actomyosin junction into the pathogenetic mechanisms of muscle dysfunctions in the descendants of irradiated rats. *World of Medicine and Biology*. 2023;3(85):230-236.

3. Stepanov GF, Vastyanov RS, Tertyshnyi SV, Petruk LH. The impact of hormone-vitamin complex on functional activity of the muscle tissue of descendants of irradiated animals. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2023;76(10):2288-2294.

4. Stepanov GF, Vastyanov RS. Experimental background for hormone-vitamin complex using in course of rehabilitation after ionizing radiation. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2023;76(11):2509-2515.

5. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivskiy MV, Omelchenko OD. *Physiology*. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.

6. Золотарёва-Андреева Н.А., Якименко Е.А. Нарушение ритма сердца у больных с гипермобильным синдромом. *Вестник аритмологии*. 1995; 4: 1082-1083. (In Russian). [Zolotareva-Andreeva NA, Yakimenko EA. *Heart rhythm disturbances in patients with hypermobility syndrome. Herald of Arrhythmology*. 1995; 4: 1082-1083].

7. Золотарева Н.А. Состояние клапанного аппарата сердца у больных с гипермобильным синдромом и их родственников. *Український кардіологічний журнал*. 1998; 2: 56-57. (In Russian). [Zolotareva N.A. The state of the valvular apparatus of the heart in

patients with hypermobility syndrome and their relatives. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 1998; 2: 56-57].

8. Золотарева-Андреева Н.А. Особенности патологии кожи у больных гипермобильным синдромом. *Дерматология и венерология*. 1998; 1: 40-41. (In Russian). [Zolotareva-Andreeva N.A. Peculiarities of skin pathology in patients with hypermobility syndrome. *Dermatology and venereology*. 1998; 1: 40-41].

9. Золотарева-Андреева Н.А. Офтальмологическая патология у больных с гипермобильным синдромом. *Офтальмологический журнал*. 1998; 1: 63-65. (In Russian). [Zolotareva-Andreeva N.A. Ophthalmological pathology in patients with hypermobility syndrome. *Ophthalmological journal*. 1998; 1: 63-65].

10. Золотарьова Н.А. Що таке гіпермобільний синдром? *Одеський медичний журнал*. 2002; 4: 83-85. (In Ukrainian). [Zolotaryova NA. What is hypermobility syndrome? *Odesa Medical Journal*. 2002; 4: 83-85].

11. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А., Нагорнюк В.Т. Дискуссионные вопросы патологического течения беременности и родов при дисплазии соединительной ткани. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2014; 1-2(33-34): 125-129. (In Russian). [Dubossarskaya ZM, Dubossarskaya UA, Nagornyuk VT. Controversial issues of pathological course of pregnancy and childbirth in connective tissue dysplasia. *Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*. 2014; 1-2(33-34): 125-129].

12. Іваницький І.В., Іваницька Т.А., Штомпель В.Ю. Ультразвукова діагностика як метод визначення тактики ведення пацієнтів зі стенозом спинномозкового каналу та доброякісної гіпермобільності суглобів на етапі первинної медичної допомоги. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2015; 15(1): 93-95. (In Ukrainian). [Ivanytskyi IV, Ivanytska TA, Stempel VYu. Ultrasound diagnostics as a method of determining the management tactics of patients with spinal canal stenosis and benign joint hypermobility at the stage of primary medical care. *Actual problems of modern medicine*. 2015; 15(1): 93-95].

13. Починок Т.В., Васюкова М.М., Горобець Н.І., Кухарська Н.Г., Чернишова О.В., Фік Л.А. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у дітей: діагностика і тактика лікування. *Медицина транспорту України*. 2007; 1: 85-92. (In Ukrainian). [Pochynok TV, Vasyukova MM, Horobets NI, Kuharska NG, Chernyshova OV, Fick LA. Undifferentiated connective tissue dysplasia in children: diagnosis and treatment tactics. *Transport medicine of Ukraine*. 2007; 1: 85-92].

14. Kazkaz H, Grahame R. The rheumatological heritable disorders of connective tissue. *Medicine*. 2018; 46(4): 256-260.

15. Mei Y, Jiang Y, Shen L, Meng Z, Zhang Z, Zhang H. Echocardiographic abnormalities and joint hypermobility in Chinese patients with Osteogenesis imperfecta. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2024; 19: 116. doi. 10.1186/s13023-024-03089-x

16. Губський Ю.І. Біологічна хімія. Київ, Тернопіль: Укрмедкнига, 2000: 507. (In Ukrainian). [Gubsky Yu.I. *Biological chemistry*. Kyiv, Ternopil: Ukrmedknyga, 2000: 507].

17. Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EGL. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Ann Rheum Dis*. 1967; 26(5): 419-425.

18. Klinge U, Si ZY, Zheng H, Schumpelick V, Bhardwaj RS, Klosterhalfen B. Abnormal collagen I and III distribution in the skin of patients with incisional hernia. *Eur Surg Res*. 2000; 32(1): 43-48.

19. Золотарьова-Андреева Н.А. Гіпермобільний синдром (механізми розвитку, клініко-лабораторна діагностика, принципи лікування). Автореф. дис .... д-ра мед. наук. Київ. 1999: 34. (In Ukrainian). [Zolotaryova-Andreeva NA. *Hypermobility syndrome (mechanisms of development, clinical and laboratory diagnosis, principles of treatment)*. Avtoref. dis .... D. Med. Sci. Kyiv. 1999: 34].

20. Поворознюк В.В., Подлианова Е.И. К вопросу о синдроме гипермобильности суставов. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2012; 1: 28-32. (In Russian). [Povoroznyuk V.V., Podlianova E.I. *On the issue of joint hypermobility syndrome*. Pain. Joints. Spine. 2012; 1: 28-32].

21. Золотарёва-Андреева Н.А. Клиническая диагностика гипермобильного синдрома. Вісник проблем біології і медицини.- 1999.- №5.- С.100-102. (In Russian). [Zolotareva-Andreeva N.A. *Clinical diagnostics of hypermobility syndrome. Herald of problems of biology and medicine.* - 1999.- No. 5.- P.100-102].

22. Seçkin U, Tur BS, Yılmaz O, Yağcı I, Bodur H, Arasil T. The prevalence of joint hypermobility among high school students. *Rheumatol Int.* 2005; 25(4): 260-263.

23. Якименко Е.А., Вастьянов Р.С., Гуркалова И.П., Закатова Л.В., Антипова Н.Н., Тбилели В.В. Патогенетические механизмы коморбидной патологии при анкилозирующем спондилоартрите (Болезни Бехтерева). Экспериментальна і клінічна медицина. 2016; 2(71): 237-241. (In Russian). [Yakimenko EA, Vastyanov RS, Gurkalova IP, Zakatova LV, Antipova NN, Tbileli VV *Pathogenetic mechanisms of comorbid pathology in ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). Experimental and clinical medicine.* 2016; 2(71): 237-241].

**Внесок авторів/ authors' contribution:**

Концептуалізація (Золотарьова Н.А.), методологія (Золотарьова Н.А.), формальний аналіз (Карпенко Ю.І.), керування даних (Золотарьова Н.А.), формування висновків (Золотарьова Н.А., Карпенко Ю.І.), написання статті (Золотарьова Н.А.). 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 науковому колективу свого закладу

**Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 11.07.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.65-007.61-072.1-089.87

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889140>*А. І. Бойко, О. Л. Щирін***ЕФЕКТИВНІСТЬ БІПОЛЯРНОЇ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ/КОАГУЛЯЦІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ СКВАМОЗНОЇ МЕТАПЛАЗІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА**

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, м. Київ

**Authors' Information**Бойко Андрій Іванович / Boyko A. <http://orcid.org/0000-0003-0423-7470>Щирін Олексій Леонідович/ Shchyryn O. <http://orcid.org/0009-0000-9100-7045>

**Summary.** Boyko A. I., Shchyryn O. L. **EFFICIENCY OF BIPOLAR TRANSURETHRAL RESECTION/COAGULATION IN THE TREATMENT OF SQUAMOUS METAPLASIA OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE URINARY BLADDER.** - P. L. Shupik *National University of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine; e-mail: tatyana.torak@gmail.com.* Squamous metaplasia (SM) is a relatively rare disease of the bladder. Etiology, pathogenesis, clinical picture of the disease are still poorly understood. Most often, changes in the epithelium are associated with an infectious process in the bladder. An official treatment strategy for this disease has not yet been made public. The recommendation of many authors is the complete removal of local lesions with the help of endoscopic interventions and subsequent endoscopic control. The goal is to determine the effectiveness of transurethral resection in the treatment of squamous metaplasia of the mucous membrane of the urinary bladder. supervision 87 women who suffered from CM of the mucous membrane of the urinary bladder were examined. The minimum observation period for patients was 12 months, the maximum was 36 months. The average age of the patients observed by us was 32.6±3.3 years. Transurethral resection/coagulation of SM zones was used as the method of choice. When the functionally inferior metaplastic epithelium was removed, therapy aimed at restoring the urothelium was carried out, which led to an improvement in the quality of urination and life. Minimal surgical trauma, high accuracy of surgical intervention in closed cavities inaccessible to visual control, good hemostasis, absence of intraoperative complications, rapid cleaning of the mucous membrane of the urinary bladder, and a short period of postoperative rehabilitation are the advantages of using transurethral resection/coagulation in the case of CM.

**Key words:** squamous metaplasia, transurethral resection/coagulation, quality of life.

**Реферат.** Бойко А. І., Щирін О. Л. **ЕФЕКТИВНІСТЬ БІПОЛЯРНОЇ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ/КОАГУЛЯЦІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ СКВАМОЗНОЇ МЕТАПЛАЗІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА.** Сквамозна метаплазія (СМ) - порівняно рідкісне захворювання сечового міхура. Етіологія, патогенез, клінічна картина захворювання до теперішнього часу погано вивчені. Найчастіше зміни епітелію пов'язують з інфекційним процесом у сечовому міхурі. Офіційна стратегія лікування цього захворювання досі не була оприлюднена. Рекомендацією багатьох авторів є повне видалення локальних уражень за допомогою ендоскопічних втручань і наступним ендоскопічним контролем. Мета – визначити ефективність трансуретральної резекції при лікуванні сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. Обстежено 87 жінок,

які страждали на СМ слизової сечового міхура. Мінімальний термін спостереження за хворими становив 12 місяців, максимальний 36 місяців. Середній вік спостережуваних нами хворих становив  $32,6 \pm 3,3$  роки. В якості метода вибору була застосована трансуретральна резекція/коагуляція зон СМ. При видаленні функціонально неповноцінного метаплазованого епітелію проводили терапію, спрямовану на відновлення уротелію, що приводило до поліпшення показників якості сечовипускання і життя. Мінімальна хірургічна травма, висока точність оперативного втручання в закритих порожнинах недоступних візуальному контролю, добрий гемостаз, відсутність інтраопераційних ускладнень, швидке очищення слизової сечового міхура, короткий період післяопераційної реабілітації є перевагами застосування трансуретральної резекції/коагуляції в разі СМ.

**Ключові слова:** сквамозна метаплазія, трансуретральної резекції/коагуляції, якість життя.

**Вступ.** Сквамозна метаплазія (СМ) вважається рідкісним захворюванням сечового міхура. Зареєстрована захворюваність становить 1:10 000 випадків госпіталізації [1]. Однак, згідно з деякими дослідженнями, частота госпітальної діагностики СМ становила 8,7% та 7,3% у 2005 та 2006 роках [2, 3], відповідно, припускаючи, що захворювання може бути не таким рідкісним, урологи насправді мають більше шансів зіткнулися з пацієнтами з СМ.

Морфологічно виділяють три стадії СМ сечового міхура [4]:

1. плоскоклітинна модуляція;
2. плоскоклітинна метаплазія;
3. плоскоклітинна метаплазія з кератинізацією.

У зарубіжній літературі використовують термін СМ. Вітчизняні клініцисти користуються вужчим терміном - "лейкоплакія" слизової оболонки сечового міхура.

Незважаючи на те, що перший опис СМ було зроблено в 1861 році Rokitansky, до теперішнього часу погано вивчені етіологія, патогенез, клінічна картина захворювання. Найчастіше автори пов'язують зміни епітелію з інфекційним процесом у сечовому міхурі.

У 2002 році відбулася Міжнародна консультація з діагностики неінвазивних уротеліальних новоутворень, яка визначила СМ як передбачуваний переднеопластичний стан. Коли СМ має обширний характер або пов'язана з дисплазією, стан вважається преінвазивним [5]. З цих причин повне видалення локальних уражень за допомогою тих чи інших ендоскопічних втручань і наступним ендоскопічним контролем є рекомендацією багатьох авторів [6]. Однак, на сьогоднішній день немає достатніх даних, щоб довести ці положення. Вважається, що офіційна стратегія лікування цього захворювання досі не була оприлюднена.

У деяких дослідженнях всі ураження у пацієнтів були обмежені (під час цистоскопії), а біопсія виявляла ороговілий багатошаровий плоский епітелій без атипії чи дисплазії. Це може частково пояснити відсутність злоякісної трансформації під час спостереження.

Альфа-блокатори або антихолінергічні препарати ефективні для лікування СНСШ пов'язані з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, але вони не можуть відігравати аналогічну роль у лікуванні жінок з СНСШ [7, 8]. Наразі дискутуються нові методи дослідження. Є повідомлення про успішне лікування пацієнтів з СМ з та важкими СНСШ за допомогою ТУР у поєднанні з внутрішньоміхуровою інстиляцією гіалуронової кислоти [9]. При цьому було не тільки відзначено регрес білуватого нальоту, але також виявлено інволюцію важких СНСШ при повторному ТУР.

Ефективність ТУР або подібних методів у полегшенні СНСШ також була продемонстрована іншими дослідниками [10, 11]. Ці автори вважають, що агресивна стратегія лікування є хорошим варіантом при рефрактерності пацієнток до медикаментозної терапії.

**Мета роботи** – визначити ефективність трансуретральної резекції при лікуванні сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура.

**Матеріал та методи.** У період з 2018 по 2023 рр. у відділеннях урології ЦМКБ №2 м. Краматорська і МКЛ № 4 м. Києва перебували під наглядом 87 жінок, які страждали на сквамозну метаплазію слизової сечового міхура. Усі хворі були багаторазово обстежені.

Мінімальний термін спостереження за хворими становив 12 місяців, максимальний 36 місяців. Вік хворих коливався від 18 до 84 років. Середній вік спостережуваних нами хворих становив  $32,6 \pm 3,3$  роки.

Тривалість захворювання становила від 6 місяців до 6 років (у середньому  $2,7 \pm 0,9$  років). У 76 (85,8%) зі 87 жінок захворювання було виявлено в термін менше 3 років від початку лікування.

Зазначені хворі були розділені на дві групи залежно від методів лікування. У лікуванні хворих першої групи, що становила 67 осіб, окрім традиційної терапії, проводили трансуретральну біполярну коагуляцію, або резекцію зон СМ сечового міхура. Хворі другої групи - 20 жінок, що відмовилися від хірургічного лікування та дали згоду тільки на консервативну терапію склали групу порівняння.

Для аналізу клінічного, інструментального та лабораторного обстеження, анкетування хворих, а також зміни цих параметрів під час лікування та опрацювання даних використовували статистичні методи Excel 2013. Як описові статистики для кількісних показників було використано середнє і середньоквадратичне відхилення (у вигляді  $M \pm t$ ), для порядкових і номінальних змінних наведено частоти і процентні співвідношення. Для порівняння груп між собою за кількісними і порядковими ознаками застосовували критерій Манна-Вітні, для порівняння різних вимірювань для однієї групи використовували критерій Вілксона. Для номінальних змінних було побудовано таблиці спряженості та застосовано точний критерій Фішера.

### Результати дослідження

Клінічна картина захворювання у спостережуваних нами хворих відрізнялася різноманіттям симптомів, які були як місцевими, так і загальними (таблиця 6).

Таблиця 6 – Скарги пацієток із СМ сечового міхура що були обстежені

Симптоми	I група (n=67)		II група (n=20)		Критерій Фішера
	число	%	число	%	
Часті сечовипускання	64	93,4	18	90	0,494
Нічні сечовипускання	62	92,5	16	80	<0,001*
Нетримання сечі	13	9,5	2	10	1,000
Імперативні позиви	65	97	19	95	1,000
Різи та печіння в уретрі	65	95,1	17	85	0,146
Періодична гематурія	42	61,3	3	15	<0,001*
Дратівливість	61	91	18	90	0,010
Загальна слабкість	37	54,1	12	60	0,589
Швидка стомлюваність	57	85,1	16	80	0,351
Відмова від статевого акту	49	84	17	85	0,040
Болі в попереку	31	46,3	9	45	1,000
Болі над лобком	56	81,8	4	20	<0,001*
Тазові болі	51	76,1	14	70	0,430
Порушення сну	95	70,1	17	85	0,112
Зниження лібідо	51	74,4	13	65	0,421
Зниження працездатності	34	49,6	5	25	0,018

Примітка - \* - статистично значущі відмінності.

У більшості жінок переважали скарги на прискорене болісне сечовипускання; різи та печіння в сечовипускальному каналі під час сечовипускання, що загострюються після статевого акту; імперативні позиви до мікцій, що часто зберігаються після акту сечовипускання, сечовипускання малими порціями, збільшення кількості нічних мікцій, болі в попереку, болі над лобком, постійний тягучий біль різної інтенсивності в ділянці сечового міхура, уретри, що посилюється під час наповнення сечового міхура і перед настанням менструації.

Також вони відзначали скарги на підвищену стомлюваність і дратівливість, загальну слабкість, зниження працездатності, порушення сну, зниження лібідо, вимушену

необхідність відмови від сексуальних стосунків.

До числа найчастіших і найбільш значущих скарг, що їх пред'являють хворі із розладами сечовипускання, пов'язаними із СМ сечового міхура, належать: болі над лоном, у промежині, уретрі в спокої та під час статевого акту, дизурія, термінальна гематурія, що періодично з'являється. Так, у спостережуваних нами жінок подібні скарги мали місце у 158 (89,3%) з них. Більшість хворих відзначали наявність у них кількох симптомів одночасно.

Слід зазначити, що вік хворих, тривалість захворювання і клінічні прояви були порівнянними у відсотковому відношенні в обох групах хворих.

Одним із перспективних напрямів у лікуванні СМ сечового міхура є використання біполярної абляції, яку було застосовано у всіх 67 жінок основної групи.

Втручання виконувалися хірургами, які мали великий досвід у техніці трансуретральної резекції. Операцію виконували під внутрішньовенною анестезією. При виконанні операції використовували резектоскоп із постійним потоком промивної рідини виробництва K. Storz із зовнішнім діаметром 26 Fr та біполярним робочим елементом. Хірургічне втручання виконували в режимі біполярної резекції за допомогою електрохірургічних генераторів декількох виробників із потугою 100 W для розрізу та 80 W для коагуляції. Для ірігації використовували розчин NaCl 0,9% («фізіологічний розчин»).

Після введення резектоскопа до порожнини сечового міхура виконували ініціальний огляд слизової оболонки для ідентифікації уражень, їх розмірів, країв, також отворів сечоводів і шийки сечового міхура. Необхідно зауважити, що хірургічному втручання завжди передувала за 7-10 днів цистоскопія із верифікацією ураження сечового міхура, щипковою біопсією та встановлення морфологічного діагнозу.

У разі наявності вогнищ СМ без кератинізації та розмірів їх до 1 см виконували коагуляцію бляшок без резекції слизової оболонки. Такий метод хірургічного лікування застосовано у 31 хворій першої групи. У разі наявності кератинізуючої сквамозної метаплазії, або розмірів ураження більше 1,5 см виконували резекцію патологічно змінених шарів слизової оболонки, іноді комбінуючи із коагуляцією окремих ділянок метаплазії слизової оболонки.

У разі резекції починали її з латерального краю ураження. Глибина резекції була такою, що дозволяла досягти здорових тканин, загалом не більше 1,5-2 мм. Наприкінці процедури вводили катетер Фолея, який видаляли через 6-8 годин. Знеболюючи препарати призначали на 2-3 суток. Хвору виписували в день процедури.

Тривалість оперативного втручання залежала від площі зон СМ сечового міхура, але не перевищувала 20 хвилин.

Лікування всіх хворих проводили тільки в стаціонарі. У хворих першої групи (n=67) одночасно з призначенням консервативного лікування використовували оперативне лікування – біполярну трансуретральну резекцію/коагуляцію зон СМ оболонки сечового міхура.

У хворих другої групи (n=20) проводили тільки консервативне лікування хронічного циститу без виконання оперативного втручання.

Критеріями оцінки результатів лікування хворих із СМ сечового міхура були зменшення болісних і дизуричних явищ, швидкість і повнота зникнення клінічних проявів захворювання, показники урофлоуметрії, поліпшення психоемоційного статусу жінок.

У таблиці 1 наведено строки регресії клінічних проявів дизурії на тлі СМ сечового міхура у хворих першої та другої груп.

Виявилося, що біль і печіння в сечовипускальному каналі в більшості хворих першої групи почали зменшуватися з третьої доби і зникали в середньому до  $4,1 \pm 0,7$  доби, тоді як у жінок другої групи, які отримували традиційне консервативне лікування без застосування оперативного втручання, біль і печіння в уретрі зникали лише в середньому до  $12,1 \pm 0,4$  доби ( $p < 0,05$ ).

Припинення дизуричних явищ відзначено у хворих першої групи в середньому до  $7,2 \pm 0,9$  доби, а у жінок другої групи - до  $15,7 \pm 4,3$  доби ( $p < 0,05$ ).

Зникнення болю над лобком і попереку у хворих першої групи спостерігалось в середньому на  $6,1 \pm 4,1$  добу, а в другій групі - на  $11,24 \pm 0,4$  добу ( $p < 0,05$ ). Ліквідація порушення сну у хворих першої групи відзначена на  $8,94 \pm 0,3$  добу, а у хворих другої групи

- на 17,34±0,2 добу (p<0,05).

Таблиця 1

**Терміни регресу клінічних проявів під час лікування хворих на СМ слизової оболонки сечового міхура (у добах)**

Клінічні прояви захворювання	I група (n=67)	II група (n=20)	Порівняння груп, p (критерій Манна-Вітні)
Зникнення болю та печіння в уретрі	4,14±0,7	12,1±0,4	<0,05*
Зникнення дизуричного синдрому	7,24±0,9	15,74±4,3	<0,05*
Зникнення болю над лобком і попереку	6,14±0,1	11,24±0,4	<0,05*
Ліквідація порушення сну	8,94±0,3	17,34±0,2	<0,05*
Зникнення сексуальних розладів	28,34±0,4	57,14±0,3	<0,05*

Поліпшення за основними показниками копулятивної дисфункції (лібідо, диспареунія, оргазм) зафіксоване в першій групі серед тих, хто пред'являв подібні скарги, хворих на 28,3±0,4 доби (p<0,05), у другій групі - на 57,1±0,3 доби (p<0,05).

Контрольне обстеження хворих для вивчення результатів проводили через 3, 6 і 12 місяців. Результати контрольного обстеження наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

**Клінічна та уродинамічна оцінка віддалених результатів лікування хворих на СМ сечового міхура**

Групи хворих	Терміни обстеження			
	до лікування	через 3 місяці	через 6 місяців	через 12 місяців
<b>"Шкала симптомів тазового болю, імперативного та прискороеного сечовипускання" (бали)</b>				
I група	19,3±3,9	7,64±3,4*,**	8,54±4,3 *,**	9,14±4,9*,**
II група	21,44±3,2	18,34±2,7*,**	18,74±2,3* <sup>д</sup>	19,14±1,7*,**
<b>Кількість сечовипускань за добу</b>				
I група	10,8±3,5	5,9±1,2*,**	6,44±2,3 *,**	7,1±2,6*,**
II група	11,5±2,1	9,4±1,6*,**	9,7±2,6*,**	10,1±1,2*,**
<b>Кількість нічних сечовипускань</b>				
I група	1,8±1,4	1,1±0,7*,**	1,3±0,8*,**	1,2±0,9*,**
II група	2,7±1,1	1,9±0,9*,**	2,1±0,7*,**	2,3±1,1**
<b>Об'єм сечового міхура (мл)</b>				
I група	128,2±21,2	201,4±19,6*,**	196,4±23,7*,**	182,1±25,3*,**
II група	126,4±18,4	164,3±20,1*,**	150,3±15,3*,**	138,3±21,2*,**
<b>Максимальна швидкість потоку сечі Q<sub>макс</sub>, мл/сек)</b>				
II група	17,4±1,8	25,6±5,8*,**	23,1±3,9*,**	24,6±4,2*,**
II група	18,2±1,3	20,3±0,9*,**	19,1±1,1*,**	19,0±0,7*,**
<b>Примітки</b>				
1 * - статистично значущі відмінності стосовно значень до лікування (p < 0,05, критерій Вілкоксона).				
2 ** - статистично значущі відмінності між групами на момент вимірювання (p < 0,05, критерій Манна-Вітні).				

Звертає на себе увагу істотне поліпшення акту сечовипускання, зростання максимальної швидкості потоку сечі, збільшення ефективного об'єму сечового міхура, поліпшення якості життя пацієнтів.

Так, якщо до лікування сума балів захворювання за Шкалою симптомів тазового болю, імперативного та прискороного сечовипускання (Pelvic pain and urgency/frequency patient symptom score) у хворих першої групи становила  $19,3 \pm 3,8$ , то після лікування знизилася у 2,1 раза та становила  $9,1 \pm 4,9$  бала, а у хворих другої групи знизилася незначною мірою та становила  $19,1 \pm 1,7$  балів, тоді як до лікування була  $21,4 \pm 3,2$  бала. Різниця статистично високо значуща ( $p < 0,001$ ), критерій Манна-Вітні.

Також у хворих першої групи після лікування було відзначено суттєве збільшення об'єму сечового міхура. Якщо до лікування максимальний об'єм сечового міхура у хворих цієї групи дорівнював  $128,24 \pm 21,2$  мл, то після лікування -  $182,1 \pm 25,3$  мл. У хворих другої групи цей показник становив  $126,4 \pm 18,4$  мл і  $138,3 \pm 21,2$  мл. Різниця статистично значуща ( $p < 0,001$ , критерій Манна-Вітні).

Значне поліпшення акту сечовипускання та якості життя хворих із СМ сечового міхура після лазерної абляції зон СМ сечового міхура слід пояснювати тим, що на межі "лазерної" рани спостерігається зовсім незначна лейкоцитарна інфільтрація, що призводить до зменшення зони запального набряку та скорочення фази проліферації. Лазерне випромінювання забезпечує стерильність післяопераційної рани, знижує небезпеку розвитку інфекційно-запальних ускладнень у післяопераційному періоді.

Для порівняння значень показників на протязі періодів спостереження після лікування зі значеннями після лікування всередині кожної групи використовували критерій Вілкоксона. Для порівняння груп між собою за кожним показником на кожен момент часу застосовували критерій Манна-Вітні.

В обох групах значення всіх показників на кожному вимірі після лікування статистично значуще відрізняються від значень до лікування ( $p < 0,05$ ), за винятком кількості нічних сечовипускань через 12 місяців у групі порівняння, там відмінності статистично не значущі ( $p > 0,1$ ).

Під час порівняння груп між собою відмінності були статистично значущими за всіма показниками на кожному вимірі ( $p < 0,05$ ), за винятком кількості сечовипускань за добу і середньоефективного об'єму сечового міхура на вимірі до лікування ( $p > 0,1$ ).

Протягом перших 6 місяців після проведеного оперативного лікування і завершення комплексного лікування у 62 (92,5%) зі 67 спостережуваних нами хворих першої групи, які страждали на СМ слизової оболонки сечового міхура, були відмічені такі ознаки поліпшення стану – зникнення больового синдрому, нормалізація акту сечовипускання, поліпшення психоемоційного стану, відсутність характерної для СМ сечового міхура цистоскопічної картини. Однак зникнення цих симптомів після лікування було відзначено тільки в 5 (25%) жінок другої групи ( $p < 0,001$ ). При подальшому спостереженні за хворими протягом 2 років у 6 (9%) жінок першої групи і у 14 (70%) хворих другої групи було виявлено рецидиви захворювання ( $p < 0,001$ ).

Ці дані, залежно від виду проведеного лікування, наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

**Віддалені результати комплексного лікування хворих на СМ сечового міхура**

Групи хворих	Кількість хворих	Фаза стійкої ремісії хвороби			Порівняння груп, р (точний критерій Фішера)
		через 6 місяців	через 12 місяців	через 24 місяці	
I група	67	62 (92,5%)	63 (94%)	61 (91%)	p>0,001*
II група	20	5 (25%)	6 (30%)	6 (30%)	

Примітка - \* - статистично значущі відмінності.

Виявилось, що у жінок із СМ сечового міхура, які, окрім традиційної консервативної

терапії, зазнавали оперативного лікування, фазу стійкої ремісії хвороби у віддаленому періоді було виявлено в 62 (92,5%) зі 67 хворих, тоді як у хворих другої групи - лише в 6 (30%) із 20 хворих ( $p < 0,001$ ).

Усе це свідчить про необхідність комплексного лікування хворих на сквамозну метаплазію сечового міхура. Це лікування повинно включати етіологічний вплив (антибіотики і хіміопрепарати), симптоматичне лікування і патогенетично обґрунтований вплив на патологічний процес, зокрема і трансуретральну резекцію/коагуляцію зон СМ сечового міхура.

**Висновок.** Ґрунтуючись на отриманих даних, можна зробити висновок, що для отримання максимального ефекту в терапії СМ слизової сечового міхура (II-III стадія) необхідно використовувати як метод вибору трансуретральну резекцію/коагуляцію зон СМ сечового міхура. При видаленні функціонально неповноцінного метаплазованого епітелію проводять терапію, спрямовану на відновлення уротелію, при цьому відбувається поліпшення показників якості сечовипускання і якості життя жінок, підвищується рівень ефективності лікування хворих на СМ сечового міхура.

Перевагами застосування трансуретральної резекції/коагуляції в разі СМ сечового міхура є мінімальна хірургічна травма, висока точність оперативного втручання в закритих порожнинах, які недоступні прямому візуальному контролю, добрий гемостаз, відсутність інтраопераційних ускладнень (середній післяопераційний ліжко-день  $3,7 \pm 2,3$ ), швидке очищення (до 1 місяця) слизової сечового міхура від струпа, короткий період післяопераційної реабілітації.

Поєднання трансуретральної резекції/коагуляції зон СМ сечового міхура з традиційною консервативною терапією дає виражений клінічний ефект, що дає змогу скоротити терміни лікування і зменшити частоту СМ сечового міхура.

#### **Література/References:**

1. Connery DB. Leukoplakia of the urinary bladder and its association with carcinoma. *J Urol.* 1953;69:121-127
2. Tang X, Ye Z, Tang M. The clinical features and diagnosis of vesical leukoplakia. *J Clin Surg.* 2005;13:734-735.
3. 15. Xiuying T, Zhangqun Y, Min T, et al. Clinical diagnosis of vesical leukoplakia. *J Clin Urol.* 2006;21:353-354.
4. Mierzwiak J, Murray S, Sperandio V, Alhalabi F, Zimmern PE. Efficacy of trigone fulguration in the management of recurrent urinary tract infections in women. *Eur Urol Suppl.* 2012;11(1):e193.
5. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson LC, et al. Preneoplastic nonpapillary lesions and conditions of the urinary bladder. An update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch.* 2002;440:3-11.
6. Bell C, Meara N, Gulur D, Middela S. Keratinising squamous metaplasia of the bladder. *BMJ Case Rep.* 2018 Aug 16;2018:bcr2018225303. doi: 10.1136/bcr-2018-225303.
7. Robinson D, Cardozo L, Terpstra G, Bolodeoku J. A randomized double-blind placebo-controlled multicentre study to explore the efficacy and safety of tamsulosin and tolterodine in women with overactive bladder syndrome. *BJU Int.* 2007;100:840-845.
8. 20. Ablove T, Bell LN, Liang H, Chappell RJ, Toklu HZ, Yale SH. The effect of solifenacin on postvoid dribbling in women: results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Int Urogynecol J.* 2018;29: 1051-1060.
9. Benelli A, Varca V, Vaccaro C, et al. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: our experience and current approaches. *Urologia.* 2018;3:391560318810197
10. Grzech-Lesniak K, Sculean A, Gašpirc B. Laser reduction of specific microorganisms in the periodontal pocket using Er:YAG and Nd:YAG lasers: a randomized controlled clinical study. *Lasers Med Sci.* 2018; 33:1461-1470.
11. Tramoyeres Galvañ A, Canovas Ivorra JA, Sánchez Ballester F, De la Torre Abril L, López Alcina E, Navalón Verdejo P, Zaragoza Orts J. Metaplasia escamosa vesical, a propósito de un caso. Revisión de la uteratura [Bladder squamous metaplasia: report of one case

**Внесок авторів/ authors' contribution:**

Концептуалізація (Бойко А.І., Щирін О.Л.), методологія (Бойко А.І.), формальний аналіз (Щирін О.Л.), керування даних (Щирін О.Л.), формування висновків (Бойко А.І., Щирін О.Л.), написання статті (Щирін О.Л.). 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.

**Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 23.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.177:618.177-089.888.11:612.631.1-008.64:577.121.7

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889146>

*О. М. Носенко, Р. Я. Демидчик*

**ВИРАЖЕНІСТЬ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ В ЖІНОК З ІМПЛАНТАЦІЙНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

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. **EXPRESSION OF OXIDATIVE STRESS IN WOMEN WITH IMPLANTATION FAILURE.** – *The Odessa National medical university; e-mail: [nosenko.olena@gmail.com](mailto:nosenko.olena@gmail.com).* **The purpose** of the study is to determine the features of the free radical oxidation (FRO) and antioxidant protection (AOP) systems in women with recurrent implantation failure (RIF). **Material and methods.** 103 women of reproductive age with infertility and RIF of group I, who were repeatedly treated in IVF-ET cycles, and 32 conditionally healthy fertile women of control group K were comprehensively examined. A retrospective analysis of the examination results was performed depending on the onset of pregnancy in the current IVF-ET cycle. Accordingly, the examined women of group I were divided into 2 groups: group A – 35 women with onset of pregnancy in the current cycle of IVF-ET, group B – 68 patients with no onset of pregnancy in the current cycle of IVF-ET. The indicators of FRO and AOP were evaluated. **The results.** Women with RIF have been found to have increased increasing the content of new conjugates of unsaturated fatty acids in the blood plasma by 1.35 times ( $p<0.01$ ), malondialdehyde in blood erythrocytes by 1.90 times ( $p<0.01$ ), peroxide hemolysis of erythrocytes by 1.34 times ( $p<0.01$ ). The reduction of the AOP system during RIF is manifested by a decrease in the activity of superoxide dismutase in the blood plasma by 1.29 times ( $p<0.01$ ), the concentration of tocopherol- $\alpha$  ( $(12.22\pm 0.15)$  vs.  $(13.33\pm 0.28)$  mg/ l,

$p < 0.01$ ) and retinol ( $(0.543 \pm 0.007)$  vs.  $(0.599 \pm 0.012)$  mg/l,  $p < 0.01$ ), total antioxidant activity of plasma – 1.14 times ( $p < 0.01$ ). An imbalance between the FRO and AOP systems leads to endogenous intoxication, which is manifested by an increase in the levels of medium-mass molecules (MMM) 238 by 1.26 times ( $p < 0.01$ ), MMM 354 by 1.29 times ( $p < 0.01$ ), MMM 260 – 1.15 times ( $p < 0.01$ ), MMM 280 – 1.36 times ( $p < 0.01$ ). The imbalance in the functioning of the FRO and AOP systems was more pronounced in RIF patients with failure in the current cycle of IVF-ET than in those women with RIF who became pregnant in the last attempt of IVF-ET. **Conclusion.** The obtained results of the study give reason to believe that RIF in infertile women in IVF-ET cycles develop against the background of disruption of the processes of the reproductive system and the functioning of the AOP system. It is necessary to develop appropriate adjuvant therapeutic and preventive measures during preconception preparation of women of this cohort in order to overcome implantation failure.

**Key words:** infertility, *in vitro* fertilization, implantation failure, oxidative stress, oxidants, free radical oxidation, antioxidant protection, enzymatic and non-enzymatic antioxidants, endogenous intoxication.

**Реферат.** Носенко О. М., Демидчик Р. Я. **ВИРАЖЕНІСТЬ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ В ЖІНОК З ІМПЛАНТАЦІЙНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ.** Мета дослідження – визначити особливості систем вільнорадикального окислення (ВРО) та антиоксидантного захисту (АОЗ) у жінок з рецидивуючими невдачами імплантації (РНІ). **Матеріал та методи.** Комплексно обстежено 103 жінки репродуктивного віку з безпліддям та РНІ групи І, які неодноразово проходили лікування у циклах IVF-ET, і 32 умовно здорові фертильні жінки контрольної групи К. Виконаний ретроспективний аналіз отриманих результатів обстеження в залежності від настання вагітності у поточному циклі IVF-ET. Відповідно обстежені жінки групи І були розділені на 2 групи: група А – 35 жінок з настанням вагітності у поточному циклі IVF-ET, група Б – 68 пацієток з відсутністю настання вагітності у поточному циклі IVF-ET. Оцінені показники ВРО і АОЗ. **Результати.** У жінок з РНІ виявлено підвищення вмісту дієнових кон'югат ненасичених жирних кислот у плазмі крові у 1,35 раза ( $p < 0,01$ ), малонового діальдегіду в еритроцитах крові – у 1,90 раза ( $p < 0,01$ ), перекисного гемолізу еритроцитів – у 1,34 раза ( $p < 0,01$ ). Зниження активності системи АОЗ при РНІ проявляється зменшенням активності супероксиддисмутази плазми крові у 1,29 раза ( $p < 0,01$ ), концентрації токоферолу- $\alpha$  ( $(11,22 \pm 0,15)$  проти  $(13,33 \pm 0,28)$  мг/л,  $p < 0,01$ ) і ретинолу ( $(0,543 \pm 0,007)$  проти  $(0,599 \pm 0,012)$  мг/л,  $p < 0,01$ ), загальної антиокислювальної активності плазми – у 1,14 раза ( $p < 0,01$ ). Дисбаланс між системами ВРО і АОЗ приводить до ендогенної інтоксикації, що проявляється збільшенням рівнів молекул середньої маси (МСМ) 238 у 1,26 раза ( $p < 0,01$ ), МСМ 354 – у 1,29 раза ( $p < 0,01$ ), МСМ 260 – у 1,15 раза ( $p < 0,01$ ), МСМ 280 – у 1,36 раза ( $p < 0,01$ ). Дисбаланс функціонування систем ВРО та АОЗ був більш виражений у хворих на РНІ з невдачею у поточному циклі IVF-ET, ніж у тих жінок з РНІ, які завагітніли при останній спробі IVF-ET. **Висновок.** Отримані результати дослідження дають підстави вважати, що РНІ у безплідних жінок у циклах IVF-ET розвиваються на тлі порушення процесів ВРО і функціонування системи АОЗ. Потрібна розробка відповідних ад'ювантних лікувально-профілактичних засобів при прекоцепційній підготовці жінок цієї когорти з метою подолання імплантаційної недостатності.

**Ключові слова:** безпліддя, запліднення *in vitro*, імплантаційна недостатність, окислювальний стрес, оксидант, вільнорадикальне окислення, антиоксидантний захист, ферментні та неферментні антиоксиданти, ендогенна інтоксикація.

Безпліддя вважається серйозною проблемою громадського здоров'я, вражає 1 з 6 пар репродуктивного віку в усьому світі [1]. Відколи вперше було запроваджено в 1978 році, запліднення *in vitro* - ембріотрансфер (IVF-ET), воно принесло надію та велику користь мільйонам безплідних пар. В даний час IVF-ET широко використовується в усьому світі, щорічно проводиться понад 2 000 000 циклів [2, 3]. Незважаючи на значний прогрес у допоміжних репродуктивних технологіях (ДРТ), імплантація залишається критичною

перешкодою в IVF-ET [4]. Понад 50% циклів IVF-ET все ще не вдаються через недостатність (невдачу) імплантації (implantation failure) [5, 6].

За останнім консенсусом Європейської Асоціації людської репродукції та ембріології (ESHRE) 2023 року, імплантаційна недостатність, або рецидивуюча невдача імплантації (РНІ), описує сценарій, за якого перенесення ембріонів, які вважаються життєздатними, не призводить до позитивного тесту на вагітність у конкретної пацієнтки досить часто, щоб вимагати розгляду подальших досліджень та/або втручань [7]. РНІ визначається для всіх вікових категорій при відсутності імплантації після двох переносів еуплоїдних ембріонів гарної якості. Якщо ембріони незвісної плідності, то для жінок < 35 років РНІ виставляється при ненастанні вагітності після 3 ЕТ, 35-39 років – після 4 ЕТ, ≥ 40 років – після 6 ЕТ [7]. У 2023 р. ESHRE визнала потребу в дослідженні причин РНІ як один із 10 провідних пріоритетів досліджень у сфері допоміжної репродукції [7].

Окислювальний стрес є однією з основних причин порушення генеративної функції [8, 9]. Окислювальний стрес, який виникає внаслідок дисбалансу між активними формами кисню (АФК) і захисними антиоксидантами, впливає на всю репродуктивну тривалість життя чоловіків і жінок. На контрольованих рівнях окислювальний стрес полегшує деякі фізіологічні репродуктивні функції, але на більш високих рівнях він бере участь у патологічних процесах у репродуктивному тракті, які сприяють безпліддю та поганим результатам вагітності. Окислювальний стрес індукує безпліддя у жінки за допомогою різноманітних механізмів [10], маючи прямий вплив на ооцит, ембріон та імплантацію, викликаючи перекисне окислення ліпідів клітинної мембрани, окислення клітинного білка та пошкодження ДНК [11]. Надлишок АФК може перевищити перешкодити ендометрію, який зазвичай функціонує для підтримки ембріона та його розвитку [10], тоді як відповідний розвиток ембріона та сприйнятливий ендометрій є вирішальними факторами для успішної імплантації [12]. Сприйнятливість ендометрія є критичною для опозиції, адгезії та інвазії бластоцисти під час складного процесу імплантації.

Мало вивченим питанням є визначення стану окислативної системи у жінок з РНІ.

**Мета дослідження** – визначити особливості систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту у жінок з рецидивуючими невдачами імплантації.

#### **Матеріал та методи дослідження**

Робота виконувалася на протязі 2021-2024 років на базі Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), Університетської клініки «Центр реконструктивної та відновної медицини» ОНМедУ, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»». Дослідження ухвалено Комісією з питань біоетики (протокол №2/21 від 08. 11. 2021). Від усіх пацієнток отримана інформована згода на участь в дослідженні.

Комплексно обстежено 103 жінки репродуктивного віку з безпліддям та РНІ групи І, які неодноразово проходили лікування у циклах IVF-ET, і 32 умовно здорові фертильні жінки контрольної групи К. Був проведений черговий цикл контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) за протоколом з антагоністами гонадотропін-релізинг-гормону. Отримані ембріони генетично тестували, вітрифікували і переносили тільки еуплоїдні вітрифіковані ембріони після відігрівання в сегментованому циклі. Виконаний ретроспективний аналіз отриманих результатів обстеження в залежності від настання вагітності у поточному циклі IVF-ET. Відповідно обстежені жінки групи І були розділені на 2 групи: група А – 35 жінок з настанням вагітності у поточному циклі IVF-ET, група Б – 68 пацієнток з відсутністю настання вагітності у поточному циклі IVF-ET.

Вивчали вміст таких оксидантів, як: дієнові кон'югати (ДК) ненасичених жирних кислот в плазмі, малоновий діальдегід (МДА) в еритроцитах крові, перекисний гемоліз еритроцитів.

Вміст в плазмі крові ДК досліджували методом Z. Placer (1966) у модифікації В.Б. Гаврилова і співавт. (1983) [13] при величині піка поглинання кон'югованих дієнових структур гідроперекисів ліпідів при довжині хвилі 233 нм.

Рівень МДА в еритроцитах крові установлювали методом J.A. Knight (1988) [14]. При нагріванні у кислому середовищі частина продуктів ВРО, які належать до класу ендоперекисів, розкладається з утворенням МДА. Взаємодія МДА з тіобарбітуровою кислотою веде до утворення забарвленого комплексу (рожевий колір). Екстинкцію МДА в

еритроцитах крові реєстрували при довжині хвиль 532 нм і 590 нм.

Перекичний гемоліз еритроцитів визначали калориметрично при довжині хвилі 540 нм по екстинкції позаеритроцитарного гемоглобіну при порівнянні спонтанного лізису еритроцитарних мембран, викликаного водою і пероксидним окисленням ліпідів киснем повітря (F. C. Tiager, 1968) [15].

Для оцінки стану системи антиоксидантного захисту (АОЗ) визначали загальну антиокислювальну активність (ЗАОА) плазми крові, активність супероксиддисмутазу і каталази. Резерви антиоксидантної системи крові в цілому оцінювали за показниками ЗАОА плазми методом Г.І. Клебанова та співавт. (1988) [16], який заснований на здатності плазми крові, яка аналізується, гальмувати накопичення активних продуктів тіобарбітурової кислоти в суспензії жовткових ліпопротеїдів, взятої в якості модельної системи вільнорадикального окислення. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 532 нм.

Активність супероксиддисмутазу (СОД) оцінювали методом Fridovich в модифікації О.П. Макаревича і співавт. (1983) [17], який заснований на здатності ферменту гальмувати реакцію автоокислення адреналіну в адренохром при рН 10,2. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 540 нм.

Принцип спектрофотометричного вимірювання активності сироваткової каталази (Ка) заснований на здатності перекису водню утворювати при взаємодії з розчином молібдену амонію стійкий забарвлений комплекс жовтого кольору [18]. Екстинкцію розчину вимірювали при довжині хвилі 410 нм.

Вміст сироваткового ретинолу і  $\alpha$ -токоферолу визначали методом високоефективної рідинної хроматографії за допомогою аналізатора і тест-систем HPLC-System 1200, Agilent with UV-detector; Recipe complet Kit (Німеччина) відповідно інструкціям фірми.

При визначенні рівня ендогенної інтоксикації досліджували концентрацію молекул середньої маси (МСМ) методом Н.І. Габриелян і співавт. (1983) у модифікації А.Н. Ковалевського і співавт. (1989) [19] шляхом осадження крупних білкових молекул 15 % розчином трихлорацетової кислоти і з наступним вимірюванням оптичної щільності супернатанту. Детекцію МСМ у супернатанті проводили при довжинах хвиль 238 нм для вивчення фракції, що вміщує амінопептиди, 254 нм – пептиди, 260 нм – нуклеотиди, 280 нм – ароматичні хромофори.

Вибіркові дані оцінювалися за кількісною, номінальною та ранжированою шкалами. Одержані результати обробляли на ЕОМ типу IBM PC із застосуванням пакету програм Microsoft Excel 2019 і методів аналітичної статистики: за допомогою вибіркового методу оцінювали параметри генеральної сукупності за даними вибірки. Кількісні змінні описували за допомогою середнього значення (М), стандартної похибки середнього значення ( $\pm$ SEM). t-критерій Стьюдента застосовували для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних (залежних) вибірок. Значення  $p < 0,05$  вважали статистично значущими.

#### **Результати та їх обговорення**

Вік обстежених жінок групи І коливався від 25 до 37 років і в середньому склав: у групі І (31,97 $\pm$ 0,34) років, у групі А – (32,20 $\pm$ 0,61) років, у групі Б – (31,38 $\pm$ 0,40) років, у групі К – 32,38 $\pm$ 0,59 років ( $p > 0,05$ ).

Аналіз антропометричних даних показав, що розподіл показників росту, маси, ІМТ не мав статистично значимих розходжень між досліджуваними групами. ІМТ дорівнював (22,23 $\pm$ 0,45) кг/м<sup>2</sup> у групі І, (22,41 $\pm$ 0,83) кг/м<sup>2</sup> – у групі А і (22,28 $\pm$ 0,53) кг/м<sup>2</sup> – у групі Б, (22,27 $\pm$ 0,85) кг/м<sup>2</sup> – у контролі ( $p > 0,05$ ).

Первинне безпліддя серед жінок з РНІ спостерігалось у групі І у 45 (43,69 %) пацієнток, у тому числі у групі А у 13 (37,14 %) жінок і у групі Б у 36 (52,94 %) осіб, тоді як вторинне – відповідно у 58 (56,31 %), у 22 (62,86 %) і у 36 (52,94 %) випадків ( $p > 0,05$ ). Тривалість безпліддя склала в середньому у групі І (9,52 $\pm$ 0,30) років, у тому числі, у групі А – (9,26 $\pm$ 0,53) років, у групі Б – (9,66 $\pm$ 0,37) років. Переважною когортою серед жінок з РНІ були жінки з тривалістю безпліддя від 6 до 10 років (група А – 21 (60,00 %) і група Б – 42 (61,76 %) особи,  $p > 0,05$ ). Середня кількість попередніх циклів КСЯ у групі І склала (2,01 $\pm$ 0,07) і число переносів ембріонів (5,44 $\pm$ 0,11), у групі А відповідно – (2,03 $\pm$ 0,11) і (5,51 $\pm$ 0,20), у групі Б – (2,00 $\pm$ 0,08) і (5,40 $\pm$ 0,13).

Реакції біологічного окислення супроводжуються утворенням вільних радикалів –

частинок, що мають на зовнішній валентній орбіталі неспарені електрони. Це обумовлює високу хімічну активність цих радикалів. Наприклад, вони вступають у реакцію з ненасиченими жирними кислотами мембран, порушуючи їх структуру. ДК є первинними продуктами перекисного окислення ліпідів. При ВРО арахідонової кислоти відбувається відрив водню в  $\alpha$ -положенні по відношенню до подвійного зв'язку, що призводить до переміщення цього подвійного зв'язку з утворенням ДК [21]. ДК відносяться до токсичних метаболітів, які мають пошкоджуючу дію на ліпопротеїди, білки, ферменти і нуклеїнові кислоти. Ліпопероксиди є досить нестійкими і піддаються подальшій окисній дегенерації. При цьому накопичуються вторинні продукти окислення, найбільш важливими з яких є ненасичені альдегіди (МДА). Продуктами взаємодії МДА з аміновмісними сполуками є шиффові основи. Реактанти тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактанти) (МДА) – вторинні продукти ПОЛ. Як відомо, МДА утворюється тільки з жирних кислот з трьома і більше подвійними зв'язками. МДА належить важлива роль у синтезі простагландинів, прогестерону та інших стероїдів. Негативна роль МДА полягає в тому, що він зшиває молекули ліпідів і знижує плинність мембрани. Внаслідок цього мембрана стає більш крихкою. Порушуються процеси, пов'язані зі зміною поверхні мембрани: фагоцитоз, піноцитоз, клітинна міграція та ін. За швидкістю окислення МДА можна робити висновки про активацію ВРО. МДА – ендогенний альдегід, який є клініко-лабораторним маркером окислювального стресу і використовується для прогнозу та контролю лікування широкого спектра захворювань. Важкий перебіг захворювань пов'язаний із найбільш високими показниками МДА [21].

За результатами проведеного дослідження встановлено, що при РНІ порівняно з контролем здійснюється накопичення продуктів ВРО, у тому числі, рівень ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові ( $(2,02 \pm 0,02)$  Од/мл) у групі І ( $(2,74 \pm 0,04)$  Од/мл) був вище у 1,35 рази ( $p < 0,01$ ), у групі А ( $(2,44 \pm 0,06)$  Од/мл) – у 1,21 ( $p < 0,01$ ), у групі Б ( $(2,89 \pm 0,04)$  Од/мл) – у 1,43 ( $p < 0,01$ ); МДА в еритроцитах крові ( $(6,28 \pm 0,12)$  мкмоль/г білка) у групі І ( $(9,85 \pm 0,50)$  мкмоль/г білка) – у 1,90 рази ( $p < 0,01$ ), у групі А ( $(9,85 \pm 0,50)$  мкмоль/г білка) – у 1,57 ( $p < 0,01$ ), у групі Б – у 2,06 ( $p < 0,01$ ); перекисного гемолізу еритроцитів ( $(4,63 \pm 0,16)$  % у групі І ( $(5,44 \pm 0,16)$  %) – у 1,34 рази ( $p < 0,01$ ), у групі А ( $(5,37 \pm 0,20)$  %) – у 1,16 рази ( $p < 0,01$ ), у групі Б ( $(6,62 \pm 0,30)$  %) – у 1,43 рази ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники ВРО у жінок з РНІ, М $\pm$ SEM**

Група	ДК, у Од/мл	МДА, мкмоль/г білка	Перекисний гемоліз еритроцитів, %
І, n=103	$2,74 \pm 0,04^{\text{к}}$	$11,89 \pm 0,28^{\text{к}}$	$6,20 \pm 0,21^{\text{к}}$
А, n=35	$2,44 \pm 0,06^{\text{к,б}}$	$9,85 \pm 0,50^{\text{к,б}}$	$5,37 \pm 0,20^{\text{к,б}}$
Б, n=68	$2,89 \pm 0,04^{\text{к,а}}$	$12,95 \pm 0,26^{\text{к,а}}$	$6,62 \pm 0,30^{\text{к,а}}$
К, n=32	$2,02 \pm 0,02$	$6,28 \pm 0,12$	$4,63 \pm 0,16$
Примітка. $\text{к, а, б}$ – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, А, Б, $p < 0,05$ .			

Накопичення МДА перевищувало накопичення ДК у пацієток з РНІ в 1,41 рази ( $p < 0,01$ ). Підвищення рівнів продуктів ВРО, як й очікувалося, було більш вираженим у жінок з невдалою спробою поточного IVF-ET: рівень ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові пацієток групи Б був вище порівняно такого у групі А у 1,19 рази ( $p < 0,01$ ), МДА в еритроцитах крові – у 1,31 рази ( $p < 0,01$ ); перекисного гемолізу еритроцитів – у 1,23 рази ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 1).

З фізіологічної точки зору АФК і антиоксиданти беруть активну участь у регуляції безлічі жіночих репродуктивних процесів, таких як циклічні зміни лютеїну та ендометрія, розвиток фолікулів, овуляція, запліднення, ембріональна імплантація, збереження вагітності

та пологи [21]. Функціонування системи генерації АФК й системи АОЗ багато в чому визначає цілісність біомембран усіх клітин організму, і в першу чергу клітин крові. У нормі близько 1 % гемоглобіну у людини за добу окислюється до метгемоглобіну. Супероксиданіон, що утворюється в цій реакції, має досить високу активність, оскільки здатний ініціювати перекисне окиснення поліненасичених жирних кислот еритроцитарної мембрани. Крім ендогенних активних форм кисню, еритроцити зазнають впливу кисневих радикалів, які секретуються багатьма клітинами організму. Продукція активних форм кисню багаторазово зростає в умовах патології. Наслідком порушення рівноваги між цими системами є збільшення перекисного окислення ліпідів і зниження стабільності мембран еритроцитів. Перекисний гемоліз еритроцитів є чутливим показником, який відображує про- і антиоксидантний баланс організму [22].

Основна роль антиоксидантів у біологічних системах полягає в запобіганні або затримці окислення біологічних молекул. Антиоксиданти пригнічують рівень окислювального стресу, що, у свою чергу, зменшує пошкодження біологічних молекул, викликане окисненням [23]. У живих системах була розроблена складна система АОЗ, що включає як антиоксидантні ферменти, так і неферментативні антиоксиданти з малою молекулярною вагою [24].

Перша (передня) лінія АОЗ від підвищеного окислювального стресу досягається за допомогою ендогенних супероксидних радикальних дисмутаційних ферментів (СОД) і ферментів, які видаляють пероксид водню (Ка, глутатіонпероксидаза). Друга лінія АОЗ включає низькомолекулярні антиоксиданти, такі як вітамін С, вітамін Е, каротиноїди, флавоноїди та інші екзогенні низькомолекулярні антиоксиданти. Третя лінія АОЗ базується на виснаженні окислених молекул. Парадоксально, але синтез деяких ферментів, які беруть участь у видаленні окислених біомолекул, запускається видами окислювачів [24].

При аналізі показників АОЗ у жінок з РНІ встановлено, що у цих пацієнток був знижений рівень активності захисту від окислювального стресу (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники системи АОЗ у жінок з РНІ, М±SEM**

Група	Ка, мкат/л	СОД, Од/мг білка	Ретинол (віт. А), мг/л	Токоферол- $\alpha$ (віт. Е), мг/л	ЗАОА, %
I, n=103	15,70±0,36	0,088±0,003 <sup>к</sup>	0,543±0,007 <sup>к</sup>	12,22±0,15 <sup>к</sup>	43,57±0,49 <sup>к</sup>
А, n=35	16,38±0,53	0,093±0,004 <sup>к</sup>	0,589±0,008 <sup>б</sup>	12,71±0,25 <sup>б</sup>	46,40±0,88 <sup>к,б</sup>
Б, n=68	15,36±0,47	0,085±0,004 <sup>к</sup>	0,519±0,008 <sup>к,а</sup>	11,97±0,19 <sup>к,а</sup>	42,12±0,51 <sup>к,а</sup>
К, n=32	16,04±0,39	0,113±0,003	0,599±0,012	13,33±0,28	49,84±0,43
Примітка. <sup>к, а, б</sup> – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, А, Б, p<0,05.					

Ка, що перетворює пероксид водню, має найвищий оберст серед усіх ферментів і здатна розщеплювати мільйони молекул H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> за секунду до H<sub>2</sub>O та O<sub>2</sub>. Субклітинна локалізація Ка включає пероксисоми, цитозоль і мітохондрії. Переважно Ка локалізується в пероксисомах. Пероксисомні Ка чутливо модулюють окислювальний стрес на клітинному рівні. Ка активуються, коли концентрація H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> перевищує певні межі. Пероксисомальний метаболізм H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> зазвичай пов'язаний з регуляцією пероксисомних функцій, а також важливий для екстрапероксисомальних окисно-відновних мішеней, таких як Forkhead box O3 (FOXO3), головний регулятор активних форм кисню. Ка експресується у всіх органах людини, а найбільша її активність виявлена в печінці, нирках і еритроцитах. Завдяки системі транспорту кисню еритроцити виробляють велику кількість перекису водню, а Ка відповідає за приблизно половину обміну перекису водню [24, 25]. Хоча, як видно з табл. 2, активність Ка плазми крові відносно показників контролю мала у групах з РНІ нижчі показники, але статистично значимих розходжень не спостерігалось. Її рівень у групі І склав (15,38±0,37) мкат/л проти (16,04±0,39) мкат/л у групі К (p>0,05). У групі А активність каталази плазми крові дорівнювала (16,38±0,53) мкат/л проти (15,36±0,47) мкат/л у групі Б (p>0,05).

СОД, що перетворює супероксидний радикал, є найпотужнішим клітинним антиоксидантом і являє собою першу (фронтую) лінію АОЗ організму від біологічних оксидантів. СОД – це ферменти, що містять перехідні метали, які присутні в усіх організмах, що живуть у присутності кисню. Усі ізоформи СОД підтримують окисно-відновний стан клітинних компартментів у фізіологічних межах, забезпечуючи гомеостаз і виживання клітин. Внутрішньоклітинний антиоксидантний захист включає цитозольний Cu,Zn-SOD (СОД1) і мітохондріальний матрикс Mn-SOD (СОД2), який дисмутазує супероксид-радикальний аніон ( $O_2^{\cdot -}$ ) на пероксид водню ( $H_2O_2$ ) і кисень ( $O_2$ ). Видалення  $O_2^{\cdot -}$  за допомогою СОД запобігає утворенню набагато більш шкідливого пероксинітриду  $ONOO^-$  ( $O_2^{\cdot -} + NO \cdot \rightarrow ONOO^-$ ) і зберігає важливий  $NO \cdot$  для різних фізіологічно важливих процесів, включаючи розширення судин. Зовнішня поверхня деяких клітин зв'язується з позаклітинною СОД (ЕК-СОД), яка є потужним агентом видалення супероксидних радикалів, які діють у позаклітинному просторі [810]. У проведеному дослідженні виявлено статистично значиме зменшення активності СОД плазми крові у жінок з РНІ порівняно з контролем ((0,113±0,003) Од/мг білка): у групі І ((0,088±0,003) Од/мг білка) – у 1,29 рази ( $p<0,01$ ), у групі А ((0,093±0,004) Од/мг білка) – у 1,21 рази ( $p<0,01$ ), у групі Б ((0,085±0,004) Од/мг білка) – у 1,33 рази ( $p<0,01$ ). Активність СОД плазми крові між групами А і Б не мала статистично вірогідних розходжень.

Вітамін Е, основний жиророзчинний антиоксидант, присутній у всіх клітинних мембранах, захищає від перекисного окислення ліпідів. Радикал токоферолу також може бути безпосередньо відновлений окисно-відновною парою аскорбінова кислота-глутатіон [26]. Вітамін Е разом описує групу споріднених токофенолів і токоферолів. З них  $\alpha$ -токоферол найбільш вивчений через його високу біодоступність. Цей жиророзчинний антиоксидант захищає окислення ліпідної мембрани, реагуючи з ліпідними радикалами, які утворюються в ланцюговій реакції перекисного окислення ліпідів. У результаті видаляються вільні радикали, запобігаючи продовженню реакції перекисного окислення та пошкодженню клітинних мембран. Під час цієї реакції утворюється окислений  $\alpha$ -токоферол, який взаємодіє з аскорбатами, які відновлюють окислений  $\alpha$ -токоферол і повертають його назад до антиоксидантної форми. Крім того, ретинол може взаємодіяти з токофероксильними радикалами та регенерувати  $\alpha$ -токоферол. Вітамін Е має протизапальну дію, яка позитивно модулює імунну систему [24, 27, 28]. Нами зареєстровано статистично значиме зниження концентрації токоферолу- $\alpha$  у осіб групи І ((12,22±0,15) мг/л,  $p<0,01$ ), групи Б ((11,97±0,19) мг/л,  $p<0,01$ ) порівняно з контролем ((13,33±0,28) мг/л). Сироваткова концентрація токоферолу- $\alpha$  у групі А ((12,71±0,25) мг/л) не мала вірогідних відмінностей з аналогічним показником у контролі, але вірогідно була більше, ніж у групі Б ( $p<0,01$ ).

Вітамін А структурно пов'язаний з  $\beta$ -каротином (сполука провітаміну А) і складається з двох підгруп: ретинолу (вітамін А<sub>1</sub>) і дегідроретинолу (вітамін А<sub>2</sub>). Ці молекули відрізняються своїми антиоксидантними механізмами. Вітамін А, який відноситься до великого сімейства вітамінів, може поєднуватися з пероксильними радикалами, діючи як антиоксидант, що розриває ланцюг, перш ніж пероксильні радикали зможуть взаємодіяти з ліпідами та генерувати гідропероксиди, таким чином запобігаючи пошкодженню клітин. Каротиноїди можуть поглинати синглетний кисень і пероксильні радикали, обидва з яких є високоактивними та нестабільними. Крім того, каротиноїди можуть проявляти непряму антиоксидантну активність шляхом підвищення активності СОД і Ка [27, 29, 30].

Сироватковий рівень ретинолу у групі І ((0,543±0,007) мг/л,  $p<0,01$ ), у групі Б ((0,519±0,008) мг/л,  $p<0,01$ ) був менший порівняно з таким у контролі ((0,599±0,012) мг/л). Сироваткова концентрація ретинолу у групі А ((0,589±0,008) мг/л) статистично не відрізнялася від аналогічного показника у групі К, але вірогідно була більше, ніж у групі Б ( $p<0,01$ ).

У результаті виявлених змін системи АОЗ ЗАОА плазми у жінок з РНІ була на нижчому рівні порівняно з контролем ((49,84±0,43) %) у групі І ((43,57±0,49) %) у 1,14 рази ( $p<0,01$ ), у групі А ((46,40±0,88) %) – у 1,06 рази ( $p<0,01$ ), у групі Б ((42,12±0,51) %) – у 1,18 рази ( $p<0,01$ ). ЗАОА плазми у групі А вірогідно перевищувала аналогічний показник у групі Б у 1,10 рази ( $p<0,01$ ).

Для жінок з невдалими спробами IVF-ET і РНІ характерні більше виражена асоційованість факторів безпліддя з комбінацією як запальних захворювань репродуктивної сфери, так і екстрагенітальними запальними процесами, що при розвитку запалення може бути пов'язано з ендogenous інтоксикацією системного характеру. За результатами отриманих даних у проведеному дослідженні встановлено, що, у жінок з РНІ були підвищені рівні маркерів ендogenous інтоксикації, таких як амінопептиди (МСМ 238 нм), пептиди (МСМ 254 нм), нуклеотиди (МСМ 260 нм) і ароматичні хромофори (МСМ 280 нм) порівняно з контролем (табл. 3).

Таблиця 3

**Рівень молекул середньої маси різних фракцій у жінок з РНІ, М±SEM, Од/мл**

Група	МСМ 238 нм	МСМ 254 нм	МСМ 260 нм	МСМ 280 нм
I, n=103	0,867±0,014 <sup>к</sup>	0,263±0,005 <sup>к</sup>	0,230±0,004 <sup>к</sup>	0,297±0,005 <sup>к</sup>
A, n=35	0,788±0,023 <sup>к,б</sup>	0,243±0,006 <sup>к</sup>	0,219±0,007 <sup>к,б</sup>	0,266±0,007 <sup>к,б</sup>
B, n=68	0,907±0,015 <sup>к,а</sup>	0,273±0,006 <sup>к</sup>	0,235±0,005 <sup>к,а</sup>	0,313±0,006 <sup>к,а</sup>
K, n=32	0,687±0,005	0,204±0,003	0,200±0,005	0,219±0,004
Примітка. <sup>к, а, б</sup> – статистично вірогідна різниця відносно показників груп К, А, Б, p<0,05.				

Вміст МСМ 238 в сироватці крові перевищував відповідний в контролі ((0,687±0,005) Од/мл) у групі I у 1,26 раза ((0,867±0,014) Од/мл, p<0,01), у групі А – у 1,15 ((0,788±0,023) Од/мл, p<0,01), у групі Б – у 1,32 ((0,907±0,015) Од/мл, p<0,01); МСМ 354 – відповідно у 1,29 раза ((0,263±0,005) Од/мл, p<0,01), у 1,19 ((0,243±0,006) Од/мл, p<0,01), у 1,34 ((0,273±0,006) Од/мл, p<0,01) проти ((0,204±0,003) Од/мл) у групі К; МСМ 260 – у 1,15 раза ((0,230±0,004) Од/мл, p<0,01), у 1,09 ((0,219±0,007) Од/мл, p<0,04), у 1,18 ((0,235±0,005) Од/мл, p<0,01) проти ((0,200±0,005) Од/мл) у групі К; ((0,297±0,005) Од/мл, p<0,01), у 1,22 ((0,266±0,007) Од/мл, p<0,01), у 1,43 ((0,313±0,006) Од/мл, p<0,01) проти ((0,219±0,004) Од/мл) у групі К. Вірогідні відмінності між групами А і Б проявлялися збільшеними рівнями у групі Б МСМ 238 у 1,15 раза (p<0,01), МСМ 254 – у 1,12 раза (p<0,01) і МСМ 280 у 1,18 раза (p<0,01).

**Висновки**

Характерними ознаками підвищення ВРО при РНІ порівняно з контролем є підвищення вмісту ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові у 1,35 раза (p<0,01), МДА в еритроцитах крові – у 1,90 раза (p<0,01), перекисного окислення ліпідів – у 1,34 раза (p<0,01). Зниження системи АОЗ при РНІ проявляється зменшенням активності СОД плазми крові у 1,29 раза (p<0,01), концентрації токоферолу- $\alpha$  ((12,22±0,15) проти (13,33±0,28) мг/л, p<0,01) і ретинолу ((0,543±0,007) проти (0,599±0,012) мг/л, p<0,01), ЗАОА – у 1,14 раза (p<0,01). Дисбаланс між системами ВРО і АОЗ приводить до ендogenous інтоксикації, що проявляється збільшенням рівнів МСМ 238 у 1,26 раза (p<0,01), МСМ 354 – у 1,29 раза (p<0,01), МСМ 260 – у 1,15 раза (p<0,01), МСМ 280 – у 1,36 раза (p<0,01).

Дисбаланс функціонування систем ВРО та АОЗ більш виражений у хворих на РНІ з невдачею у поточному циклі IVF-ET, ніж у тих жінок з РНІ, які завагітніли при останній спробі IVF-ET: реєструється більше накопичення продуктів ВРО (збільшення рівня ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові в 1,35 раза (p<0,01), МДА в еритроцитах крові – в 1,90 раза (p<0,01)), перекисного гемолізу еритроцитів – у 1,23 раза (p<0,01) і більше зниження ЗАОА у 1,10 раза (p<0,01), рівнів неферментних антиоксидантів (токоферолу- $\alpha$  – у 1,06 раза (p<0,01), ретинолу – у 1,13 раза (p<0,01)), що приводить до більш вираженого ендogenous токсикозу (підвищення вмісту МСМ 238 в сироватці крові в 1,15 раза (p<0,01), МСМ 254 – в 1,12 раза (p<0,01), МСМ 280 – в 1,18 раза (p<0,01)).

Отримані результати дослідження дають підстави вважати, що рецидивуючі невдачі імплантації у безплідних жінок у циклах IVF-ET розвиваються на тлі порушення процесів вільнорадикального окислення і функціонування системи антиоксидантного захисту. Потрібна розробка відповідних ад'ювантних лікувально-профілактичних засобів при прекоцепційній підготовці жінок цієї когорти з метою подолання імплантаційної

недостатності.

### Література/ References

1. Cariati F. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine / Cariati F., D'Argenio V., Tomaiuolo R. // *J. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 17(1). – P. 267.
2. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions / De Geyter C., Wyns C., Calhaz-Jorge C., et al. // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35(12). – P. 2832-2849.
3. Assisted reproductive technology service availability, efficacy and safety in mainland China: 2016 / Bai F., Wang D.Y., Fan Y.J., et al. // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35(2). – P. 446-452.
4. Bashiri A. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions / Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. // *Reprod. Bio. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 10.
5. Recurrent implantation failure: definition and management / Coughlan C., Ledger W., Wang Q., et al. // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – Vol. 28 (1). – P. 14-38.
6. Efficacy of endometrial receptivity testing for recurrent implantation failure in patients with euploid embryo transfers: study protocol for a randomized controlled trial / Lu Y., Mao X., He Y., et al. // *Trials.* – 2024. – Vol. 25(1). – P. 348.
7. 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. – 2023(3):hoad023.
8. Oxidative stress, inflammatory settings, and microRNA regulation in the recurrent implantation failure patients with metabolic syndrome / Sheikhsari G., Soltani-Zangbar M.S., Pourmoghadam Z., et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 82(4):e13170.
9. Role of Antioxidant Natural Products in Management of Infertility: A Review of Their Medicinal Potential / Noh S., Go A., Kim D.B., et al. // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9 (10). – P. 957.
10. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility / Adeoye O., Olawumi J., Opeyemi A., Christiania O. // *J.B.R.A. Assist Reprod.* – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 61-66.
11. Antioxidants in fertility: impact on male and female reproductive outcomes / Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Fleischer K., Showell M.G. // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110 (4). – P. 578-580.
12. Apoptosis, inflammation, and oxidative stress in infertility: A mini review / Ojo O.A., Nwafor-Ezeh P.I., Rotimi D.E., et al. // *Toxicol. Rep.* – 2023. – Vol.10. – P. 448-462.
13. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. // *Лабораторное дело.* – 1983. – № 3. – С. 33-36 [*Gavrilov VB, Mishkorudnaya MI. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. Laboratory work. 1983;3:33-36*]
14. Knight J. A. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation / Knight J.A., Pieper R.K., McClellan L. // *Clin. Chem.* – 1988. – № 34(12). – P. 2433-8.
15. Горячковский А. М. Клиническая биохимия: Справочное пособие. Одесса: Астропринт, 1998. 608 с. [*Goryachkovsky AM. Clinical biochemistry: Reference manual. Odessa: Astroprint, 1998. 608 p.*]
16. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., и др. // *Лабораторное дело.* – 1988. – № 5. – С. 59-62 [*Klebanov GI, Babenkova IV, Teselkin YuO, Otarov OS, Vladimirov YuA. Evaluation of antioxidant activity of blood plasma using yolk lipoproteins. Laboratory work. 1988;5:59-62*].
17. Макаревич О. П. Активность супероксиддисмутазы в острый период различных заболеваний / Макаревич О. П., Голиков П. П. // *Лабораторное дело.* – 1983. – №

6. – С. 24-27 [Makarevich OP, Golikov PP. *Superoxide dismutase activity in the acute period of various diseases. Laboratory work.* 1983;6:24-2].
18. Метод определения активности каталазы / Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. // *Лабораторное дело.* –1988. – № 1. – С. 16-19 [Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. *Method for determination of catalase activity. Laboratory work.* 1988;1:16-19]
19. Ковалевский А. Н., Нифантьев О. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы / Ковалевский А. Н., Нифантьев О. // *Лабораторное дело.* – 1989. – № 5. – С. 35-39 [Kovalevsky AN, Nifantiev O. *Notes on the screening method for determining average-weight molecules. Laboratory work.* 1989;5: 35-39]
20. Подольський Вл. В. Перекисне окислення ліпідів як прояв оксидативного стресу в організмі жінок із змінами репродуктивного здоров'я на тлі соматоформних захворювань із порушенням вегетативного гомеостазу / Подольський Вл.В., Подольський В.В. // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2017. – № 2. – С. 98-104 [Podolsky VI.V., Podolsky V.V. *Peroxide oxidation is a manifestation of oxidative stress in the body of women due to changes in reproductive health on aphids of somatoform illness due to disruption of vegetative homeostasis. Current nutrition in pediatrics, obstetrics and gynecology.* 2017; 2:98-104. doi: 10.11603/24116-4944.2017.2.8095]
21. Das A, Roychoudhury Sh. Reactive Oxygen Species in the Reproductive System: Sources and Physiological Roles. In book: *Oxidative Stress and Toxicity in Reproductive Biology and Medicine.* Edition: 1st. Chapter: 2. Publisher: Springer. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2022 June, p. 9-40.
22. Жадан В. М. Дослідження ступеню перекисного гемолізу еритроцитів при експериментальній емфіземі легень та застосування мексидолу / Жадан ВМ, Коржов ВІ, Осипенко БО. // *Український пульмонологічний журнал.* – 2018. – № 3(Додаток). – С. 49-50 [Zhadan VM, Korzhov VI, Osipenko BO. *Further investigation of the stage of peroxide hemolysis of erythrocytes in experimental emphysema and treatment with Mexidol. Ukrainian Pulmonology Journal.* 2018; 3(Addendum):49-5].
23. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview / İ. Gulcin // *Arch. Toxicol.* – 2020. – № 94(3). – С. 651-715.
24. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants / Jomova K., Alomar S.Y., Alwasel S. H., et al. // *Arch. Toxicol.* – 2024. – Vol. 98(5). – P. 1323-1367.
25. Superoxide Dismutase 1 in Health and Disease: How a Frontline Antioxidant Becomes Neurotoxic / Trist B. G., Hilton J. B., Hare D. J., et al. // *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* – 2021. – Vol. 60 (17). – P. 9215-9246.
26. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction / Lu J., Wang Z., Cao J., et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 80.
27. Antioxidant and Anti-Tumor Effects of Dietary Vitamins A, C, and E / Didier A. J., Stiene J., Fang L., et al. // *Antioxidants (Basel).* – 2023. – Vol. 12 (3). – P. 632.
28. Brigelius-Flohé R. Vitamin E research: Past, now and future / R. Brigelius-Flohé. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2021. – Vol. 177. – P. 381-390.
29. Pazirandeh S. B. D. Overview of Vitamin A / S. B. D. Pazirandeh. Available online: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/2571>.
30. Intake of Vitamin E and C in Women of Reproductive Age: Results from the Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS) / Busso D., David A., Penailillo R., et al. // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13 (6). – P. 1954.

### **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 30.07.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.37-006:616.33-002.2

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889155>

*А. О. Авраменко, Г. К. Магденко, С. М. Смоляков, О. В. Дерменжі, Р. М. Короленко*

## МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ РЕАКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ

Міжнародний класичний університет ім. Пилипа Орлика, м. Миколаїв, Україна  
Миколаївський обласний центр онкології, 4-а міська лікарня, м. Миколаїв, Україна

### Authors' Information

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

Magdenko A.K.. - ID ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0880-3125>

**Summary.** Avramenko A. A., Magdenko G. K., Smolyakov S. N., Dermenzhi O. V., Korolenko P. M. **MECHANISM OF FORMATION OF REACTIVE PANCREATITIS AFTER TREATMENT USING PROTON PUMP INHIBITORS IN PATIENTS WITH CHRONIC NEATROPHIC GASTRITIS.** - *International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev regional center of oncology, 4th city hospital, Nikolaev. e-mail: [aaahelic@gmail.com](mailto:aaahelic@gmail.com).* Pancreatitis is one of the most common diseases of the gastrointestinal tract. Its development is associated with various etiological factors: gallstone disease, alcohol, the negative effects of antibiotics, viral infection (including COVID-19). However, pancreatitis can also develop as a result of the action of a negative factor on another organ of the digestive tract - the stomach. Such a factor is pharmacological drugs belonging to the group of proton pump inhibitors (PPIs), which block the synthesis of hydrochloric acid in the parietal cell, which sharply reduces the acidity of gastric juice. **The purpose of the study:** to study the mechanism of formation of reactive pancreatitis after treatment with proton pump inhibitors in patients with chronic non-atrophic gastritis and to provide a pathophysiological explanation for it.

**Contingent and methods.** The anamnesis data and results of a comprehensive examination of 35 patients with chronic non-atrophic gastritis, who had an exacerbation and whose main symptom was pain in the epigastric zone with irradiation under the left and right hypochondrium, were analyzed. The studies were conducted at the Center for Progressive Medicine and Rehabilitation "Rea+Med" (Nikolaev). Examination methods: clinical and anamnestic, instrumental, histological, bacteriological. **Results.** When collecting anamnesis, it was found that the duration of exacerbation varied from 1.5 to 2 months. At the beginning of exacerbation, all patients took PPI for 10-14 days, but the pain, which was initially localized in the epigastric zone, subsided for 5-7 days, and then appeared again, but with irradiation under. left and right hypochondrium. When analyzing the data on acidity levels, it was found that patients had predominantly severe hypoacidity (71.4%). When analyzing the data of FGDS and histological studies in 4 topographic zones, the presence of chronic non-atrophic gastritis in both active and inactive stages of varying severity was confirmed in all patients in 100% of cases. When analyzing the obtained data on the presence and degree of HP infection by topographic zones, this infection was detected in all topographic zones, but on the gastric body mucosa, the degree of HP infection was significantly ( $p < 0.05$ ) higher than on the antral mucosa. Intracellular "depots" of Helicobacter infection were detected only in the gastric body mucosa: along the lesser curvature - in 27 cases (77.1%), along the greater curvature - in 10 cases (28.6%). When analyzing the ultrasound data, primary reactive pancreatitis was detected in 17 patients (48.6%), and exacerbation of chronic pancreatitis was detected in 18 (51.4%). **Conclusions.** 1. The use of PPIs, which sharply reduce the acid-forming function of the stomach, leads to an increase in the load on the pancreas during the digestion process, which, if this process continues for a long time, leads to the development of pancreatitis.

**Key words:** chronic non-atrophic gastritis, PPI, pancreatitis.

**Реферат.** Авраменко А. О., Магденко Г. К., Смоляков С. М., Дерменжі О. В., Короленко Р. М. **МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ РЕАКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ.** Панкреатит – одне з найпоширеніших захворювань органів шлунково-кишкового тракту. Його формування пов'язане з різними етіологічними факторами: жовчокам'яна хвороба, алкоголь, негативний вплив антибіотиків, вірусна інфекція (зокрема COVID-19). Однак панкреатит може розвиватися і внаслідок дії негативного фактора на інший орган травного тракту – шлунок. Таким фактором є фармакологічні препарати, що належать до групи інгібіторів протонної помпи (ІПП), які блокують синтез соляної кислоти у парієтальній клітині, що різко знижує рівень кислотності шлункового соку. **Мета дослідження:** вивчити механізм формування реактивного панкреатиту після лікування з використанням інгібіторів протонної помпи у пацієнтів із хронічним неатрофічним гастритом та дати йому патофізіологічне пояснення. **Контингент та методи.** Було проаналізовано дані анамнезу та результати комплексного обстеження 35 пацієнтів із хронічним неатрофічним гастритом, у яких відбулося загострення та головним симптомом був біль в епігастральній зоні з іррадіацією під ліве та праве підребер'я. Дослідження проводили на базі Центру прогресивної медицини та реабілітації «Реа+Мед» (м. Миколаїв). Методи обстеження: клініко-анамнестичний, інструментальний, гістологічний, бактеріологічний. **Результати.** При зборі анамнезу було з'ясовано, що тривалість загострення коливалася від 1,5 до 2 місяців. На початку загострення всі пацієнти приймали ІПП протягом 10-14 днів, проте біль, який спочатку локалізувався в епігастральній зоні, стихав на 5-7 днів, а потім з'являвся знову, але вже з іррадіацією під ліве та праве підребер'я. При аналізі даних з ураню кислотності було з'ясовано, що у пацієнтів переважала гіпоацидність виразна (71,4%). При аналізі даних ФГДС та 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 аналізі отриманих даних щодо наявності та ступеня обсіменіння HP-інфекцією за топографічними зонами дана інфекція була виявлена у всіх топографічних зонах, але на слизовій оболонці тіла шлунка ступінь обсіменіння HP була достовірно ( $p < 0,05$ ) вище, ніж на слизовій оболонці антрального відділу шлунка. Внутрішньоклітинні «депо» гелікобактерної інфекції були виявлені тільки у

слизовій оболонці шлунка: за малою кривиною – у 27-ми (77,1%), за великою кривиною – у 10-ти (28,6%) випадках. При аналізі даних УЗД у 17 (48,6%) пацієнтів було виявлено первинний реактивний панкреатит, а у 18 (51,4%) – загострення хронічного панкреатиту.

**Висновки.** 1. Застосування ІПП, яке різко знижує кислотоутворюючу функцію шлунка, призводить до збільшення навантаження в процесі травлення на підшлункову залозу, що при тривалому перебігу цього процесу призводить до формування панкреатиту.

**Ключові слова:** хронічний неатрофічний гастрит, ІПП, панкреатит.

**Вступ.** Панкреатит (запалення підшлункової залози) – одне з найпоширеніших захворювань органів шлунково-кишкового тракту. Його формування пов'язане з різними етіологічними факторами: жовчокам'яна хвороба, алкоголь, негативний вплив антибіотиків, вірусна інфекція (у тому числі COVID-19) [1, 2]. Однак панкреатит може розвиватися і внаслідок дії негативного фактора на інший орган травного тракту – шлунок. Таким фактором є фармакологічні препарати, що належать до групи інгібіторів протонної помпи (ІПП), перший представник яких – омепразол – був синтезований у 1979 році і які входять до числа препаратів, яких найчастіше призначають у всьому світі. Дана група препаратів блокує синтез соляної кислоти у парієтальній клітині, що різко знижує рівень кислотності шлункового соку [3, 4].

**Мета дослідження:** вивчити механізм формування реактивного панкреатиту після лікування з використанням інгібіторів протонної помпи у пацієнтів із хронічним неатрофічним гастритом та дати йому патофізіологічне пояснення.

**Контингент та методи.** На базі Центру прогресивної медицини «Реа+Мед» (м. Миколаїв) було комплексно обстежено 35 пацієнтів із хронічним неатрофічним гастритом, у яких відбулося загострення та головним симптомом був біль в епігастральній зоні з іррадіацією під ліве та праве підребер'я. Тривалість загострення коливалася від 1,5 до 2 місяців. На початку загострення всі пацієнти приймали ІПП протягом 10-14 днів, проте біль, який спочатку локалізувався в епігастральній зоні, стихав на 5-7 днів, а потім з'являвся знову, але вже з іррадіацією під ліве та праве підребер'я.

Комплексне обстеження включало: рН-метрію за методикою Чорнобрового М.В., езофагогастроуденоскопію, подвійне тестування на гелікобактерну інфекцію (НР) (уреазний тест та мікроскопування забарвлених мазків-відбитків порівняно з результатами, що дозволяло визначати не тільки наявність та концентрацію інфекції, але й виявляти внутрішньоклітинні «депо»), матеріал для якого (біоптати слизової оболонки шлунка) були отримані під час проведення езофагогастроуденоскопії з 4-х топографічних зон: середня третина антрального відділу і середня третина тіла шлунка по великій і малій кривині; також із цих зон бралися біоптати для проведення гістологічних досліджень слизової оболонки шлунка за загальноприйнятою методикою. Після комплексного обстеження пацієнти проходили УЗД органів черевної порожнини [5, 6].

Послідовність обстеження: після збирання анамнезу пацієнту 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. УЗД – діагностика була проведена через 3 дні після комплексного обстеження.

**Результати та їх обговорення.** Дані, отримані під час проведення рН-метрії, відображені у таблиці 1.

При аналізі даних ФГДС та 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.

Таблиця 1

**Рівень кислотності у пацієнтів із хронічним гелікобактеріозом, які страждають на реактивний панкреатит після лікування інгібіторами протонної помпи**

Рівень кислотності	Частота виявлених різних рівнів кислотності (n = 35)	
	Кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів
Гіперацидність виразна	0	0
Гіперацидність помірна	0	0
Нормаацидність	3	8,6
Гіпоацидність помірна	7	20
Гіпоацидність виразна	25	71,4
Анацидність	0	0

Таблиця 2

**Частота виявлення та ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка активною формою НР - інфекції за топографічними зонами у пацієнтів з хронічним гелікобактеріозом, які страждають на реактивний панкреатит після лікування інгібіторами протонної помпи (n = 35)**

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	7 (20%)	0,23 ± 0,19
2. Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	11 (31,4%)	0,37 ± 0,19
3. Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	35 (100%)	2,95 ± 0,19
4. Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	35 (100%)	2,99 ± 0,19

*Примітка:* n – кількість досліджень

При аналізі отриманих даних за ступенем обсіменіння НР-інфекцією за топографічними зонами на слизовій оболонці тіла шлунка ступінь обсіменіння НР була достовірно ( $p < 0,05$ ) вище, ніж на слизовій оболонці антрального відділу шлунка. Внутрішньоклітинні «депо» гелікобактерної інфекції були виявлені лише у слизовій оболонці шлунка: за малою кривиною – у 27-ми (77,1%), за великою кривиною – у 10-ти (28,6%) випадках.

При аналізі даних УЗД у 17 (48,6%) пацієнтів було виявлено первинний реактивний панкреатит, а у 18 (51,4%) – загострення хронічного панкреатиту.

Дані результати можна пояснити з точки зору впливу ІПП на функцію парієтальних клітин слизової шлунка та компенсаторної функції підшлункової залози.

При блокуванні кислотопродуруючої функції парієтальних клітин слизової оболонки шлунка, яке виникає при застосуванні ІПП, що призводить до погіршення процесу травлення, активується зростання кількості НР-інфекції, оскільки один із факторів, який стримує НР, стає дуже слабким. Це призводить до швидкого розмноження бактерій, а також призводить до формування внутрішньоклітинних «депо», що призводить до вторинного зниження кислотності у шлунку за рахунок життєдіяльності бактерій [3, 7].

При зниженні кислотності шлункового соку та різкому погіршенні процесу травлення у шлунку на перше місце в цьому процесі виходить підшлункова залоза як орган – компенсат, який виробляє ферменти для перетравлення жирів, білків та вуглеводів і може «доварити» те, що не зміг зробити шлунок [8]. Цей процес є прикладом компенсаторного підвищення функції одного органу при погіршенні функції іншого органу в межах однієї системи – системи травлення, на відміну від внутрішньоорганної компенсації зміни кислотоутворюючої функції шлунка – феномена «розкидання» [9].

Однак збільшення навантаження на підшлункову залозу веде зі збільшенням обсягу секреції панкреатичного соку до підвищення внутрішньопотокового тиску, що ще більше зростає при спазмі сфінктера Одді [10]. Якщо цей процес проходить тривало, то це призводить до формування запального процесу в залозі – панкреатиту з характерним больовим синдромом [1, 2, 11].

#### **Висновки**

1. Застосування ППП, яке різко знижує кислотоутворюючу функцію шлунка, призводить до збільшення навантаження в процесі травлення на підшлункову залозу, що при тривалому перебігу цього процесу призводить до формування панкреатиту.

#### **Література/References:**

1. Калиев А.А., Жакиев Б.С., Джаканов М.К., Абди Ж.О., Конакбаева Н.К. Острый панкреатит: этиология, диагностика, лечение // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2014. - Том. 9, № 3. - С.116-121. [Kaliev A.A., Zhakiev B.S., Dzhakanov M.K., Abdi Zh.O., Konakbaeva N.K. Acute pancreatitis: etiology, diagnosis, treatment // Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. - 2014. - Vol. 9, No. 3. - P.116-121.]

2. Паршин Д. С., Михайличенко В. Ю., Абдуллаев А. Я. Острый панкреатит: новые факты и подводные камни (обзор литературы) // Таврический медико-биологический вестник. – 2023. – Том 26, № 3. – С. 131 – 140. [Parshin D.S., Mikhailichenko V.Yu., Abdullaev A.Ya. Acute pancreatitis: new facts and pitfalls (literature review) // Tauride Medical-Biological Bulletin. – 2023. – Volume 26, No. 3. – P. 131 – 140.]

3. Авраменко А.А. Ингибиторы протонной помпы – панацея или проблема современной мировой гастроэнтерологии? // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2020. - № 3 (61). - С.29 – 47. [Avramenko A.A. Proton pump inhibitors - a panacea or a problem of modern world gastroenterology? // Current problems of transport medicine. - 2020. - No. 3 (61). - P. 29 – 47.]

4. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Возможна ли оптимизация применения ингибиторов протонной помпы в реальной врачебной практике? // Альманах клинической медицины. - 2022. - № 50 (6). – С. 357–366. [Khomeriki N.M., Khomeriki S.G. Is it possible to optimize the use of proton pump inhibitors in real medical practice? // Almanac of Clinical Medicine. - 2022. - No. 50 (6). – P. 357–366.]

5. Авраменко А. О., Смоляков С. М., Дерменжі О. В., Короленко Р. М., Макарова Г. В. Випадок симптому «ящика, що захлопується» при раку шлунка на фоні застосування інгібіторів протонної помпи // Вісник морської медицини. – 2024. - № 1 (102). – С. 89 – 97. [Avramenko A. O., Smolyakov S. M., Dermenzhi O. V., Korolenko R. M., Makarova G. V. A case of the "slamming box" symptom in gastric cancer against the background of the use of proton pump inhibitors // Journal of marine medicine. – 2024. - No. 1 (102). - P. 89 - 97.]

6. 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.]

7. 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.]

8. Баранов С.А., Нечаев В.М. Поджелудочная железа как единый функционально взаимосвязанный орган // Медицинский совет. – 2017. - № 11. – С. 148 – 151. [Baranov S.A., Nechaev V.M. The pancreas as a single functionally interconnected organ // Medical Council. - 2017. - No. 11. - P. 148 - 151.]

9. Авраменко А.А. «Разброс» показателей кислотности по уровням у больных хроническим хеликобактериозом как отражение внутриорганной компенсации кислотообразующей функции желудка // Клінічна та експериментальна патологія. - 2014. – Т. XII, № 2 (48). - С. 3 – 5. [Avramenko A.A. "Spread" of acidity indicators by levels in patients with chronic Helicobacter pylori infection as a reflection of intraorgan compensation of

*the acid-forming function of the stomach // Clinical and experimental pathology. - 2014. - V. XII, No. 2 (48). - P. 3 - 5.]*

10. Полунина Т.Е. Дисфункция сфинктера Одди. Клинический случай // // Медицинский совет. – 2019. - № 3. – С. 26 – 33.[ *Polunina T.E. Dysfunction of the sphincter of Oddi. Clinical case // // Medical Council. - 2019. - No. 3. - P. 26 - 33.]*

11. <https://compendium.com.ua/handbooks/nozologia-spravochnik/ostryj-pankreatit/>

#### **Внесок авторів / authors' contribution**

Концептуалізація (Авраменко А.О.), методологія (Авраменко А.О., Смоляков С.М., Короленко Р.М.); формальний аналіз (Авраменко А.О.), керування даних (Авраменко А.О., Магденко Г.К., Смоляков С.М., Дерменжи О.В., Короленко Р.М.); 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 10 від 20.06.2024), 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 26.07.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

В. В. Огоренко, Ю. В. Лященко, О. Й. Мамчур

## ВЗАЄМОВПЛИВ КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ З ДИСОМНІЄЮ

Дніпровський державний медичний університет

### Authors' Information

Огоренко В.В. – ORCID: [0000-0003-0549-4292](https://orcid.org/0000-0003-0549-4292)

Лященко Ю.В. – ORCID: [0000-0002-1822-0242](https://orcid.org/0000-0002-1822-0242)

Мамчур О.Й. - ORCID: [0000-0001-7919-9742](https://orcid.org/0000-0001-7919-9742)

**Summary.** Ogorenko V., Liashchenko Y., Mamchur O. **INTERACTION OF CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL FEATURES AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS WITH DYSSOMNIA.** - *The Dnipro State Medical University, V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: malexan@i.ua.* Insomnia has a high comorbidity with affective and anxiety disorders, and in some cases may be an independent risk factor for their occurrence. Existing research shows that the onset of sleep disturbances may occur at the onset of symptoms of anxiety-depressive disorder and quite often precede their relapse. Sleep problems increase the severity of symptoms of anxiety and depressive disorder and may reflect the overall impact of sleep on the ability to regulate emotions, exacerbate the adverse impact of negative life events, and suppress the role of positive emotions, which is detrimental to mental health. The purpose of this study is to study the connections between the leading psychopathological features of anxiety and depressive disorders with sleep disorders and quality of life. To achieve these goals, 120 patients with anxiety-depressive disorders and sleep disorders were studied. The study was conducted using a clinical-psychopathological method supplemented by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the Ch. Morin (ITI), Integrative Anxiety Test (ITT) (A.P. Bizyuk), Asthenic State Scale (ASS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Mezzich Integrative Quality of Life Index (patient-doctor dyad) and descriptive and analytical statistics. Based on the results of the study, correlations were established between clinical and psychopathological indicators of anxiety and depressive disorders with sleep disorders and the quality of life of patients with these disorders. The degree of their mutual influence was studied and the need to pay special attention to the correction of sleep disorders in the treatment of anxiety and depressive disorders with dissonia was confirmed in order to better improve the quality of life of patients.

**Key words:** sleep disorder, anxiety, depression, relationship, quality of life.

**Реферат.** Огоренко В. В., Лященко Ю. В., Мамчур О. Й. **ВЗАЄМОВПЛИВ КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ З ДИСОМНІЄЮ.** Безсоння має високу коморбідність з афективними і тривожними розладами, а в деяких випадках може бути самостійним фактором ризику їх виникнення. Існуючі дослідження демонструють, що початок порушень сну може припадати на момент виникнення симптомів тривожно-депресивного розладу і досить часто передує їх рецидиву. Проблеми зі сном посилюють тяжкість симптомів тривожно-депресивного розладу і можуть відображати загальний вплив сну на здатність регулювати емоції, посилювати несприятливий вплив

негативних життєвих подій і пригнічувати роль позитивних емоцій, що приносить шкоду психічному здоров'ю. Метою даного дослідження є вивчення взаємозв'язків між провідними психопатологічними особливостями тривожно-депресивних розладів з порушеннями сну та якістю життя. Для досягнення поставленої мети було досліджено 120 хворих з тривожно-депресивними розладами з порушеннями сну. Дослідження проводилося за допомогою клініко-психопатологічного методу, який був доповнений Пітсбургським індексом якості сну (PSQI), індексом тяжкості інсомнії Ch. Morin (ITI), інтегративним тестом тривожності (ITT) (О.П. Бізюк), шкалою астеничного стану (ШАС), госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS), інтегративним показником якості життя Mezzich (діада пацієнт – лікар) та методів описової і аналітичної статистики. За результатами проведеного дослідження були встановлені кореляційні взаємозв'язки між клініко-психопатологічними показниками тривожно-депресивних розладів з порушеннями сну та якістю життя пацієнтів з цими розладами. Вивчено ступінь їх взаємовпливу та підтверджено необхідність звертати особливу увагу на корекцію порушень сну при лікуванні тривожно-депресивних розладів з дисомнією з метою більш кращого підвищення якості життя пацієнтів.

**Ключові слова:** порушення сну, тривога, депресія, взаємозв'язок, якість життя .

**Вступ.** Відомо, що безсоння має високу коморбідність з афективними і тривожними розладами, а в деяких випадках може бути самостійним фактором ризику їх виникнення [1].

Існуючі дослідження демонструють, що початок порушень сну може припадати на момент виникнення симптомів тривожно-депресивного розладу (зокрема, в 80% випадків тривоги) і досить часто передує їх рецидиву (наприклад, 56% випадків розладу настрою) [2]. Отримані дані відповідають повідомленням про те, що поганий сон є чинником ризику розвитку і підтримки розладів настрою. Проблеми зі сном посилюють тяжкість симптомів тривожно-депресивного розладу і можуть відображати загальний вплив сну на здатність регулювати емоції [2], посилювати несприятливий вплив негативних життєвих подій і пригнічувати роль позитивних емоцій, що приносить шкоду психічному здоров'ю [3-7].

Згідно сучасним стандартам контролю емоційної поведінки, регулювання емоцій включає три завдання: 1) усвідомлення потреби в такому регулюванні; 2) прийняття рішення про те, як слід вчинити; 3) введення у дію стратегії регулювання. Припускається, що погана якість сну може негативно вплинути на будь-яке (або на всі) з трьох завдань, пов'язаних з ефективним регулюванням емоцій, що певною мірою пояснює взаємозв'язок між проблемним сном і психічним здоров'ям [3-7].

У низці досліджень увага акцентувалася на взаємозв'язку якості сну і задоволеності життям як компонентом суб'єктивного благополуччя. Було встановлено, що депресивні симптоми та задоволеність життям значною мірою пов'язані з якістю сну, підкреслюючи важливість впливу стабільних і динамічних особливостей настрою на патерни сну. Результати досліджень показали, що ці взаємозв'язки особливо проявляються у людей з нижчим рівнем задоволеності життям. Зокрема, було продемонстровано, що особи з симптомами депресії мали набагато гіршу якість сну, якщо вони мали низький рівень задоволеності якістю життя [8].

В цілому, проведені дослідження показують, що порушення сну можуть слугувати важливим чинником ризику виникнення, персистування і рецидиву депресії [9].

Враховуючи вищевикладене, ступінь причинно-наслідкового зв'язку між проблемним сном і погіршенням психічного здоров'я, а також заходи, спрямовані на поліпшення сну і зменшення ризику розвитку розладів психічного здоров'я, вимагають подальшого детального вивчення [5].

**Мета дослідження.** Дослідити взаємозв'язки між провідними психопатологічними особливостями тривожно-депресивних розладів з порушеннями сну та якістю життя пацієнтів.

**Матеріали та методи.** Для досягнення мети було досліджено 120 хворих з тривожно-депресивними розладами, серед яких були 38 (31,6%) хворих зі змішаним тривожно-депресивним розладом, 10 хворих (8,3%) з тривожно-фобічним розладом, 12 (10,0%) – з генералізованим тривожним розладом, 32 (26,7%) органічним емоційно-

лабільним розладом, 28 (23,3%) хворих з органічним тривожним розладом. Діагноз був встановлений відповідно до критеріїв МКХ - 10.

Дослідження проводилось за допомогою клініко-психопатологічного методу, який був доповнений Пітсбургським індексом якості сну (PSQI), індексом тяжкості інсомнії Ch. Morin (ITI), інтегративним тестом тривожності (ІТТ) (О.П. Бізюк), шкалою астеничного стану (ШАС), госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS), інтегративним показником якості життя Mezzich (діада пацієнт – лікар) та методів описової і аналітичної статистики.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням програмних продуктів Microsoft Excel (Microsoft Office 2016 Professional Plus, Open License 67528927), STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та MedCalc Statistical Software trial version 20.009 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021).

Кореляційний аналіз проводився з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Коефіцієнт кореляції у діапазоні  $0,65 \leq |r| < 1$  вказував на сильний кореляційний зв'язок;  $0,25 \leq |r| < 0,7$  – на зв'язок середньої сили;  $0 < |r| < 0,25$  – на слабкий кореляційний зв'язок.

Для аналізу взаємозв'язку між двома підмножинами кількісних ознак використовувався канонічний кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнту канонічної кореляції (R), канонічних коренів та їх ваги.

Множинний логістичний регресійний аналіз виконували із розрахунком показників відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчих інтервалів (95 % ДІ). Для визначення дискримінаційної здатності отриманої логістичної моделі проводився ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis), що включав визначення площі під ROC-кривою (AUC – Area under the curve) з 95 % довірчим інтервалом, а також показників чутливості (Se) та специфічності (Sp). Значення площі під ROC-кривою інтерпретували у показниках прогностичної точності: 0,9-1,0 – відмінна; 0,80,9 – дуже добра; 0,7-0,8 – добра; 0,6-0,7 – середня; 0,5-0,6 – незадовільна.

Критичне значення рівня статистичної значимості ( $p$ ) для всіх видів аналізу приймалося  $< 5\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Результати і їх обговорення.** Відповідно до отриманих результатів, показники ситуативної тривоги і особистісної тривожності корелювали з показниками тяжкості інсомнії – виявлені статистично значимі зв'язки переважно середньої сили. Показано, що при підвищенні рівня тривожності збільшувався ступінь тяжкості інсомнії і навпаки.

Продемонстровано, що показники за шкалами HADS та ІТТ також корелювали між собою. При первинному обстеженні до початку лікування встановлено, що з показниками субшкали тривоги «Т» в тесті HADS корелювали наступні шкали за ІТТ: соціальні реакції захисту СТ – С ( $r_s=0,29$ ;  $p=0,001$ ); компонент емоційного дискомфорту СТ – О ( $r_s=0,23$ ;  $p=0,011$ ); астеничний компонент СТ – О ( $r_s=0,26$ ;  $p=0,005$ ); соціальні реакції захисту СТ – О ( $r_s=0,18$ ;  $p=0,043$ ); загальний СТ – О ( $r_s=0,25$ ;  $p=0,005$ ). При цьому з показниками субшкали депресії «Д» в тесті HADS корелювали компонент емоційного дискомфорту СТ – С ( $r_s=0,26$ ;  $p=0,004$ ); фобічний компонент СТ – С ( $r_s=0,29$ ;  $p=0,001$ ); компонент тривожної оцінки перспектив СТ – С ( $r_s=0,25$ ;  $p=0,005$ ); соціальні реакції захисту СТ – С ( $r_s=0,25$ ;  $p=0,001$ ).

Отже, з урахуванням проведеного кореляційного аналізу встановлено, що з параметрами субшкали тривоги «Т» в тесті HADS корелюють переважно показники шкали особистісної тривожності за ІТТ, тоді як з параметрами субшкали депресії «Д» в тесті HADS – показники шкали ситуативної тривоги за інтегративним тестом тривожності.

Крім того, продемонстровано, що загальні показники якості сну сильними зв'язками корелювали із показниками тяжкості інсомнії: коефіцієнт рангової кореляції Спірмена при первинному обстеженні складав  $r_s=0,75$  ( $p < 0,001$ ).

Результати рангового кореляційного аналізу зв'язку індексу тяжкості інсомнії та якості сну з даними психометричних досліджень наведено у таблиці 1

За даними кореляційного аналізу встановлений взаємозв'язок між тяжкістю інсомнії та індексом якості сну з ситуативною тривоною й особистісною тривожністю за

інтегративним тестом тривожності, астенією та більшістю показників оцінки якості життя. При цьому в останньому випадку виявлено зворотний характер зв'язку: чим більша тяжкість інсомнії та гірша якість сну, тим нижчі показники якості життя пацієнта.

Також, якість життя за різними оцінками пов'язана зворотними кореляційними зв'язками з тривогою, депресією, астенією, тяжкістю інсомнії та якістю сну. Цей факт свідчить про те, що погіршення зазначених показників призводить до зниження якості життя пацієнтів.

Таблиця 1

**Кореляційні взаємозв'язки між тяжкістю інсомнії за ІТІ, індексом якості сну за PSQI та іншими дослідженими показниками у хворих при первинному обстеженні (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена  $r_s$ )**

Показники	ІТІ		PSQI	
	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$
Група	0,27	<b>0,003</b>	0,34	<b>&lt;0,001</b>
Стать	-0,14	0,131	-0,09	0,321
Вік	0,13	0,152	0,22	<b>0,017</b>
Тест HADS, тривога	-0,02	0,828	0,07	0,471
Тест HADS, депресія	-0,09	0,306	-0,05	0,594
ІТТ СТ-С	0,43	<b>&lt;0,001</b>	0,31	<b>0,001</b>
ІТТ СТ-О	0,50	<b>&lt;0,001</b>	0,45	<b>&lt;0,001</b>
ШАС	0,4	<b>&lt;0,001</b>	0,41	<b>&lt;0,001</b>
ЯЖ ІП (О)	-0,41	<b>&lt;0,001</b>	-0,21	<b>0,019</b>
ЯЖ СБ (О)	-0,27	0,003	-0,09	0,308
ЯЖ ВСР (О)	-0,47	<b>&lt;0,001</b>	-0,26	<b>0,004</b>
ЯЖ ЗЖО (О)	-0,41	<b>&lt;0,001</b>	-0,27	<b>0,003</b>
ЯЖ ІП (Л)	-0,42	<b>&lt;0,001</b>	-0,23	<b>0,01</b>
ЯЖ СБ (Л)	-0,31	<b>&lt;0,001</b>	-0,16	0,089
ЯЖ ВСР (Л)	-0,47	<b>&lt;0,001</b>	-0,28	<b>0,002</b>
ЯЖ ЗЖО (Л)	-0,4	<b>&lt;0,001</b>	-0,26	<b>0,004</b>

Продемонстровано, що при первинному обстеженні інтегративний показник якості життя сильними зв'язками корелював з показником ситуативної тривоги за ІТТ: за даними самооцінки пацієнтів –  $r_s=-0,48$  ( $p<0,001$ ); за результатами оцінки лікаря –  $r_s=-0,52$  ( $p<0,001$ ).

З урахуванням значної кількості внутрішньогрупових та міжгрупових зв'язків, було проведено канонічний кореляційний аналіз для груп змінних, що характеризують психопатологічний стан пацієнтів (стан депресії, тривоги, астенії, якості сну пацієнтів) та показників якості життя обстежених пацієнтів.

В результаті проведеного канонічного кореляційного аналізу розраховано 6 канонічних коренів, один з яких виявився статистично значимим ( $p<0,05$ ) і аналізувався в подальшому. Коефіцієнт канонічної кореляції між психопатологічними показниками та комплексом показників якості життя складав  $R=0,71$  ( $\chi^2=134,14$ ;  $p<0,001$ ), що дозволило стверджувати про наявність сильного зв'язку між дослідженими параметрами.

Результати канонічного кореляційного аналізу представлені у табл. 2 та на рис. 1.

Отриманий канонічний корінь витягував 100 % дисперсії з лівої множини змінних (психопатологічних показників) і 99,4 % – з правої множини змінних (показників якості життя пацієнтів). Незалежні канонічні змінні (тривога за HADS, депресія за HADS, загальний показник ситуативної тривоги за ІТТ, загальний показник особистісної тривожності за ІТТ, астенія за ШАС, тяжкість інсомнії за індексом тяжкості інсомнії Ch. Morin, якість сну за Пітсбурзьким опитувальником якості сну PSQI) здатні пояснити 100,0 % варіабельності психопатологічного стану обстежених пацієнтів, а показники якості життя

за сферами та в особистісних і лікарських оцінках – 99,4 % варіабельності показників якості життя хворих.

Спільна надмірність при заданій другій множині показників – величина, яка показує, наскільки реальна змінність показників у одній їх множині пояснюється іншою множиною. Спільна надмірність згідно отриманих даних показала, що за значеннями з лівої множини показників (психопатологічних показників) можна пояснити 22,1 % дисперсії показників якості життя, а за значеннями показників правої множини (показниками якості життя) – 38,9 % дисперсії комплексу показників психопатологічного стану обстежених хворих. Отже, показники якості життя хворих на 22,1 % формуються за рахунок сумісного впливу тривожності, депресії, астенії, тяжкості інсомнії та якості сну обстежених пацієнтів.

Таблиця 2

**Факторна структура та канонічні ваги для множини змінних, що характеризують психопатологічний стан та якість життя у обстежених пацієнтів**

Показники	Канонічні ваги	Структурні коефіцієнти/ Навантаження канонічних факторів	Пояснена дисперсія	Спільна надмірність
<i>Ліва множина показників (психопатологічні показники)</i>				
Тривога за HADS	0,111	0,226	100,0 %	22,1 %
Депресія за HADS	0,096	0,251		
Загальний ІТТ – СТ	0,578	0,825		
Загальний ІТТ – СТ–О	0,160	0,623		
Астенія за ШАС	0,321	0,645		
Тяжкість інсомнії за ІПІ	0,399	0,681		
Якість сну за PSQI	-0,215	0,486		
<i>Права множина показників (показники якості життя)</i>				
ЯЖ ІП (О)	-0,171	-0,890	99,4 %	38,9 %
ЯЖ СБ (О)	0,189	-0,755		
ЯЖ ВСР (О)	0,090	-0,932		
ЯЖ ЗЖО (О)	0,111	-0,799		
ЯЖ ІП (Л)	-2,313	-0,957		
ЯЖ СБ (Л)	0,536	-0,841		
ЯЖ ВСР (Л)	-0,160	-0,994		
ЯЖ ЗЖО (Л)	0,884	-0,858		

*Примітки: загальний ІТТ-СТ – загальний показник ситуативної тривоги; загальний ІТТТОТ – загальний показник особистісної тривожності; ІП – інтегративний показник; СБ – суб'єктивне благополуччя; ВСР – виконання соціальних ролей; ЗЖО – зовнішні життєві обставини; О – за даними самооцінки; Л – за даними оцінки лікаря*

Структурні коефіцієнти або навантаження канонічних факторів представляють собою кореляції між змінними з множини з відповідними канонічними змінними.

З числа психопатологічних показників найбільше навантаження на канонічний фактор показників якості життя виявляв загальний рівень ситуативної тривоги за інтегративним тестом тривожності (0,825), тяжкість інсомнії (0,681), рівень астенії (0,645) та загальний рівень особистісної тривожності за інтегративним тестом тривожності (0,623), які сильними та середніми зв'язками корелювали з даною об'єднаною канонічною змінною – якістю життя пацієнтів.

Серед правої множини показників найсильніше корелювали з канонічною змінною психопатологічних показників сфера виконання соціальних ролей за даними самооцінки пацієнтів (-0,932) та об'єктивної оцінки лікарів (-0,994), а також інтегративний показник якості життя за оцінкою лікарів (-0,957).

Чим більше абсолютне значення канонічної ваги, тим більший внесок відповідного показника у значення канонічної змінної. Отже, найбільший внесок у групу показників лівої множини (показників психопатологічного стану) здійснювали загальний рівень ситуативної тривоги за ІТТ (канонічна вага – 0,578), тяжкість інсомнії за ІТІ Ch. Morin (0,321), астенія за ШАС (0,321) та індекс якості сну за PSQI (-0,215).

У праву множину показників (показники якості життя) найбільший внесок в значення канонічної змінної вносили показники інтегративної оцінки якості життя на думку лікарів (канонічна вага: -2,313), зовнішні життєві обставини з огляду фахівців (0,884) та суб'єктивне благополуччя з точки зору спеціалістів (0,536). Слід зауважити про більш вагомий внесок оцінок якості життя за об'єктивними оцінками лікарів та менший – за даними суб'єктивної особистої оцінки пацієнтів.

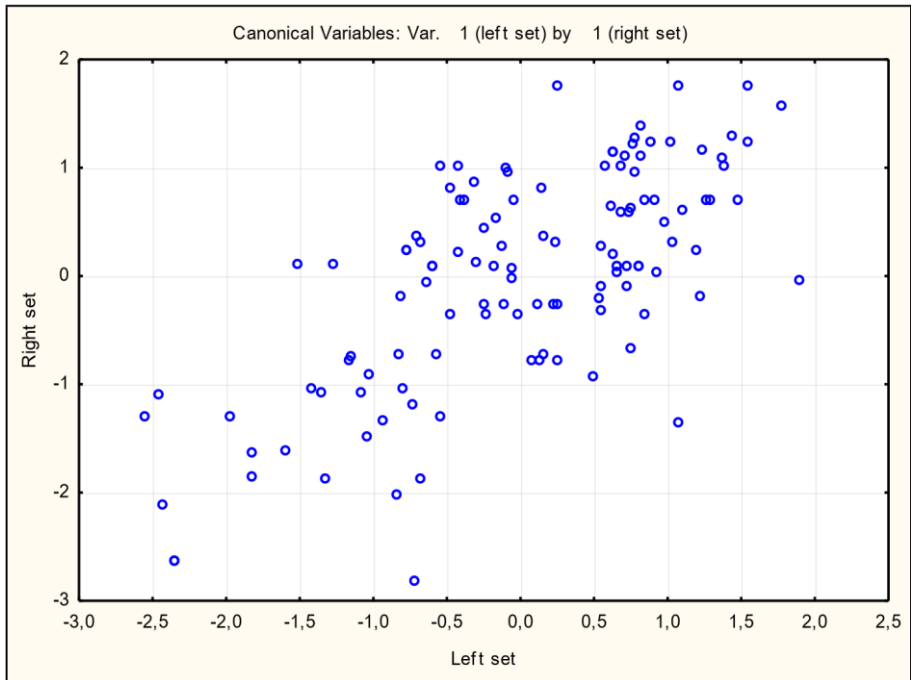


Рис. 1. Канонічний кореляційний взаємозв'язок між показниками психопатологічного стану (ліва множина показників – тривога за HADS, депресія за HADS, загальний ІТТ СТ–С, загальний ІТТ СТ–О, астенія за ШАС, тяжкість інсомнії за ІТІ Morin, якість сну за PSQI) та показниками якості життя пацієнтів (права множина показників – ЯЖ ПІ (О), ЯЖ СБ (О), ЯЖ ВСР (О), ЯЖ ЗЖО (О), ЯЖ ПІ (Л), ЯЖ СБ (Л), ЯЖ ВСР (Л), ЯЖ ЗЖО (Л)) у обстежених пацієнтів до лікування

*Примітка: пояснення абрєвіатур наведені у табл. 2*

## Висновки

Таким чином, були встановлені взаємовпливи між клініко-психопатологічними показниками та якістю життя пацієнтів з тривожно-депресивними розладами з порушеннями сну.

На підставі проведеного канонічного кореляційного аналізу було встановлено, що вивчені психопатологічні показники (у порядку спадання: загальний індекс ситуативної тривоги за інтегративним тестом тривожності, тяжкість інсомнії, рівень астенії, загальний показник особистісної тривожності за інтегративним тестом тривожності, індекс якості сну за Пітсбурзьким опитувальником (PSQI), депресія за HADS та тривога за HADS) впливають на якість життя обстежених пацієнтів і здатні пояснити 22,1 % змінності вивчених показників якості життя, які в свою чергу на 38,9 % формують психопатологічний стан пацієнтів (у порядку спадання: виконання соціальних ролей за оцінками лікарів,

інтегративний показник якості життя за оцінками лікарів, виконання соціальних ролей на думку пацієнтів, інтегративний показник якості життя на думку пацієнтів, зовнішні життєві обставини за оцінками лікарів, суб'єктивне благополуччя за оцінками лікарів, зовнішні життєві обставини та суб'єктивне благополуччя на думку пацієнтів).

#### **Література / References:**

1. Pace-Schott EF, Germain A, Milad MR. Effects of sleep on memory for conditioned fear and fear extinction. *Psychol Bull.* 2015 Jul;141(4):835-57. DOI: 10.1037/bul0000014  
URL: <https://uvnppn.com.ua/upload/iblock/ead/eadadd2e6f00ebfc9b776be845e45d37.pdf>
2. Klumpp H, Roberts J, Kapella MC, Kennedy AE, Kumar A, Phan KL. Subjective and Objective Sleep Quality Modulate Emotion Regulatory Brain Function in Anxiety and Depression. *Depress Anxiety.* 2017;34(7):651-60. DOI: 10.1002/da.22622
3. O'Leary K, Bylsma LM, Rottenberg J. Why might poor sleep quality lead to depression? A role for emotion regulation. *Cognit Emot.* 2017;31(8):1698-706. DOI: 10.1080/02699931.2016.1247035
4. Palmer CA, Alfano CA. Sleep and emotion regulation: an organizing, integrative review. *Sleep Med Rev.* 2017;31:6-16. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.12.006
5. Scott AJ, Webb TL, James MM, Rowse G, Weich S. Improving sleep quality leads to better mental health: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2021 Dec;60:101556. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101556
6. Vandekerckhove M, Wang Y. Emotion, emotion regulation and sleep: an intimate relationship. *Aims Neurosci.* 2018;5(1):1-17. DOI: 10.3934/Neuroscience.2018.1.1
7. Zhang J, Lau EY, Hsiao JH. Using emotion regulation strategies after sleep deprivation: ERP and behavioral findings. *Cognit Affect Behav Neurosci.* 2019;19(2):283-95. DOI: 10.3758/s13415-018-00667-y
8. Lacruz ME, Schmidt-Pokrzywniak A, Dragano N, Moebus S, Deutrich SE, Möhlenkamp S, et al. Depressive symptoms, life satisfaction and prevalence of sleep disturbances in the general population of Germany: results from the Heinz Nixdorf Recall study. *BMJ Open.* 2016;6(1):e007919. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007919
9. Pillai V, Cheng P, Kalmbach DA, Roehrs T, Roth T, Drake CL, et al. Prevalence and Predictors of Prescription Sleep Aid Use among Individuals with DSM-5 Insomnia: The Role of Hyperarousal. *Sleep.* 2016;39(4):825-32. DOI: 10.5665/sleep.5636

#### **Внесок авторів/authors' contribution:**

Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи.

#### **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 on Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 19.07.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. Ю. Железняков<sup>1,2</sup>, В. В. Лазуренко<sup>1,2</sup>, І. А. Васильєва<sup>1</sup>, С. А. Дмитрієва<sup>1</sup>, І. М. Пелих<sup>2</sup>

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК РОЗРОДЖЕННЯ ВАГІТНОЇ З ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

<sup>1</sup>Комунальне неприбуткове підприємство Харківської Обласної Ради

«Обласна клінічна лікарня»;

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет

### Authors' Information

Железняков О.Ю./ Zhelezniakov O. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4667-9191>

Лазуренко В.В. / Lazurenko V. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7300-4868>

Васильєва І.А./Vasylieva I. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-8672-4497>

**Summary.** Zhelezniakov O., Lazurenko V., Vasylieva I., Dmitrieva S., Pelykh I. A **CLINICAL CASE OF DELIVERY OF A PREGNANT WOMAN WITH GESTATIONAL DIABETES DUE TO OBESITY.** - <sup>1</sup>*Communal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital";* <sup>2</sup>*Kharkiv National Medical University.* Gestational diabetes (GDM) is a common disease during pregnancy that affects the health of several million women worldwide. In turn, obesity is associated with adverse perinatal outcomes and increased morbidity in pregnant women. The potential risk of numerous antenatal, intranatal and neonatal complications is associated with maternal obesity. Purpose: to investigate the case of delivery of a pregnant woman with gestational diabetes mellitus against the background of obesity. Conclusion. Gestational diabetes is a frequent complication of pregnancy in obese women, whose delivery is more often performed by cesarean section due to macrosomia, fetopathy, other obstetric or somatic pathology. Among postpartum complications, the transition of gestational diabetes into type 2 diabetes is common, as well as problems with the initial healing of postoperative wounds, for the prevention of which it is necessary to observe normoglycemia and improve the technique of cesarean section, especially the technique of suturing the anterior abdominal wall in women with diabetes and obesity.

**Key words:** gestational diabetes, obesity, caesarean section.

**Реферат.** Железняков О. Ю., Лазуренко В. В., Васильєва І. А., Дмитрієва С. А., Пелих І. М. **КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК РОЗРОДЖЕННЯ ВАГІТНОЇ З ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ.** Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) є поширеним захворюванням під час вагітності, яке погіршує здоров'я кількох мільйонів жінок у всьому світі. У свою чергу, ожиріння пов'язане з несприятливими перинатальними наслідками та підвищеною захворюваністю вагітних жінок. Потенційний ризик численних антенатальних, інтранатальних та неонатальних ускладнень пов'язаний з ожирінням у матері. **Мета:** дослідити випадок розродження вагітної з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння. **Висновок.** Гестаційний цукровий діабет - часте ускладнення вагітності у жінок з ожирінням, розродження яких частіше виконується шляхом кесаревого розтину через макросомію, фетопатію, іншу акушерську або соматичну патологію. Серед післяпологових ускладнень нерідко зустрічається перехід гестаційного цукрового діабета в цукровий діабет 2 типу, а також проблеми з первинним заживленням післяопераційних ран, для профілактики яких необхідно дотримуватися нормоглікемії та удосконалити техніку

кесаревого розтину, особливо техніки ушивання передньої черевної стінки у жінок з цукровим діабетом та ожирінням.

**Ключові слова:** гестаційний цукровий діабет, ожиріння, кесарів розтин.

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) є поширеним захворюванням під час вагітності, яке погіршує здоров'я кількох мільйонів жінок у всьому світі [1]. Офіційно відкритий O'Sullivan JB та Mahan SM. у 1964 році гестаційний цукровий діабет визначається як гіперглікемія, яка вперше виявлена під час вагітності [2]. Найчастіше ГЦД діагностують у вагітних з надмірною масою тіла, оскільки поширеність ожиріння в усьому світі досягла епідемічного рівня, кількість вагітних жінок з діагнозом гестаційний цукровий діабет зростає, і ці жінки мають підвищений ризик виникнення цілого ряду ускладнень вагітності та пологів [3, 4]. Визначення ймовірності можливих несприятливих наслідків вагітності необхідне для їх профілактики, оцінки ризику та своєчасного інформування пацієнток.

У рамках дослідження «Гіперглікемія та несприятливі наслідки вагітності» було набрано велику багатонаціональну когорту жінок і з'ясовано ризики несприятливих наслідків, пов'язаних з гіперглікемією. Результати дослідження показали, що материнська гіперглікемія незалежно підвищувала ризик передчасних пологів, кесаревого розтину, народження дітей з великою вагою для гестаційного віку, госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених, неонатальної гіпоглікемії та гіпербілірубінемії [5]. Про акушерські ризики, пов'язані з діабетом, такі як гіпертензія, спричинена вагітністю, макросомія, вроджені вади розвитку та неонатальна гіпоглікемія, повідомлялося в кількох масштабних дослідженнях [6, 7, 8]

Ожиріння визначають переважно як підвищення вмісту жиру в організмі, що призводить до тривалого перевищення споживання калорій над їх витратою. Ожиріння має значні наслідки для здоров'я, які пов'язані з патогенезом і прогресуванням інших захворювань через його негативний вплив. Поширеність надмірної ваги та ожиріння є зростаючою епідемією в усьому світі. Кількість дітей, народжених з ожирінням, навіть зростає, і все більше жінок репродуктивного віку реєструються як такі, що страждають на ожиріння [9].

Ожиріння призводить до несприятливих перинатальних наслідків та підвищеної захворюваності вагітних жінок. Потенційний ризик численних антенатальних, інтранатальних та неонатальних ускладнень пов'язаних з ожирінням у матері. Zehravi M. та спіавт. [10] під час комплексного аналізу ускладнень вагітності, пов'язаних з ожирінням, виявили підвищений ризик розвитку гестаційного цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, спричиненої вагітністю, прееклампсії, ризик венозної емболії, необхідність в індукції пологової діяльності та розродженні шляхом кесаревого розтину.

Ожиріння підвищує ризики розвитку гіпертензивних розладів, прееклампсії, гестаційного діабету під час вагітності цукрового діабету другого типу в подальшому житті. Нащадки матерів з ожирінням мають підвищений ризик перинатальної захворюваності та смертності, а також довгостроковий ризик дитячого ожиріння та метаболічної дисфункції [11]. З іншого боку, гестаційний діабет також підвищує ризик прееклампсії, кесаревого розтину, і до 50% жінок в подальшому житті захворіють на цукровий діабет 2 типу. З боку плода, це збільшує ризик макросомії, народження великих для свого віку плодів, дистопії плечиків та пологових травм. Інсулінорезистентність та медіатори запалення є основними причинами несприятливого перебігу вагітності у пацієнток з ожирінням або гестаційним діабетом [12].

Адекватне лікування обох патологій включає модифікацію дієти та фізичну активність. Медикаментозна терапія повинна розглядатися тоді, коли правильне харчування та помірна фізична активність не досягають цілей лікування. Антенатальне прогнозування макросомії є складним завданням для лікарів. Час і спосіб розродження повинні враховувати адекватний метаболічний контроль, гестаційний вік і оптимальні умови для вагінальних пологів. Найкраще для жінок з ожирінням подбати про своє здоров'я ще до зачаття, щоб зменшити ризики під час вагітності та покращити якість свого життя [13, 14].

Згідно Наказу МОЗ України №8 від 05.01. 2022р. затверджений протокол операції

кесарева розтину (КР), який рекомендовано виконувати при оперативному розродженні вагітних шляхом КР в українських лікарнях [15]. Але виконання КР у жінок з екстрагенітальною патологією, такою як ожиріння, цукровий діабет (ЦД) та інші захворювання технічно утруднене та може мати ряд ускладнень під час операції та в післяопераційному періоді [16, 17]. Тому пошук нових підходів до профілактики ускладнень КР у жінок з ЦД та ожирінням є актуальним завданням сучасного акушерства.

**Метою роботи** було дослідження випадку розродження вагітної з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння.

**Клінічний випадок.** Вагітна Б., 1993 року народження, жителька Харківської області, надійшла до відділення патології вагітності КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» 25.12.2023 року для дообстеження та визначення плану подальшого ведення вагітності та пологів. Жінка пред'являла скарги на періодичне підвищення артеріального тиску до 145/90 мм рт. ст.

З анамнезу перебігу вагітності відомо, що вагітна була госпіталізована раніше в це саме відділення для дообстеження з підозрою на порушення вуглеводного обміну з діагнозом: вагітність перша, 35 тижнів, пологи перші, перша позиція, передній вид, головне передлежання плода, гестаційний цукровий діабет, коригований дієтою та інсулінотерапією. Хронічна артеріальна гіпертензія II стадії I ступеня. Серцева недостатність 0 (СН0). Ожиріння III ступеня. Змішаний астигматизм обох очей.

Перебувала на лікуванні з 27.11.2023 р. до 18.12.2023 р. (виписана за наполяганням жінки). Отримувала допегіт 250 мг тричі на добу, актрапід після сніданку, обіду та вечері по 2 ОД підшкірно. Було рекомендовано подальше спостереження в жіночій консультації за місцем проживання згідно Наказу МОЗ України №1437 рекомендовані дієта №9, контроль глікемії, кетонурії, продовжити інсулінотерапію (актропід), допегіт 250 мг тричі на добу; контроль артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), протеїнурії, продовжити моніторинг стану плода - актографія, ультразвукове дослідження (УЗД) плода з доплерометрією судин фетоплацентарного комплексу (ФПК), планова госпіталізація в перинатальний центр у терміні 36 тижнів для вибору тактики розродження, або при неконтрольованій гіперглікемії, кетонурії, погіршенні стану плода, підвищенні АТ.

Об'єктивно при надходженні: вага 153 кг (до вагітності - 133 кг). Зріст 170, індекс маси тіла (ІМТ) - 46. АТ 135/90 мм рт. ст., пульс - 78 уд/хв, температура 36,6°C, шкіра звичайного кольору, молочні залози - м'які, не болючі, дихання вільне, набряків немає. При зовнішньому акушерському огляді: висота дна матки - 43 см, окружність живота - 144 см, плід один, положення плода повздовжнє, передлежання головне, ЧСС плода 148 уд/хв. Розміри таза: *distantia spinarum* - 30 см, *distantia cristarum* - 35 см, *distantia trochanterica* - 38 см, *conjugata externa* - 28 см. При внутрішньому акушерському огляді: зовнішні статеві органи та промежина - без патологічних змін, піхва - норма, шийка матки - м'яка, довжина - 1,5 см, розкриття - 0,5 см, навколоплідні оболонки цілі, еозостозів немає, мис не досяжний, передлежить голівка, притиснута до входу в малий таз.

Встановлений діагноз: вагітність перша, 36 тижнів, пологи перші, I позиція, передній вид, головне передлежання плода, гестаційний цукровий діабет, інсулінозалежний. Хронічна артеріальна гіпертензія II стадії I ступеня. СН 0. Ожиріння III ступеня. Змішаний астигматизм обох очей.

Рекомендоване повне клінічне обстеження (клінічний аналіз крові та сечі, група крові, резус фактор, біохімічний аналіз крові, коагулограма, електроліти крові, глікемічний профіль, ЕКГ вагітної), УЗД із доплерометрією плода, консультації спеціалістів, контроль за станом плода, інсулінотерапія, лікування артеріальної гіпертензії, дієта №9.

За результатами проведених аналізів: група крові - АВ (IV), резус-позитивна. Рівень глюкози крові варіював натще від 5,1 до 6,7 ммоль/л, протягом доби - 4,3-10,2 ммоль/л. У клінічному аналізі крові звертали на себе увагу лейкоцитоз -  $9,8 \times 10^9/\text{л}$ , підвищення ШОЕ - 47 мм/год, зниження загального білка в крові до 55,6 г/л. У клінічному аналізі сечі: білок - 0,01-0,06 г/л, 452 мг/добу (норма - до 150 мг/добу), кетонів тіла - негативно або 1 УО. При дослідженні гормонів щитоподібної залози визначено підвищення антитіл до тиреопероксидази - 30,97 МО/мл, показники Т3, Т4, ТТГ, антитіл до тиреоглобуліну у нормі. Бакпосів сечі росту не дав. Бакпосів піхви - *Enterococcus faecalis* -  $10^7$  КУО, *Candida*

albicans —  $10^5$  КУО, Staphylococcus haemolyticus -  $10^5$  КУО, визначена чутливість виділених культур до антибіотиків та інших хіміотерапевтичних препаратів. Консультація кардіолога: хронічна артеріальна гіпертензія II стадії, I ступеня, гіпертрофія лівого шлуночка, СНО, продовжувати прийом допегіту 250 мг тричі на день. Консультація ендокринолога: гестаційний цукровий діабет, компенсований стан, ожиріння 3 ступеня змішаного генезу, рекомендована дієта та інсулінотерапія (актрапід) під контролем глікемії

Результати УЗД: плід відповідає гестаційному терміну 39 тижнів, положення плода повздовжнє, передлежання - головне, вид - передній, II позиція, маса плода  $3800 \pm 270$  г, ЧСС - 130 уд/хв, плацента по передній стінці матки з «плацентарними озерами», товщина 4,3 см, ступінь зрілості - 3, амніотичний індекс - 17 см. Показники кровоплину в артеріях пуповини: артерія пуповини 1: C/D - 2,3, IP - 0,57, ПІ - 0,91 (норма); артерія пуповини 2: C/D - 2,0, IP - 0,50, ПІ - 0,70 (норма). Показники в середній мозковій артерії: ПІ - 2,0, ЦПО -  $1,9/0,91=2,0$  (норма). Показники кровоплину в маткових артеріях: передній ПІ - 0,70 (норма). КТГ - у межах норми.

Після проведення консиліума, враховуючі гестаційний цукровий діабет із інсулінотерапією, термін вагітності 37,2 тижнів, великий для гестаційного терміну плід та неготовність пологових шляхів (4 бали за шкалою Бішопа), показано інтрацервікальне введення катетеру Фолея з метою підготовки пологових шляхів, після чого рекомендовано провести індукцію пологової діяльності шляхом ранньої амніотомії. У разі розвитку регулярної пологової діяльності - розродження за акушерською ситуацією через природні пологові шляхи.

3.01.2024 р. у 11.00 введений катетер Фолея, в 23.40 виникли скарги на переймоподібний біль внизу живота, підйом АТ до 165/110 мм рт. ст., призначено ніфедепін, магnezіальну терапію. Катетер Фолея випав самостійно, відкриття шийки матки 4 см. вагітна переведена до пологової зали для проведення амніотомії, під час виконання якої, вилилось 200 мл прозорих навколоплідних вод. 04.01.2024 р. у вагітної скарги на головний біль, при вимірюванні АТ 200/120 мм рт. ст., введено гідралазин.

Враховуючі прогресивне погіршення стану вагітної, незважаючи на проведення гіпотензивної терапії, приєднання ознак прееклампсії, відсутність умов для швидкого розродження через природні пологові шляхи, показаний кесарів розтин в ургентному порядку. Інформована згода на операцію та знеболення отримана. Ургентно виконаний кесарів розтин за Джоел Кохеном, під час якого вилучений за голівку хлопчик у стані 8-9 балів за шкалою Апгар масою 3930 г, зріст - 50 см. Під час операції проведена антибактеріальна профілактика (ампіцилін 2,0 г внутрішньовенно), для скорочення матки введено карбетоцин внутрішньовенно. Плацента відокремилась самостійно, загальна крововтрата 550 мл. Розріз на матці ушитий 2-рядним неперервним вікриловим швом.

У післяопераційному періоді АТ 140/80 мм рт. ст., наступного дня - 120/80 мм рт. ст. Породілля отримувала окситоцин, анальгін, фленокс, еналаприл, ампіцилін, фуросемід. Глікемічний профіль - 5,7-7,1 ммоль/л. На 4 добу виникли скарги на біль у ділянці післяопераційного рубця на передній черевній стінці, просочення післяопераційної пов'язки. Загальний стан породіллі задовільний, свідомість ясна, головний біль відсутній. Шкіряні покрови і видимі слизові звичайного кольору, чисті. Аускультативно в легенях - везикулярне дихання, частота дихальних рухів - 18/хв, тони серця ритмічні, частота серцевих скорочень - 72 уд/хв, Температура  $36,6^{\circ}\text{C}$ . Артеріальний тиск 140/90 мм рт. ст. Дно матки на 2 см нижче пупка, щільне. Виділення із статевих шляхів сукровичні, помірні, відповідають добі післяопераційного періоду. Діурез достатній.

При огляді нижніх відділів передньої черевної стінки звертає на себе увагу виразна гіперемія та інфільтрація ділянки післяопераційної рани, набряк підшкірно-жирової клітковини, розходження країв рани на шкірі в лівому кутку до 5 см та в центрі рани до 3 см. Виконана хірургічна обробка шва, санація та дренивання післяопераційної рани (Рис. 1). Додатково призначений азітроміцин, метронідазол, гентаміцин, левофлоксацин.

Лабораторні показники на 4 добу післяопераційного періоду: клінічний аналіз крові: лейкоцити -  $9,5 \times 10^9$ , тромбоцити -  $251 \times 10^9$ , еритроцити -  $4,13 \times 10^9$ , гемоглобін - 119 г/л. Коагулограма: фібріноген плазми - 6,0 г/л, МНО - 1,03, протромбіновий час - 13,0, протромбін за Квіком - 86,30%. Протеїнурія - 0,02 г/л. Встановлений діагноз: вагітність 1,

37 тижнів, пологи 1, I позиція, передній вид, головне передлежання плода, поєднана прееклампсія на тлі хронічної артеріальної гіпертензії 1 ст СН 0. Гестаційний цукровий діабет, інсулінозалежний. Ожиріння III ст. Змішаний астигматизм. Стан після кесаревого розтину. Розходження країв післяопераційної рани.

Рекомендовано продовжити антибактеріальну терапію (метронідазол, левофлоксацин, гентаміцин), симптоматичну терапію (спіронолактон, омепразол, флуканазол), антигіпертензивну терапію (еналаприл), інсулінотерапію (актрапід), антикоагулянтну терапію (фленокс), санацію післяопераційної рани (димексид). Консультована ендокринологом: цукровий діабет II типу, стадія субкомпенсації. Глікований гемоглобін - 6,6%, глікемія - 6,7-7,7-6,5 ммоль/л. Проведена корекція інсулінотерапії, до терапії додано протафан, рекомендовано обстеження антитіл до GADA, спостереження у ендокринолога на диспансерному обліку.



*Рис. 1.* Породілля Б., 30 років, 4-га доба після операції кесарева розтину (історія вагітності та пологів №9п1323)

На сьому добу післяопераційного періоду зберігаються скарги на періодичний незначний біль у ділянці післяопераційного рубця на передній черевній стінці. Загальний стан задовільний, свідомість ясна, головний біль відсутній. Шкіряни покрови і видимі слизові звичайного кольору, чисті. Аускультативно в легенях везикулярне дихання, ЧДР – 16/хв тони серця приглушені, ритмічні, ЧСС - 76 уд/хв, пульс - 76 уд/хв, температура 36,6°C, АТ 125/90 мм рт. ст. Дно матки на 2 см вище лона, щільне. Виділення із статевих шляхів сукровичні, помірні, відповідають добі післяопераційного періоду. У породіллі зберігається набряковий синдром, зменшилися набряки нижніх та верхніх кінцівок, відмічається зменшення ваги жінки на 10 кг, зберігається помірний набряк передньої черевної стінки. При огляді нижньої 1/3 передньої черевної стінки зберігається помірна гіперемія в області ділянки післяопераційної рани, краї рани чисті, рана заживає вторинним загоєнням, проведена санація післяопераційної рани. В аналізі крові відмічається гіперфібрिनогенемія - 6,7 г/л, лейкоцитоз -  $13,1 \times 10^9$ /л, тромбоцити -  $318 \times 10^9$ , еритроцити -  $4,28 \times 10^9$ , гемоглобін - 114 г/л, СРБ - 115,9 мг/л.

На 13-ту добу скарг немає, інфільтрація та гіперемія рани значно зменшилася, рана заживає вторинним загоєнням, гемоглобін - 117 г/л, лейкоцити -  $8,0 \times 10^9$ /л, глікемічний профіль - 5,8-4,8-5,7-6,2 ммоль/л, СРБ – 24 мг/л. Виписана додому з рекомендаціями.

Отже, наявність у вагітної ожиріння III ступеня (ІМТ – 46), гестаційного діабета та артеріальної гіпертензії призвело к розвитку прееклампсії під час пологів. За відсутності умов для швидкого розродження через природні пологові шляхи був показаний кесарів розтин в ургентному порядку. Хоча були задіяні превентивні засоби, післяопераційний шов частково розійшовся, що потребує подальших досліджень для удосконалення техніки кесаревого розтину у вагітних з ожирінням та цукровим діабетом.

**Висновок.** Гестаційний цукровий діабет - часте ускладнення вагітності у жінок з ожирінням, розродження яких частіше виконується шляхом кесаревого розтину через макросомію, фетопатію, іншу акушерську або соматичну патологію. Серед післяпологових ускладнень нерідко зустрічається перехід гестаційного цукрового діабета в цукровий діабет 2 типу, а також проблеми з первинним заживленням післяопераційних ран, для профілактики яких необхідно дотримуватися нормоглікемії та удосконалити техніку кесаревого розтину, особливо техніку ушивання передньої черевної стінки у жінок з цукровим діабетом та ожирінням.

#### Список літератури/References:

1. Saravanan P. Diabetes in Pregnancy Working Group. Maternal Medicine Clinical Study Group. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:793-800. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30161-3.
2. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
3. Hildén K, Magnuson A, Hanson U, Simmons D, Fadl H. Trends in pregnancy outcomes for women with gestational diabetes mellitus in Sweden 1998-2012: a nationwide cohort study. *Diabet Med* 2020;37:2050-7. doi: 10.1111/dme.14266.
4. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8.
5. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943
6. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Obstet Anesth Dig* 2017;37:64-5. doi: 10.1097/01.aoa.0000515731.59684.57.
7. Тарасенко КВ, Громова АМ, Шафарчук ВМ, Нестеренко ЛА. Зростання частоти кесаревого розтину як проблема сучасного акушерства. *Укр. журн. мед. біол. та спорт.* 2019;5(21):197-201. doi: 10.26693/jmbs04.05.197/ Tarasenko KV, Gromova AM, Shafarchuk VM, Nesterenko LA. Increasing frequency of caesarean sections as a problem of modern obstetrics. *Ukraine journal honey. biological and sports* 2019;5(21):197-201. doi: 10.26693/jmbs04.05.197
8. Wu Y, Liu B, Sun Y, et al. Association of maternal prepregnancy diabetes and gestational diabetes mellitus with congenital anomalies of the newborn. *Diabetes Care* 2020;43:2983-90. doi: 10.2337/dc20-0261.
9. World Health Organization. Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Geneva; WHO; 2020. 34p. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007789>
10. Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Correlation between obesity, gestational diabetes mellitus, and pregnancy outcomes: an overview. *Int J Adolesc Med Health.* 2021 Jun 18;33(6):339-345. doi: 10.1515/ijamh-2021-0058.
11. Dalrymple KV, El-Heis S, Godfrey KM. Maternal weight and gestational diabetes impacts on child health. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2022;25(3):203-8.
12. Zhurav'l'ova LV, Sokol'nikova NV, Rogachova TA. Molekuliarni mekhanizmy insulinorezystentnosti pry normal'nii vahitnosti ta hestatsiinomu diabeti Shidnojevropejs'kyj zhurnal vnutrishn'oi' ta simejnoi' medycyny 2021;1:22-30. doi:10.15407/internalmed2021.01.022
13. Poblete JA, Olmos P. Obesity and Gestational Diabetes in Pregnant Care and Clinical Practice. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19(2):154-164. doi: 10.2174/1570161118666200628142353.
14. Dalfra' MG, Burlina S, Lapolla A. Weight gain during pregnancy: A narrative review on the recent evidences. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jun;188:109913. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109913.

15. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Кесарів розтин». Наказ МОЗ України від 05.01. 2022р. №8 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2022 [цитовано 2024 Чер 25]. Доступно: <https://www.dec.gov.ua/mtd/kesariv-roztyn/> / *Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Caesarean section". Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 05.01. 2022 No. 8*

16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Caesarean birth. Techniques to close the uterus at caesarean birth. Evidence review D. NICE Guideline, NG 192. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Mar. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569606/>

17. Peker N, Yavuz M, Aydin E, Ege S, Bademkiran MH, Karacor T. Risk factors for relaparotomy after cesarean section due to hemorrhage: a tertiary center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(3):464–70. doi: 10.1080/14767058.2019.1677599

#### **Внесок авторів / authors' contribution**

Всі автори зробили рівний вклад в написання роботи. 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 Харківського національного медичного університета (м. Харків), (протокол № 19 від 19.03.2024), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

**Заява про поінформовану згоду:** від пацієнтки 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 07.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Г. Б. Колов

## КЛІНІКО-НОЗОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ВЕРХНЬОЇ КІНЦІВКИ

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

### Author's Information

Gennadiy Borisovych Kolov <https://orcid.org/0000-0003-4191-1997>

**Summary.** Kolov G. B. **CLINICAL AND NOSOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH UPPER EXTREMITY FRACTURES.**- *State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: [gennadiikolob@gmail.com](mailto:gennadiikolob@gmail.com).*

**Introduction.** To date, modern osteosynthesis methods have been widely implemented in the world, which make it possible to significantly reduce the length of stay in a hospital, the duration of fracture healing, and make it possible to ensure early limb function. **The aim:** to determine the nosological structure among patients with infectious complications after osteosynthesis of upper extremity fractures. **Materials and methods:** In a retrospective array, we analyzed the treatment of 207 patients with infectious complications after osteosynthesis of long bones. The research array was divided into two groups. The first group included 148 patients who developed infectious complications after osteosynthesis of long bones with a plate. The relative value of the absolute indicator was 71.5%. The second group included 59 patients who developed infectious complications after osteosynthesis of long bones with a blocking intramedullary rod (BIOS).

**Results:** There were 35 patients with osteomyelitis in the area of the humerus in the total mass, which was 16.9% of the total mass. Among the patients of the first group, lesions of the humerus were found in 26 cases, which was 74.3%. In the second group, similar patients were found in 9 cases, which was 25.7%. **Conclusions:** Infectious complications after osteosynthesis occur more often in patients with fractures in the middle third of the humerus, which was detected both after osteosynthesis with a plate in 46.1% of cases and after BIOS - in 77.7% of cases. Among patients with infectious complications after osteosynthesis of forearm fractures, the process was most often localized in the middle third of the radius and ulna, which was found in 41.2% and 29.4%, respectively, and other localizations of fractures were almost evenly distributed.

**Key words:** humerus, forearm bones, infectious complications, osteosynthesis

**Реферат.** Колов Г. Б. **КЛІНІКО-НОЗОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ВЕРХНЬОЇ КІНЦІВКИ.** **Вступ.** На сьогоднішній день у світі широко впроваджені сучасні методики остеосинтезу, що дають змогу значно скоротити терміни перебування у стаціонарі, тривалість зростання переломів та дали змогу забезпечити ранню функцію кінцівок. **Мета:** визначити нозологічну структури серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу переломів верхньої кінцівки. **Матеріали і методи:** У ретроспективному масиві нами був проведений аналіз лікування 207 пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Масив дослідження був поділений на дві групи. До першої групи були віднесені 148 пацієнти, у яких інфекційні ускладнення розвинулась після остеосинтезу довгих кісток пластиною. Відносно значення абсолютного показника становило 71,5%. До другої групи були віднесені 59 пацієнти, у яких інфекційні

ускладнення розвинулась після остеосинтезу довгих кісток блокуючим інтрамедулярним стрижнем (БІОС). **Результати:** У загальному масиві пацієнтів з остеомієлітом у ділянці плечової кістки було 35, що становило 16,9% загального масиву. Серед пацієнтів першої групи ураження плечової кістки було виявлено у 26 випадках, що становило 74,3%. У другій групі подібні пацієнти виявлялись 9 випадках, що становило 25,7%. **Висновки.** Інфекційні ускладнення після остеосинтезу виникають частіше у пацієнтів з переломами у середній третині плечової кістки, що було виявлено як після остеосинтезу пластиною у 46,1% випадків, так і після БІОС – 77,7% випадків. Серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу переломів передпліччя найчастіше процес локалізувався у середній третині променевої і ліктьової кістки, що було виявлено у 41,2% та 29,4% відповідно, а інші локалізації переломів розмістились майже рівномірно по розподілу.

**Ключові слова:** плечова кістка, кістки передпліччя, інфекційні ускладнення, остеосинтез

**Вступ.** На сьогоднішній день у світі широко впроваджені сучасні методики остеосинтезу, що дають змогу значно скоротити терміни перебування у стаціонарі, тривалість зростання переломів та забезпечують швидке відновлення функції кінцівок після травми. Внутрішня фіксація переломів зробила революцію в сучасній ортопедо - травматологічній допомозі за останні 50 років, бо цей метод дозволяє зберегти рухи у суміжних суглобах, забезпечує належну стабільність та полегшує зростання перелому, дозволяє здійснювати функціональну реабілітацію пацієнта без обмежень, що характерні для тривалої іммобілізації [9]. Однак, незважаючи на всі переваги сучасного остеосинтезу, інфекційні ускладнення є постійним супутником даного процесу. Діагностика та лікування післяопераційних інфекцій часто мають складний характер та вимагають мультидисциплінарного підходу із залученням, наприклад, ортопеда-травматолога, епідеміолога та клінічного фармацевта. Нерідко виникає необхідність у додаткових операціях і тривалій терапії антибіотиками [3].

Ще одним досить важливим фактором є економічні втрати від інфекційних ускладнень після остеосинтезу. За даними Rupp M. et al. (2020) економічні втрати через інфекційні ускладнення остеосинтезу є величезними і в 6,5-8 разів перевищують втрати пацієнтів з остеосинтезом без інфекції. Автори вказують, що незважаючи на адекватне лікування, клінічні та функціональні результати часто залишаються незадовільними, з високим рівнем рецидивів та неможливістю повернутися до роботи [10].

У сучасних дослідженнях важливою складовою є визначення нозологічних характеристик явища, особливостей виникнення інфекційного процесу у пацієнтів з різними переломами. Особливості інфекційного процесу у сегментах довгих кісток мають свої закономірності, які потрібно враховувати у при складанні програми лікування. Клініко - нозологічна характеристика інфекційних ускладнень базується на визначенні локалізації процесу у різних сегментах довгих кісток після остеосинтезу переломів. Знання клініко - нозологічної структури може бути корисним при прогнозуванні виникнення ускладнень у пацієнтів з деякими видами переломів та допомагає визначати пріоритетні методи остеосинтезу. Опираючись на вищенаведене ми вважали за доцільне та необхідне провести аналіз клініко - нозологічної структури масиву дослідження у групах спостереження та надати клінічну інтерпретацію даних, що отримани.

**Мета:** визначити нозологічну структуру інфекційних ускладнень у пацієнтів з після остеосинтезу переломів верхньої кінцівки

**Матеріали і методи.** У ретроспективному масиві нами був проведений аналіз лікування 207 пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Масив дослідження був поділений на дві групи. До першої групи були віднесені 148 пацієнтів з інфекційними ускладненнями, що розвинулась після остеосинтезу довгих кісток пластиною. Відносне значення абсолютного показника становило 71,5%. До другої групи були віднесені 59 пацієнтів, у яких інфекційні ускладнення розвинулась після остеосинтезу довгих кісток блокуючим інтрамедулярним стрижнем (БІОС). Відносне значення абсолютного показника становило 28,5%. У першій групі вік пацієнтів коливався від 18 до

78 років і в середньому становив  $43,0 \pm 15,7$  років. Для більш точної характеристики клініко-нозологічної структури масиву дослідження, а також для визначення типу перелому довгих кісток кінцівок у дослідженні використовувалась міжнародна міждисциплінарна класифікація AO/ASIF. Статистична обробка проводилась методом варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників. Для визначення прогностичної значимості клінічних та анамнестичних параметрів проводили оцінку відносного ризику для різних методів та результатів лікування (за показником відношення шансів - OR). Формування бази даних та статистичний аналіз проведено з використанням Excel та статистичного пакету Stata 12.

**Результати.** У загальному масиві пацієнтів 35 осіб мали остеомієліт у ділянці плечової кістки, що становило 16,9%. Серед пацієнтів першої групи ураження плечової кістки було виявлено у 26 випадках, що становило 74,3%. У другій групі подібні пацієнти виявлялись 9 випадках, що становило 25,7%. Розподіл інфекційних ускладнень, що локалізувались у плечовій кістці наведено у таблиці 1.

Аналіз даних таблиці 1 вказав на такі особливості розподілу серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу плечової кістки. У загальному масиві найчастіше інфекційні ускладнення виявлялись у пацієнтів з переломами типу 12В. Ця локалізація інфекційного процесу була виявлена більш ніж у третини пацієнтів з переломами плечової кістки. У ранговому розподілі вони займали перше рангове місце. Серед пацієнтів першої групи ця локалізація зустрічалась у 26,9% пацієнтів і займала друге рангове місце у розподілі. У другій групі подібних пацієнтів було найбільше і така локалізація зустрічалась у 55,5% випадків. Саме ці пацієнти у другій групі займали перше рангове місце.

Друге рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з локалізацією перелому 13В. Гнійний процес після уламкового перелому нижньої третини плечової кістки зустрічався у 28,6% пацієнтів. У першій групі пацієнти з переломами 13В зустрічались частіше, у 34,6% випадків і займали лідируючі позиції у групі. Серед пацієнтів другої групи ця локалізація зустрічалась утричі рідше, ніж у першій групі. Ранжування розмістило їх на третьому місці. У 11,4% пацієнтів загального масиву спостерігались інфекційні ускладнення після МОС переломів 12С; вони займали третє рангове місце у загальному масиві. У першій групі ця локалізація зустрічалась дещо рідше і займала четверте рангове місце. Дещо іншим був розподіл пацієнтів з локалізацією 12С у другій групі. Пацієнти з переломами 12С у другій групі спостерігались у 22,2% випадків, що у тричі частіше, ніж у першій групі. Ранговий розподіл розмістив їх на другому місці у цій групі.

Таблиця 1

**Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою локалізації у плечовій кістці**

Тип перелому за AO/ASIF	1 група			2 група			Загальний масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
11A	1	3,8	5	-	-	-	1	2,8	5
11B	3	11,5	3	-	-	-	3	8,6	4
11C	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12A	3	11,5	3	-	-	-	3	8,6	4
12B	7	26,9	2	5	55,5	1	12	34,3	1
12C	2	7,7	4	2	22,2	2	4	11,4	3
13A	1	3,8	5	-	-	-	1	2,8	5
13B	9	34,6	1	1	11,1	3	10	28,6	2
13C	-	-	-	1	11,1	3	1	2,8	5
Загалом	26	100,0	-	9	100,0	-	35	100,0	-

Серед пацієнтів загального масиву у 8,6% пацієнтів було виявлено пошкодження 12 А. у ранговому розподілі вони займали четверте місце. Пацієнти з таким пошкодженням зустрічались лише у першій групі і займали там третє рангове місце. З такою ж частотою і

ранговим розподілом зустрічались пацієнти з локалізацією перелому 11 В. На п'ятому ранговому місці у загальному масиві пацієнти з локалізацією 11 А та 13 А. Такі переломи виявлялись лише серед пацієнтів першої групи, де вони також займали п'яте рангове місце. Також п'яте рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з переломами 13 С. Однак у цьому випадку пацієнти з локалізацією 13 С зустрічались лише у другій групі, що і розмістило їх на третє рангове місце. Пошкодження 11С не було виявлено серед пацієнтів груп спостереження і, як наслідок, у загальному масиві.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення  $\phi^2$  0,3663, поліхоричний показник зв'язку  $C$  0,5177, критерій вірогідності Пірсона  $\chi^2$  12,8205. Вказані показники свідчать, що між локалізацією перелому у плечовій кістці і виникненням інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний виражений зв'язок, а вказані положення знаходяться поза меж поля вірогідності ( $\chi^2 12,8205 \leq \chi^2_{st} 15,507$ ) ( $p \leq 0,1$ ).

Розподіл інфекційних ускладнень, що локалізувались у кістках передпліччя наведено у таблиці 2.

Аналіз розподілу інфекційних ускладнень після остеосинтезу кісток передпліччя вказав, що найчастіше у загальному масиві зустрічались пацієнти з переломами променевої кістки у середній третині 2R2 за класифікацією АО. Це пошкодження зустрічалось у 41,2% пацієнтів загального масиву. У групах спостереження пошкодження променевої кістки було в лідерах і займало перше рангове місце. Дещо рідше у загальному масиві виявлялись пацієнти з переломом ліктьової кістки у середній третині, пошкодження 2U2. Цей вид переломів зустрічався у 29,4% пацієнтів загального масиву. Якщо у першій групі це пошкодження зустрічалось у третині випадків, то у другій групі воно мало місце у 1,7 рази рідше, однак у ранговому розподілі в обох групах ця нозологія займала друге рангове місце. Третє рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з переломами у проксимальному і дистальному відділах ліктьової кістки. У групах спостереження пошкодження ліктьової кістки мали абсолютно ідентичні показники. Найрідше у загальному масиві виявлялись пацієнти з пошкодженнями 2R1, які займали останнє, четверте рангове місце. Це пошкодження спостерігалось лише у першій групі, а у другій воно не виявлялось.

Таблиця 2

**Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою локалізації у кістках передпліччя**

Тип перелому за АО/ASIF	1 група			2 група			Загальний масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
2R1	1	8,3	3	-	-	-	1	5,9	4
2R2	5	41,7	1	2	40,0	1	7	41,2	1
2R3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2U1	1	8,3	3	1	20,0	2	2	11,8	3
2U2	4	33,3	2	1	20,0	2	5	29,4	2
2U3	1	8,3	3	1	20,0	2	2	11,8	3
Загалом	12	100,0	-	5	100,0	-	17	100,0	-

Переломи у дистальному відділі променевої кістки були відсутні у загальному масиві.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення  $\phi^2$  0,7276, поліхоричний показник зв'язку  $C$  0,6489, критерій вірогідності Пірсона  $\chi^2$  12,3692. Наведені показники свідчать, що між ознакою локалізації перелому у кістках передпліччя і виникнення інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний сильний зв'язок, а положення, що представлені, знаходяться у межах поля вірогідності ( $\chi^2 12,3692 \geq \chi^2_{st} 11,07$ ), ( $p < 0,05$ ).

**Обговорення.** Інфекція, пов'язана з переломом (FRI), є важким ускладненням після травми верхньої кінцівки та може становити діагностичну проблему. Існує спектр клінічних

проявів FRI, і диференціювати їх від неінфікованих причин може бути важко. У ранньому післяопераційному періоді класичні клінічні симптоми інфекції, такі як біль, почервоніння, тепло або набряк, збігаються з особливостями нормального загоєння перелому. Пізніше більш тонкі клінічні прояви, такі як незрошення перелому або постійний біль, можуть бути пов'язані як з інфекційними, так і з неінфекційними захворюваннями. Складність і різноманітність FRI можуть перешкоджати встановленню єдиних діагностичних критеріїв. Крім того, відсутність діагностичних рекомендацій призводить до невизначеності в веденні та лікуванні цих пацієнтів [4].

За даними Kremers H. M. Et al. (2015) загальна щорічна захворюваність остеомієлітом плечової кістки з поправкою на вік і стать протягом значного періоду становила 21,8 випадків (95% ДІ, 20,2–23,4) на 100000 людино-років. Щорічна захворюваність була вищою у чоловіків, ніж у жінок (27,7 проти 16,7 випадків на 100000 людино-років;  $p < 0,001$ ) і зростала з віком ( $p < 0,001$ ). Перевага чоловіків спостерігалася в усіх вікових групах. Річна захворюваність на остеомієліт становила менше одинадцяти випадків на 100000 людино-років до шостого десятиліття життя. Згодом показники захворюваності різко зростали з віком, що відповідає приблизно 50% збільшенню захворюваності за десятиліття життя. Найвища захворюваність була серед чоловіків похилого віку (128 випадків на 100000 людино-років для тих, кому принаймні вісімдесят років) [5].

Клінічні ознаки, які використовуються для визначення FRI при переломах плечової кістки, були проаналізовані в 2 останніх систематичних оглядах.

У першому огляді автори навели визначення, які використовуються в науковій літературі для опису інфекційних ускладнень після внутрішньої фіксації переломів плеча [8].

У другому огляді надано діагностичні критерії, класифікації, протоколів лікування та оцінки результатів, пов'язаних із хірургічним лікуванням FRI плечової кістки у період з 1990 по 2017 р. [1]. Обидва огляди описують велику різноманітність клінічних ознак, причому єдиними двома беззаперечними остаточними критеріями є гнійний дренаж і розкриття/розрив рани. Це відповідало висновку консенсусної зустрічі щодо FRI: наявність фістули, пазухи або розриву рани (з повідомленням про кістку чи імплантат) та/або гнійні виділення з рани чи наявність гною під час операції вважаються патогномонічними і є підтверджуваними клінічними ознаками для діагностики FRI після перелому плечової кістки [6].

Протягом останніх кількох десятиріч зростає усвідомлення того факту, що не існує загальноприйнятого визначення FRI. Складність цього питання є очевидною. Подібно до перипротезної інфекції, FRI може проявлятися в широкому спектрі клінічних сценаріїв. Однак для FRI існують не тільки численні анатомічні локалізації, але також моделі переломів, різні ступені пошкодження м'яких тканин, а також різні стани пацієнта, наприклад, політравма, що робить включення всіх пацієнтів з FRI в одне визначення неможливим [7]. Однак має бути можливість об'єднати більшість пацієнтів однієї ознаки, якщо врахувати всі специфічні характеристики FRI та пацієнтів з травмою опорно-рухового апарату в цілому. В даний час дефіцит наукових доказів щодо концепцій діагностики та лікування, виключає розробку визначення FRI, яке ґрунтується на переконливих доказах [2].

Для рішення цього питання запропоновано дві основні концепції: по-перше, розділення визначення FRI зробить його, на думку багатьох авторів, надто складним і незручним для використання в повсякденній практиці. По - друге, наявні класифікації залежать від часу, з кожним роком змінюється наявна інформація, що визначає їх наповнення. Ці часові вікна не ґрунтуються на наукових доказах, які підтверджують думку про те, що вони погано визначені для FRI (наприклад, час після травми або час від появи симптомів) і дещо довільні (наприклад, 6 тижнів перехід гострої інфекції в хронічну). Ці факти створюють серйозні проблеми у формуванні єдиної думки щодо визначення FRI плечової кістки [11].

Друга проблема в розробці визначення FRI виникає з локалізацією інфекції в місці хірургічного втручання або рани та включає такі описи, як «інфекція області хірургічного втручання» (IOXB) [9]. Деякі автори розрізняють інфекції поверхневого розрізу, глибокого

розрізу та інфекції органів чи просторів [4]. Глибину бактеріальної колонізації можна оцінити лише за зразками тканини, взятими під шаром підшкірної клітковини. Це означає, що поверхневі мазки більше не прийнятні для діагностики, і кожну рану необхідно відкрити для взяття відповідних зразків [10]. У разі FRI це вимагає від хірурга відкриття операційної рани та оголення як імплантату, так і місця перелому. Позитивний посів свідчить про наявність глибокої інфекції. Більше того, у клінічних дослідженнях щодо FRI ці терміни (наприклад, поверхневий і глибокий) часто використовуються неточно або невідповідно, що ускладнює порівняння літературних даних [9].

Існує безліч досить детальних, великих класифікацій остеомієліту, які важко застосовувати у широкій практиці. Загальноприйнятою класифікацією, найбільш зручною для практичної характеристики посттравматичного остеомієліту є анатомічна класифікація Cierny-Mader [6].

Таким чином, на сьогоднішній день потрібне поглиблене вивчення клініко - нозологічної структури інфекційних ускладнень при остеосинтезі переломів верхньої кінцівки.

#### **Висновки:**

1. Інфекційні ускладнення після остеосинтезу виникають частіше у пацієнтів з переломами у середній третині плечової кістки, що було виявлено як після остеосинтезу пластиною у 46,1% випадків, так і після БІОС – 77,7% випадків. По тяжкості переломів у загальному масиві превалювали переломи типу В за АО/ASIF, що було виявлено у 71,5% випадків, а у групах спостереження у першій групі у 73,0% випадків, а у другій – 66,6%. У групах порівняння переломи типу С характерні для пацієнтів після БІОС, що виявлено у третині пацієнтів, а після остеосинтезу пластинами вони виявлялись у чотири рази рідше.

2. Серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу переломів передпліччя найчастіше процес локалізувався у середній третині променевої і ліктьової кістки, що було виявлено у 41,2% та 29,4% відповідно, а інші локалізації переломів розмістились майже рівномірно по розподілу.

3. Інфекційний процес після остеосинтезу виникав у хворих після не важких переломів діафізарної локалізації. Це свідчить про те, що причинами розвитку ускладнення було неврахування факторів ризику та можливі помилки при хірургічному втручанні.

#### **Література/References:**

1. Bezstarosti H, VanLieshout EMM, VoskampLW, Kortram K, Obremskey W, McNally MA, et al. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review. Arch Orthop Trauma Surg. (2019) 139(1):61–72. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3048-0>

2. Camilleri-Brennan J, James S, McDaid C, Adamson J, Jones K et al. A scoping review of the outcome reporting following surgery for chronic osteomyelitis of the lower limb. Bone Jt Open. 2023 Mar 7;4(3):146-157. doi: 10.1302/2633-1462.43.BJO-2022-0109.R1.

3. Centers for Disease Control and Prevention, National Healthcare Safety Network. Surveillance for surgical site infection events. Available at: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscsscurrent.pdf>. Accessed February 6, 2020.

4. Clausen JD, Mommsen P, Omar Pacha T, Winkelmann M, Krettek C, Omar M. Management of fracture-related infections. Unfallchirurg. 2022 Jan;125(1):41-49. DOI: 10.1007/s00113-021-01116-1.

5. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton LJ 3rd, Huddleston PM 3rd. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009. J Bone Joint Surg Am. 2015 May 20;97(10):837-45. DOI: 10.2106/JBJS.N.01350. PMID: 25995495; PMCID: PMC4642868.

6. Mertens B, Van Daele R, Depypere M, Lagrou K, Debaveye Y, Wauters J, et al. Isavuconazole in the Treatment of Aspergillus fumigatus Fracture-Related Infection: Case Report and Literature Review. Antibiotics (Basel). 2022 Mar 5;11(3):344. doi: 10.3390/antibiotics11030344.

7. Metsemakers WJ, Morgenstern M, Senneville E, Borens O, Govaert GAM, Onsea J, et al. General treatment principles for fracture-related infection: recommendations from an international expert group. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2020 Aug;140(8):1013-1027. doi: 10.1007/s00402-019-03287-4. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31659475; PMCID: PMC7351827.
8. Morgenstern M, Kuehl R, Zalavras CG, McNally M, Zimmerli W, Burch MA, et al. The influence of duration of infection on outcome of debridement and implant retention in fracture-related infection. *Bone Joint J.* (2021) 103-B(2):213–21. DOI: 10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-1010.R1
9. Prada C, Marcano-Fernández FA, Schemitsch EH, et al. Timing and management of surgical site infections in patients with open fracture wounds: a fluid lavage of open wounds cohort secondary analysis. *J Orthop Trauma.* 2021;35:128-135 doi: 10.1097/BOT.0000000000001912.
10. Rupp M, Popp D, Alt V. Prevention of infection in open fractures: Where are the pendulums now? *Injury.* 2020 May;51 Suppl2:S57-S63. doi: 10.1016/j.injury.2019.10.074.
11. Steinmetz S, Wernly D, Moerenhout K, Trampuz A, Borens O. Infection after fracture fixation. *EFORT Open Rev.* 2019 Jul 15;4(7):468-475. doi: 10.1302/2058-5241.4.180093. PMID: 31423330; PMCID: PMC6667977.

#### **Внесок автора/ authors' contribution**

Дане дослідження є одноосібним.

#### **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 ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, (протокол N 1 від 11.01.2024), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

#### **Заява про доступність даних / Data Availability Statement**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

#### **Подяка /Acknowledgments**

Автор висловлює подяку за сприяння написанню роботи науковому колективу свого закладу

#### **Конфлікт інтересів /Conflict of Interest**

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 09.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 577.112.82:616.11-002]:616-001.8-036.88]-091.5

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889230>

*О.С. Волобуєв, Б.В. Михайличенко*

## ТРОПОНІН І В ПЕРИКАРДІАЛЬНІЙ РІДИНІ ЯК БІОМАРКЕР АСФІКТИЧНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ СМЕРТІ ВІД МЕХАНІЧНОЇ АСФІКСІЇ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

### Authors' Information

Волобуєв О.С. ORCID ID:0000-0002-6056-6407

Михайличенко Б.В. ORCID ID:0000-0002-3546-4193

**Summary.** Volobuyev O. Ye., Mykhailychenko B. V. **TROPONIN I IN PERICARDIAL FLUID AS A BIOMARKER FOR ASPHYXIAL PROCESS IN DEATH DUE TO MECHANICAL ASPHYXIA.** – *the O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv.* In the diagnosis of deaths caused by mechanical asphyxia, in addition to determining the type of mechanical asphyxia, it is necessary to substantiate the presence of the asphyxial state. General asphyxial changes, identified during macro- and micromorphological examination, due to their low specificity, cannot be used as a diagnostic criterion. Therefore, the forensic substantiation of the asphyxial state of the body requires scientific development. In such cases, it is advisable to study markers of the asphyxial process, the appearance of which is caused by morphological and biochemical changes in the human body as a result of mechanical asphyxia. Currently, cardiac troponins (cTn) are considered diagnostic markers for myocardial damage in heart pathology, which is accompanied by arterial spasms or occlusions, leading to acute coronary syndrome.

Despite the different causes of death, whether due to cardiac genesis or mechanical asphyxia, the heart exhibits the same morphological changes in like the cardiomyocyte necrosis, which allows for the determination of the quantitative content of cardiac troponin (cTnI). In cardiomyocyte necrosis, this subunit of the troponin complex enters the pericardial fluid through the damaged myocardium. Our research has shown that in deaths caused by mechanical asphyxia, there is a significant increase in Troponin I (cTnI) levels in the pericardial fluid. Moreover, its maximum average value is higher compared to cases of death due to heart failure. Thus, the quantitative content of cTnI in pericardial fluid can be used like the diagnostic marker for the asphyxial state in cases of death from mechanical asphyxia, particularly from hanging and obstructive asphyxia.

**Keywords:** Troponin, pericardial fluid, biomarker, asphyxial process, mechanical asphyxia.

**Реферат.** Волобуєв О. С., Михайличенко Б. В. **ТРОПОНІН І В ПЕРИКАРДІАЛЬНІЙ РІДИНІ ЯК БІОМАРКЕР АСФІКТИЧНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ СМЕРТІ ВІД МЕХАНІЧНОЇ АСФІКСІЇ.** В діагностиці випадків смерті від механічної асфіксії, крім встановлення виду механічної асфіксії, необхідно ще обґрунтувати наявність асфіктичного стану. Загальноасфіктичні зміни, які виявляють при макро- та мікроморфологічному дослідженні, через свою низьку специфічність, не можуть використовуватися в якості діагностичного критерію. Тому судово-медичне обґрунтування асфіктичного стану організму потребує наукової розробки. В таких випадках доцільно використовувати дослідження маркерів асфіктичного процесу, поява яких обумовлена морфологічними та біохімічними змінами в організмі людини внаслідок механічної асфіксії.

На даний час діагностичним маркером ушкодження міокарда при серцевій патології, яка супроводжується спазмом артерій або їх оклюзією, внаслідок чого виникає гостра форма ішемічної хвороби серця, вважаються серцеві тропоніни (сТn).

Не дивлячись на різні причини смерті, яка обумовлена серцевим генезом чи механічною асфіксією, в серці наявні однакові морфологічні зміни у вигляді некروزкардіоміоцитів, що дає можливість з'ясувати кількісний вміст кардіотропоніна (сТnI). При некротизації кардіоміоцитів ця субодиниця тропонінового комплексу через ушкоджений міокард потрапляє до перикардіальної рідини. Проведене нами дослідження показало, що при смерті від механічної асфіксії в перикардіальній рідині відбувається значне підвищення вмісту Тропоніна I (сТnI). Причому, його максимальне середнє значення є вищим у порівнянні з випадками смерті від серцевої патології. Таким чином, показник кількісного вмісту сТnI в перикардіальній рідині може бути діагностичним маркером асфіктичного стану у випадках смерті від механічної асфіксії, зокрема, від підвищення та обтураційної асфіксії.

**Ключові слова:** Тропонін, перикардіальна рідина, біомаркер, асфіктичний процес, механічна асфіксія.

**Вступ.** Під час судово-медичної експертизи померлих від механічної асфіксії доводиться встановлювати не лише вид механічної асфіксії але й обґрунтувати наявність асфіктичного стану. Діагностичні ознаки, які проявляються при всіх видах механічної асфіксії, отримали назву загальноасфіктичних, або ще їх називають ознаками швидкоплинної смерті, оскільки вони виявляються і при інших причинах смерті [1, 2, 3]. Тому такі ознаки не є доказовими щодо асфіктичного стану.

Асфіктичний стан, який розвивається в організмі при механічній асфіксії, у тому числі і при підвищенні чи перекритті дихальних шляхів стороннім тілом, є сильною стресовою реакцією, викликану порушенням газообміну, що призводить до зміни складу та властивостей внутрішнього середовища організму [4].

В таких випадках доцільно використовувати дослідження маркерів асфіктичного процесу, поява яких обумовлена морфологічними та біохімічними змінами в організмі людини внаслідок впливу асфіксії на організм людини під час вмирання від механічної асфіксії. Перш за все, діагностичне значення мають зміни у внутрішніх органах з високою метаболічною активністю та чутливістю до кисневого голодування [5]. Саме одним з таких органів являється серцевий м'яз, на функцію якого впливають не тільки явища асфіксії, але й активація симпатичної та парасимпатичної систем організму, що проявляються стресовим синтезом цілої низки біологічно активних речовин.

**Метою дослідження** було визначення кількісного вмісту Тропоніна I (сТnI - кардіотропонін), як діагностичного маркера асфіктичного процесу, в перикардіальній рідині померлих від механічної асфіксії внаслідок підвищення та потрапляння стороннього тіла в дихальні шляхи.

**Матеріал та методи дослідження.** Матеріалом для дослідження було 40 випадків смерті від механічної асфіксії, з яких було 29 випадків смерті від підвищення та 11 випадків від обтураційної асфіксії. Вік померлих становив від 20 до 78 років, що в середньому складало 42 роки. Серед померлих були особи чоловічої та жіночої статі. Групою порівняння були 49 випадків раптової смерті від серцевої патології, серед яких були особи чоловічої жіночої статі, середній вік яких становив 56 років.

Об'єктом дослідження була перикардіальна рідина, яку вилучали з перикардіального простору, під час судово-медичної експертизи трупа в термін до трьох діб після смертного періоду.

Дослідження проводили з цільною перикардіальною рідиною, терміни використання якої обмежували 2 – 3 добами після смертного періоду або появою перших ознак гнильних змін, що проявлялися у вигляді брудно-зеленкуватого забарвлення шкірних покривів правої здухвинної ділянки, гнилісної венозної сітки ділянок надпліч, внутрішньої поверхні стегон, брудно-зеленкувато-фіолетових трупних плям, а давність настання смерті за динамометрією трупних плям становила більше 48 годин, що вказувало на стадію імбібіції. Сама рідина

візуально характеризувалася жовтувато-рожевим забарвленням, подекуди, з включенням краплин жиру і таку перикардiальну рiдину в подальшому центрифугували при 2000 об./хв. впродовж 15 хв. для отримання рiдини свiтло-солом'яного забарвлення. Підготовлену таким чином перикардiальну рiдину зберігали у замороженому стані до проведення аналітичного дослідження.

В отриманій перикардiальній рiдині проводили визначення вмісту сТnI з використанням «сендвіч» - варіанту твердофазного імуоферментного аналізу за набором реактивів фірми «Хема». У лунках планшета при додаванні досліджуваних зразків відбувалося зв'язування сТnI з антитілами на твердій фазі. Комплекс, що утворився, виявляли за допомогою кон'югату мишачих моноклональних антитіл проти сТnI з пероксидазою хрину, в результаті чого утворювався «сендвіч», що містить пероксидазу. Концентрацію сТnI в досліджуваних зразках визначали за калібрувальним графіком залежно від оптичної щільності від вмісту сТnI в калібрувальних пробах [6].

Отриманий цифровий матеріал кількісного вмісту сТnI в досліджуваних групах обробляли в статистичному пакеті *MedStat*. Попередню перевірку розподілу значень на нормальність проводили з використанням критерію Д'Агостіна-Пірсона (Рис. 1) та подальшим порівнянням центральних тенденцій для двох незалежних вибірок по W-критерію Вілкоксона.

```
Змінна IX
Критерій Д'Агостіно-Пірсона перевірки розподілу на нормальність
Коефіцієнт асиметрії= 0,329
Коефіцієнт ексцесу= -1,630
Об'єм вибірки N=49. Число ступенів вільності k=2. Chi-square=66,700, рівень значимості p<0,001
Розподіл відрізняється від нормального на рівні значимості p<0,001

Змінна АСФ
Критерій Д'Агостіно-Пірсона перевірки розподілу на нормальність
Коефіцієнт асиметрії= -1,080
Коефіцієнт ексцесу= 0,760
Об'єм вибірки N=40. Число ступенів вільності k=2. Chi-square=8,500, рівень значимості p=0,014
Розподіл відрізняється від нормального на рівні значимості p=0,014
```

Рис. 1. Перевірка показників вмісту сТnI на нормальність розподілу

### Результати дослідження та їх обговорення

Серце є високо метаболічним органом, який для підтримання насосної функції, використовує значну кількість енергії, що синтезується переважно аеробним шляхом, тому зміни, що призводять до нестачі кисню, обумовлюють появу некрозу кардіоміоцитів.

На даний час в якості діагностичних біомаркерів ушкодження міокарду при серцевій патології використовують серцеві тропоніни I (сТnI) та (сТnT), які входять до складу тропонінового комплексу (сТn), та за фізіологічних умов є компонентом кардіоміоцитів, що забезпечують скорочувальну функцію [7].

Наслідком руйнування кардіоміоцитів є розпад тропонінового комплексу (сТn) м'язових волокон, що складається з трьох взаємозв'язаних одиниць: до потрійного комплексу – Тропонін I: Тропонін T: Тропонін С, або бінарного комплексу – Тропонін I: Тропонін С та вільного Тропонін Т. Зважаючи на те, що серце безпосередньо контактує з перикардiальною рiдиною, то ці комплекси шляхом дифузії сироватки через ушкоджений міокард, разом з іншими біологічно активними речовинами, потрапляють до перикардiальної рiдини та несуть важливу діагностичну цінність для низки захворювань.

В нормі перикардiальна рiдина має свiтло-солом'яне забарвлення, її кількість складає від 15 до 50 мл. та виробляється серозними клітинами парієтальної стінки перикарду і ультрафільтратом плазми, в ній знаходяться білки від 25% до 33% плазми, з переважанням альбумінів, а також електроліти, фосфоліпіди та інші біологічні речовини [8, 9]. Перикардiальна порожнина є закритою серозною порожниною, яка не схильна до забруднення та слабо піддається післясмертним змінам [10, 11].

Відомо, що за різних захворювань та станів перикардiальна рiдина може змінювати свій хімічний склад [12, 13, 14]. Так, імуногістохімічними дослідженнями показано, що

високі концентрації цитокінів, простагландинів, передсердного натрійуретичного пептиду можуть свідчити про застійну серцеву недостатність. Підвищені рівні азоту сечовини, калію, магнію, креатиніну, на фоні низьких показників натрію, хлоридів, кальцію виявляють при інтоксикаціях організму; низькі рівні креатиніну, калію, магнію на фоні високих рівнів натрію та хлоридів зустрічається при гипотермії; підвищені рівні азоту сечовини, креатиніну та магнію на фоні низьких показників кальцію та глюкози при гипертермії. В перикардiальній рiдинi можуть бути виявленi антинуклеарні антитiла, антитiла до дволанцюгових ДНК, низькі рівні комплементу та iмунних комплексів при системній червоній вовчанці. Високі концентрації адреналіну та норадреналіну в перикардiальній рiдинi виявляють при механiчній асфиксiї внаслідок повiщення.

Морфологiчні дослідження рiзних вiддiлiв серця показало, що при повiщеннi виникає некроз кардіоміоцитiв ступiнь прояву якого є досить значним i становить близько 76% площi гiстологiчного зрiзу [15].

Таким чином, залучення серцевого м'язу та його кардіоміоцитiв в генезасфиктичної смертi призводить до некрозу кардіоміоцитiв, що дає можливість з'ясувати вміст сТnI – кардіотропонiна при смертi від механiчної асфиксiї.

Проведене нами дослідження (Табл. 1) показало, що при смертi від механiчної асфиксiї, в групу до якої увiйшли випадки повiщення та потрапляння стороннього тiла в дихальнi шляхи, вміст сТnI складав: Медiана – 438,14 нг/мл; I квартиль – 411,57 нг/мл; III квартиль – 461,61 нг/мл. Що ж стосується групи порiвняння, в яку увiйшли випадки раптової серцевої смертi як від хронiчної так i від гострої серцевої патологiї, то вміст сТnI складав: Медiана – 145,71 нг/мл; I квартиль – 25,71 нг/мл; III квартиль – 375,4 нг/мл. Тобто, за середнім показником вміст сТnI при механiчній асфиксiї переважав його показник у3 рази порiвняно iз випадками серцевої смертi. Рiвень значимостi мiж цими групами становив  $p < 0,001$  ( $W=1444,0$ ).

*Таблиця 1. Значення показників рiвня Тропонiна I для двох груп: iшемічної хвороби серця та механiчної асфиксiї від повiщення та обтурацiї*

Змiнна	К-кiсть	Медiана	I квартиль	III квартиль	Мiнiмум	Максимум	Пок. медiани	Лiв.(95% ВI)	Прав.(95% ВI)
IX	49	145,71	25,71	375,4	0	482,78	31,61	45	320,93
АСФ	40	438,14	411,565	461,61	320,41	485,5	7,623	432,06	453,8

Таким чином, при смертi від механiчної асфиксiї в перикардiальній рiдинi вiдбувається значне пiдвищення вмісту сТnI. Причому, якщо максимальне середнє значення (III квартиль) для випадкiв смертi від серцевої недостатностi становило 375,4нг/мл, то при смертi від механiчної асфиксiї це значення складало 461,61нг/мл., що обумовлено некрозом кардіоміоцитiв в рiзних вiддiлах серця внаслідок розвитку асфиктичного процесу в організмі.

Переважає вмісту сТnI в кровi вище за 375,4 нг/мл слiд вважати характерним для дiагностики асфиктичного процесу. Цей дiагностичний показник було виявлено нами у 90% випадкiв смертi від механiчної асфиксiї. Що ж стосується решти досліджених4 випадкiв вмісту сТnI в групi смертi від механiчної асфиксiї, то не виявлення дiагностично значимого показника сТnI в перикардiальній рiдинi обумовлено можливістю швидкого настання смертi при повiщеннi чи обтурацiйній асфиксiї, оскiльки вiдомо, що генез настання смертi, зокрема, при повiщеннi, може бути обумовлений подразненням стовбуру чи гiлок блукаючого нерву, наслідком чого настає рефлекторна зупинка серця.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Для обґрунтування розвитку асфиктичного стану пiд час проведення судово-медичної експертизи випадкiв смертi від механiчної асфиксiї, зокрема, від повiщення та обтурацiйної асфиксiї, необхідно використовувати визначення вмісту сТnI в перикардiальній рiдинi в якостi дiагностичного маркера асфиктичного стану. Доказовим показником для обґрунтування асфиктичного стану є вміст сТnI, який перевищує 375,4 нг/мл. Вміст сТnI менший за 375,4 нг/мл є невизначеним

для обґрунтування асфіктичного стану, що обумовлено можливо досить швидким темпом вмирання. Виявлення діагностично значимого вмісту сTnI можливе продовж перших трьох діб після смертного періоду.

### Література/References:

1. Byard R. Issues in the classification and pathological diagnosis of asphyxia. *Aust J Forensic Sci.* 2011;43(1):27–38. DOI 10.1080/00450618.2010.482107
2. Püschel K, Türk E, Lach H. Asphyxia-related deaths. *Forensic Sci Int.* 2004; 144(2–3):211–214. 2004 Sep 10;144(2-3):211-4. doi: 10.1016/j.forsciint.2004.04.055
3. Saukko P, Knight BH. *Knight's Forensic Pathology.* 3rd ed. London, England: CRC Press; 2004. <https://doi.org/10.1201/b13642>
4. E. Gellhorn M.D., Ph.D. Cardiovascular reactions in asphyxia and the postasphyxial state. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(64\)90400-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(64)90400-4)
5. A. Savic-Radojevic, M. Pljesa-Ercegovac, M. Matic, D. Simic, S. Radovanovic, T. Simic. Chapter Four - Novel Biomarkers of Heart Failure. *Advances in Clinical Chemistry.* Volume 79, 2017, Pages 93-152 <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2016.09.002>
6. Instructions for a separate set of reagents for the enzyme immunoassay of Troponin I in blood serum (plasma) “Troponin I-IFA”. [Ukrainian]. Available from: <https://xema.com.ua/production/troponin-i-ifa/>
7. Zhipeng Cao, Mengyang Zhao, Chengyang Xu, Tianyi Zhang, Yuqing Jia, Tianqi Wang, Baoli Zhu. Diagnostic Roles of Postmortem cTn I and cTn T in Cardiac Death with Special Regard to Myocardial Infarction: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(13), 3351; <https://doi.org/10.3390/ijms20133351>
8. Alberto Chighine, Matteo Stocchero, Giulio Ferino, Fabio De-Giorgio, Celeste Conte, Matteo Nioi, Ernesto d’Aloja, Emanuela Locci. Metabolomic Study of Postmortem Human Pericardial Fluid July 2023 *International Journal of Forensic Medicine* 137(6):1-11, DOI: 10.1007/s00414-023-03050-w
9. Brad I. Mount, Robert R. Moss, Christofper R. Thompson. *Diseases of the Pericardium. The Practice of Clinical Echocardiography (Third Edition)* 2007, Pages 710-734. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3640-1.50034-4>
10. Mao, R.M.; Zheng, P.P.; Zhu, C.R.; Zhu, B.L. The analysis of pericardial fluid in forensic practice. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2010, 26, 202–205. DOI: [10.3969/j.issn.1004-5619.2010.03.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-5619.2010.03.012)
11. Vogiatzidis, K.; Zarogiannis, S.G.; Aidonidis, I.; Solenov, E.I.; Molyvdas, P.A.; Gourgoulanis, K.I.; Hatzoglou, C. Physiology of pericardial fluid production and drainage. *Front. Physiol.* 2015, 6, 62. DOI: [10.3389/fphys.2015.00062](https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00062)
12. H. Maeda, T. Michiue, T. Ishikawa. Postmortem Changes: Postmortem Electrolyte Disturbances. *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine (Second Edition)* 2016, pages 32-42. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800034-2.00313-X>
13. Peter H. Schur. 21 – Laboratory evaluation of patients with systemic lupus erythematosus. *Systemic Lupus Erythematosus (Fourth Edition)* 2004, pages 633-657. <https://doi.org/10.1016/B978-012433901-9/50024-7>
14. А. Біляков. Кількісний вміст катехоламінів в перикардіальній рідині як діагностичний критерій асфіксії при підвищенні // Проблеми військової охорони здоров'я. – Київ, 2002. – В. 9.-С. 346-349 [A. Bilyakov. *Quantitative content of catecholamines in pericardial fluid as a diagnostic criterion of asphyxia during hanging // Problems of military health.* - Kyiv, 2002. - V. 9.-S. 346-349].
15. А. М. Біляков, В. В. Франчук, В. К. Сокол. Значення катехоламінових уражень міокарду в генезі смерті від механічної асфіксії внаслідок підвищення. Вісник морської медицини. – Одеса, 2024, № 2 (103), квітень-червень. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12687904> [A. M. Bilyakov, V. V. Franchuk, V.K. Sokol *Significance of catecholamine lesions of the myocardium in the genesis of death from mechanical asphyxia due to hanging. Journal of marine medicine.* – Odesa, 2024, No. 2 (103), April-June. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12687904>]

## Authors' Contribution

**Фінансування /Funding:** Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

**Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest:** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 12.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 628.162:613.34.:502.65+546.134

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889234>

Д. В. Валькевич, В. В. Бабієнко

## ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СОНЯЧНОЇ ДЕЗІНФЕКЦІЇ ПИТНОЇ ВОДИ

Одеський національний медичний університет

### Authors' Information

Валькевич Д.В. <https://orcid.org/0009-0006-0346-7556>

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

**Summary.** Valkevich D. V., Babienko V. V. **HYGIENIC ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF SOLAR DISINFECTION OF DRINKING WATER.** – *The Odessa National Medical University; e-mail: mokiencoav56@gmail.com.* Solar disinfection (SODIS) is a simple and affordable way to disinfect drinking water. WHO has recommended SODIS as a domestic water treatment (HWT) technology. Theoretical and methodical foundations of solar disinfection of drinking water are presented in previous domestic publications. Approbation and hygienic evaluation of this method has not been carried out in Ukraine so far. Goal. Hygienic evaluation of the effectiveness of solar disinfection of drinking water. Research methods. Sanitary and hygienic, sanitary and microbiological, statistical. Research results. The total duration of experiments in all cases was the same - 6 hours. The air temperature was 35-38 °C, bottled water 38-41 °C, the maximum dose of solar radiation (mVt/cm<sup>2</sup>) 76-82, the first inoculation of coliforms (CFU/100ml) 10<sup>5</sup>. It was established that in all 4 experiments during July 2024, solar disinfection of drinking water provided 5 log<sub>10</sub> inactivation of total coliforms. The results correspond to the literature data on the high efficiency of solar disinfection of drinking water. The need for careful adherence to certain established methodical procedures is emphasized, which will create conditions for effective inactivation of microorganisms and epidemic safety of drinking water, as well as development and research of alternative materials or modification of existing ones to increase their availability. Conclusion. The obtained results are preliminary, but they should be considered as the first step in research on the optimization and expansion of the spectrum of application of solar disinfection of drinking water.

**Key words:** drinking water, solar disinfection, coliforms, inactivation.

**Реферат.** Валькевич Д. В., Бабієнко В. В. **ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СОНЯЧНОЇ ДЕЗІНФЕКЦІЇ ПИТНОЇ ВОДИ.** Сонячна дезінфекція (SODIS) – це простий і доступний спосіб знезараження питної води. ВООЗ рекомендувала SODIS як технологію обробки побутової води (HWT). У попередніх вітчизняних публікаціях представлено теоретичні та методичні основи сонячної дезінфекції питної води.

Апробація та гігієнічна оцінка цього методу досі в Україні не проводились. **Мета.** Гігієнічна оцінка ефективності сонячної дезінфекції питної води. **Методи досліджень.** Санітарно-гігієнічні, санітарно-мікробіологічні, статистичні. **Результати досліджень.** Загальна тривалість експериментів у всіх випадках була однаковою – 6 годин. Температура повітря складала 35-38 °С, води в пляшках 38-41 °С, максимальна доза сонячного випромінювання (мВт/см<sup>2</sup>) 76-82, первина інокуляція колі-форм (КУО/100мл) 10<sup>5</sup>. Встановлено, що у всіх 4 експериментах впродовж липня 2024 року сонячна дезінфекція питної води забезпечувала 5 log<sub>10</sub> інактивації загальних колі-форм. Отримані кореспондуються із даними літератури щодо високої ефективності сонячної дезінфекції питної води. Підкреслено необхідність ретельного дотримання певних усталених методичних процедур, що створить умови для ефективної інактивації мікроорганізмів та епідемічної безпечності питної води, а також розробки та досліджень альтернативних матеріалів або модифікації існуючих для підвищення їх доступності. **Висновок.** Отримані результати є попередніми, однак їх слід розглядати як перший крок у дослідженнях щодо оптимізації та розширення спектра застосування сонячної дезінфекції питної води.

**Ключові слова:** питна вода, сонячна дезінфекція, колі-форми, інактивація.

### Вступ

Сонячна дезінфекція (SODIS) – це простий і доступний спосіб знезараження питної води. ВООЗ рекомендувала SODIS як технологію обробки побутової води (HWT) [1]. Вода заливається в прозорі контейнери (скляна пляшка, ПЕТ-пляшка, поліетиленовий пакет) і розташовується на темній поверхні під сонячним світлом приблизно на 6 годин включно опівдні або 2 дні поспіль за хмарних умов [2]. Інактивація мікроорганізмів відбувається внаслідок синергічної дії ультрафіолетового випромінювання та підвищеної температури води [3]. SODIS практикується в декількох країнах Азії, Африки та Латинської Америки для дезінфекції питної води [2]. Є економічно ефективним методом, який широко використовується в сільській місцевості та таборах постраждалих від стихійних лих. Контейнери, необхідні для процесу SODIS, є доступними у будь-якій країні, що розвивається. Процес не потребує кваліфікованої робочої сили та нагляду, але щоб досягти певного результату потрібно багато зусиль, тренувань та належних гігієнічних практик для його сталого та послідовного застосування серед користувачів [4]. Процес SODIS зарекомендував себе високоефективним проти широкого спектру водних патогенів (бактерій, вірусів, найпростіших, грибів тощо) [2].

У попередніх вітчизняних публікаціях [5-8] представлено теоретичні та методичні основи сонячної дезінфекції питної води. Апробація та гігієнічна оцінка цього методу досі в Україні не проводились.

**Мета роботи.** Гігієнічна оцінка ефективності сонячної дезінфекції питної води.

**Методи досліджень.** Санітарно-гігієнічні, санітарно-мікробіологічні, статистичні.

У всіх експериментах використані вживані одноразово ПЕТ-пляшки ємністю 2 літри для мінеральних та очищених питних вод різних типів. Це дуже практичні та ідеальні контейнери для SODIS, оскільки глибина ПЕТ-пляшок не перевищує 10 см, коли вони знаходяться на сонці в горизонтальному положенні. ПЕТ-пляшки можна закривати, що знижує ризик повторного забруднення очищеної води; вони легко доступні, їх легко використовувати (наповнювати, переносити), що знижує ризик повторного забруднення; вони досить довговічні: навіть після кількох місяців застосування пляшка все ще залишається в хорошому стані [9].

Тестовою водою, яка використовувалася в усіх експериментах, була придбана в магазині бутильована очищена питна вода, інокульована очищеними міськими стічними водами станції біологічної очистки «Південна» м. Одеси відповідно до рекомендацій ВООЗ [1] з оцінки очищення води в побутових умовах. Щоб отримати тестову воду для експериментів SODIS, суміш бутильованої води та відфільтрованої (25 мкм) стічної води (0,1–1% об'єм/об'єм) готували таким чином, щоб початкова концентрація загальних коліформ становила приблизно 10<sup>5</sup> КУО в 100 мл готового зразка.

Загальну кількість колі-форм до та після експерименту визначали згідно методичних

вказівок "Санітарно-мікробіологічний контроль якості питної води" [10].

Експерименти проведено у м. Одесі протягом липня 2024 р.

Після заповнення на 0,5 об'єму (1 л) кожен пляшку з водою ретельно взбовтували для підвищення рівня розчиненого кисню [11]. У всіх експериментах SODIS заповнені водою ПЕТ-пляшки розміщували рядами під прямим сонячним світлом. Загальна тривалість цих експериментів становила 6 годин. Під час кожного відбору зразків одна пляшка знімалася з сонячного світла для культивування бактерій і реєструвалися температура повітря, температура води та інтенсивність радіації. Температуру повітря вимірювали термометром, покладеним біля пляшок. Для вимірювання температури води використовувався термометр, поміщений у наповнену водою пляшку, ідентичну зразкам. Об'єм тестової води в кожній пляшці становив 1000 мл, що забезпечувало до 10 см товщини шару води в пляшці у положенні лежачи під час експериментів. Загальна кількість пляшок становила 10. Пляшки розміщали на даху із металочерепиці темно-коричневого кольору.

Оцінку інтенсивності прямого сонячного випромінювання проводили за даними актинометрії Одеської метеорологічної станції. Доза сонячного випромінювання (мВт/см<sup>2</sup>) була розрахована на основі формули, представленої Gutiérrez-Alfaro et al. [12]:

$$(1) Q_{UV} = Q_{UV-1} + UV_n \cdot t_n - t_{n-1},$$

де  $Q_{UV}$  — кумулятивна доза в точці відбору  $n$ ,  $Q_{UV-1}$  — кумулятивна доза в точці відбору  $n - 1$ ,  $UV_n$  — інтенсивність УФ-випромінювання у точці відбору проб  $n$ ,  $t_n$  — це час у годинах у точці відбору проб  $n$ ,  $t_{n-1}$  — час у годинах у точці відбору проб  $n-1$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

Результати досліджень представлено у табл. 1. Вони свідчать, що у всіх випадках сонячна дезінфекція питної води забезпечувала 5  $\log_{10}$  інактивації загальних колі-форм.

Таблиця 1

Результати експериментів з оцінки гігієнічної ефективності сонячної дезінфекції питної води

Дата	Тривалість	Температура повітря, °С	Температура води, °С	Максимальна доза сонячного випромінювання, (мВт/см <sup>2</sup> )	Первина інокуляція колі-форм, КУО/100мл	Індекс загальних колі-форм, КУО/100мл
03. 07	6	36	39 (25–41)	77	10 <sup>5</sup>	<1
10. 07	6	37	40 (23–42)	81	10 <sup>5</sup>	<1
17. 07	6	38	41 (26–44)	82	10 <sup>5</sup>	<1
24. 07	6	35	38 (25–40)	76	10 <sup>5</sup>	<1

Отримані дані кореспондуються із результатами досліджень [13], присвячених оцінці сонячної інактивації фекальних бактерій. Експерименти проводились у Кенії. Використано 2-літрові зразки води. Початкова контамінація *Escherichia coli* становила 20 x 10<sup>5</sup> КУО/мл. Умови експерименту: експозиція 7 годин, інтенсивність прямого сонячного випромінювання 80 мВт/см<sup>2</sup>, температура повітря 35,8 °С, температура води у пляшці 55 °С. В кінці експерименту *E. coli* не виявлені, через наступні 12 годин реактивація бактерій була відсутня.

Дослідження [14] було спрямоване на розробку та тестування ефективності системи сонячної дезінфекції для покращеного очищення води в сільських домогосподарствах Малаві. Система була побудована з місцевих матеріалів. Ефективність і дієвість інактивації мікроорганізмів визначали за допомогою забруднених зразків сирової води, зібраних у сільській місцевості. Після 3 годин впливу інтенсивного сонячного світла при температурі води в пляшці 66 °С у зразках води не було зареєстровано загальних або фекальних колі-форм. Економічна ефективність і простота використання дозволили рекомендувати апробовану систему для знезараження води у сільських громадах.

Встановлено підвищення ефективності SODIS під впливом рибофлавіну при 150 Вт/м<sup>2</sup> проти різних мікроорганізмів, включаючи *E. coli*, *Fusarium solani*, *Candida albicans* і *Acanthamoeba polyphaga trophozoites* (>3-4  $\log_{10}$  через 2-6 годин; P <0,001). Цисти *A. polyphaga* були більш резистентними: 3,5  $\log_{10}$  через 6 годин було отримано лише за

наявності рибофлавіну та опроміненні 250 Вт/м<sup>2</sup> [15].

В роботі [16] по обґрунтуванню можливості використання сонячної дезінфекції води у помірному кліматі встановлено наступне. Дезінфекція колі-форм на 4 log<sub>10</sub> була досягнута однаково швидко (приблизно за 1,5 години) в експерименті з найхолоднішою середньою температурою води, проведеному у вологому континентальному кліматі, як і в експерименті, проведеному в середземноморському кліматі. Інактивація ентерококів також була майже такою ж швидкою в найхолодніших умовах. Висока швидкість дезінфекції в експерименті з найхолоднішою середньою температурою води додатково підкреслює ефективне застосування SODIS в холодних умовах. Результати свідчать про те, що може існувати синергетичний ефект між низькими температурами та SODIS, оскільки з точки зору необхідної дози дезінфекція кишкової палички та ентерококів значно прискорилося зі зниженням температури експериментів. Це можна пояснити повільнішим метаболізмом і, отже, повільнішими механізмами відновлення УФ-променів у мезофільних бактерій при низьких температурах, особливо якщо температура падає нижче або близько до мінімальних температур для розмноження.

В огляді [17] представлено основні параметри, які впливають на процес SODIS, і те, як нові вдосконалення та підходи до моделювання можуть подолати деякі поточні недоліки, що обмежують його широке впровадження. Збільшення об'єму контейнера може зменшити ризик повторного забруднення, викликаного маніпуляцією кількома 2-літровими пляшками. Використання контейнерних матеріалів, відмінних від поліетилентерефталату (ПЕТ), значно підвищує ефективність інактивації вірусів і найпростіших. У цій роботі зроблено спробу переглянути відповідні знання про вплив змінних SODIS і методи, які використовуються для розробки кінетичних моделей, описаних у літературі. Окрім типу та концентрації патогенів у неочищеній воді, ідеальна кінетична модель повинна враховувати всі критичні фактори, що впливають на ефективність процесу, такі як інтенсивність, спектральний розподіл сонячного випромінювання, спектри пропускання стінок контейнера, старіння матеріалу реактора SODIS і хімічний склад води, оскільки речовини у воді можуть відігравати важливу роль як послаблювачі випромінювання та/або сенсibilізатори, які запускають процес інактивації.

Попередній аналіз [7] обґрунтував необхідність ретельного дотримання певних ustalених методичних процедур, що створить умови для ефективної інактивації мікроорганізмів та епідемічної безпечності питної води.

Узагальнення методів оптимізації біоцидної ефективності сонячної дезінфекції питної води показало, що дослідницькі зусилля повинні бути зосереджені на розробці та дослідженні альтернативних матеріалів або модифікації існуючих для підвищення їх доступності [8].

### **Висновок**

Отримані результати свідчать, що сонячна дезінфекція є ефективним методом отримання епідемічно безпечної питної води у побутових умовах сільських населених пунктів при відсутності традиційних засобів її знезараження. Ці дані, безумовно, слід розглядати як попередні. Оскільки, як показує приведений аналіз літератури, необхідні численні дослідження щодо оптимізації та розширення спектра застосування цієї технології.

### **Література/References:**

1. WHO. Evaluating Household Water Treatment Options: Health-Based Targets and Microbiological Performance Specifications. WHO region: World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2011.
2. Solar water disinfection (SODIS): a review from bench-top to roof-top. K. G. McGuigan et al. *Journal of Hazardous Materials*. 2012. V. 235–236. P. 29–46.
3. Solar water disinfection: scope of the process and analysis of radiation experiments. M. Wegelin et al. *Journal of Water Supply Research and Technology-AQUA*. 1994. V. 43 (3). P. 154–169.
4. Effectiveness of solar disinfection (SODIS) in rural coastal Bangladesh. M. A. Islam et al. *Journal of Water and Health*. 2015. V. 13 (4). P. 1113–1122.

5. Мокієнко А.В., Лотоцька О.В. Сонячна дезінфекція води: сучасний стан та перспективи впровадження. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2024. №1. С. 50-61.
6. Мокієнко А. В., Лотоцька О. В. Гігієнічна оцінка біоцидної дії сонячної дезінфекції. *Вісник морської медицини*. 2024. №1. С. 176-183
7. Мокієнко А. В., Гринзовський А.М. Методичні основи сонячної дезінфекції питної води. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2024. №2. С. 27-34.
8. Мокієнко А. В., Гринзовський А.М.. Гігієнічна оцінка методів оптимізації біоцидної ефективності сонячної дезінфекції питної води. *Вісник морської медицини*. 2024. №2. С. 186-192.
9. EAWAG. SODIS Manual. Guidance on Solar Water Disinfection. Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology; Department Sanitation, Water and Solid Waste for Development, Dübendorf, Switzerland. 2016
10. НАКАЗ МОЗ України від 3 лютого 2005 року N 60 Про затвердження методичних вказівок "Санітарно-мікробіологічний контроль якості питної води".  
<https://ips.ligazakon.net/document/MOZ4196#:~:text=>.
11. Reed R. H. Solar inactivation of faecal bacteria in water: the critical role of oxygen. *Letters in Applied Microbiology*. 1997. V. 24. P. 276–280.
12. Accelerating the process of solar disinfection (SODIS) by using polymer bags. S. Gutiérrez-Alfaro et al. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2017. V. 92 (2). P. 298-304.
13. Joyce T. M., McGuigan K. G., Elmore-Meegan M., Conroy R. M. Inactivation of Fecal Bacteria in Drinking Water by Solar Heating. *Applied and environmental microbiology*. 1996. V. 62, N. 2. P. 399–402.
14. Chidya R. C., Munthali A. K., Chitedze I., Chitawo M. L. Design and efficacy of solar disinfection system for improved rural household water treatment. *Journal of Sustainable Development of Energy, Water and Environment Systems*. 2021. V.9(4). P. 1–16.  
<https://doi.org/10.13044/j.sdwes.d8.0369>.
15. Heaselgrave W., Kilvington S. Antimicrobial Activity of Simulated Solar Disinfection against Bacterial, Fungal, and Protozoan Pathogens and Its Enhancement by Riboflavin. *Applied and environmental microbiology*. 2010. V. 76, N. 17. P. 6010–6012.
16. Solar disinfection – An appropriate water treatment method to inactivate faecal bacteria in cold climates. A. Juvakoski et al. *Science of The Total Environment*. 2022. V. 827.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154086>
17. García-Gil Á., García-Muñoz R. A., McGuigan K. G., Marugán J. Solar water disinfection to produce safe drinking water: a review of parameters, enhancements, and modelling approaches to make SODIS faster and safer. *Molecules*. 2021. V. 26 (11). 3431.  
<https://doi.org/10.3390/molecules26113431>

## References

1. WHO. Evaluating Household Water Treatment Options: Health-Based Targets and Microbiological Performance Specifications. WHO region: World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2011
2. Solar water disinfection (SODIS): a review from bench-top to roof-top. K. G. McGuigan et al. *Journal of Hazardous Materials*. 2012. V. 235–236. P. 29–46.
3. Solar water disinfection: scope of the process and analysis of radiation experiments. M. Wegelin et al. *Journal of Water Supply Research and Technology-AQUA*. 1994. V. 43 (3). P. 154–169.
4. Effectiveness of solar disinfection (SODIS) in rural coastal Bangladesh. M. A. Islam et al. *Journal of Water and Health*. 2015. V. 13 (4). P. 1113–1122.
5. Mokienko A.V., Lototska O.V. Solar disinfection of water: current state and prospects of implementation. *Actual problems of transport medicine*. 2024. N. 1. P. 50-61.
6. Mokienko A. V., Lototska O. V. Hygienic assessment of the biocidal effect of solar disinfection. *Journal of marine medicine*. 2024. N. 1. P. 176-183
7. Mokienko A. V., Hrynovsky A. M. Methodical basics of solar disinfection of drinking water. *Actual problems of transport medicine*. 2024. N. 2. P. 27-34.

8. Mokienko A.V., Lototska O.V. Solar disinfection of water: current state and prospects of implementation. *Actual problems of transport medicine*. 2024. N. 1. P. 50-61.
9. Mokienko A. V., Lototska O. V. Hygienic assessment of the biocidal effect of solar disinfection. *Journal of marine medicine*. 2024. N. 1. P. 176-183
10. Mokienko A. V., Hrynzovsky A. M. Methodical basics of solar disinfection of drinking water. *Actual problems of transport medicine*. 2024. N. 2. P. 27-34.
11. Mokienko A.V., Hrynzovskyi A.M. Hygienic assessment of methods for optimizing the biocidal efficiency of solar disinfection of drinking water. *Journal of marine medicine*. 2024. N. 2. P. 186-192.
12. EAWAG. SODIS Manual. Guidance on Solar Water Disinfection. Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology; Department Sanitation, Water and Solid Waste for Development, Dübendorf, Switzerland. 2016.
13. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated February 3, 2005 N 60 On the approval of methodological instructions "Sanitary and microbiological control of the quality of drinking water" <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ4196#:~:text=>.
14. Reed R. H. Solar inactivation of faecal bacteria in water: the critical role of oxygen. *Letters in Applied Microbiology*. 1997. V. 24. P. 276–280.
15. Accelerating the process of solar disinfection (SODIS) by using polymer bags. S. Gutiérrez-Alfaro et al. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2017. V. 92 (2). P. 298-304.
16. Joyce T. M., Mcguigan K. G., Elmore-Meegan M., Conroy R. M. Inactivation of Fecal Bacteria in Drinking Water by Solar Heating. *Applied and environmental microbiology*. 1996. V. 62, N. 2. P. 399–402.
17. Chidya R. C., Munthali A. K., Chitedze I., Chitawo M. L. Design and efficacy of solar disinfection system for improved rural household water treatment. *Journal of Sustainable Development of Energy, Water and Environment Systems*. 2021. V.9(4). P. 1–16. <https://doi.org/10.13044/j.sdewes.d8.0369>.
18. Heaselgrave W., Kilvington S. Antimicrobial Activity of Simulated Solar Disinfection against Bacterial, Fungal, and Protozoan Pathogens and Its Enhancement by Riboflavin. *Applied and environmental microbiology*. 2010. V. 76, N. 17. P. 6010–6012.
19. Solar disinfection – An appropriate water treatment method to inactivate faecal bacteria in cold climates. A. Juvakoski et al. *Science of The Total Environment*. 2022. V. 827. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154086>
20. García-Gil Á., García-Muñoz R. A., McGuigan K. G., Marugán J. Solar water disinfection to produce safe drinking water: a review of parameters, enhancements, and modelling approaches to make SODIS faster and safer. *Molecules*. 2021. V. 26 (11). 3431. <https://doi.org/10.3390/molecules26113431>

#### **Внесок автора/ authors' contribution**

Автори стверджують про рівний внесок у написання роботи.

#### **Фінансування/Funding**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

#### **Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement**

Не потрібен

#### **Заява про доступність даних / Data Availability Statement**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

#### **Подяка /Acknowledgments**

Автор висловлює подяку за сприяння написанню роботи науковому колективу свого закладу

#### **Конфлікт інтересів /Conflict of Interest**

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 27.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.61 - 099 - 036.11 - 085.36/. 874.2 - 091.8

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889242>

А. І. Гоженко<sup>1</sup>, В. М. Сірман<sup>2</sup>, О. А. Тюленева<sup>3</sup>, Ю. Є. Роговий<sup>3</sup>

**ПАТОГІСТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
ГОСТРОЇ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ У ЩУРІВ З ВОДНИМ І СОЛЬОВИМ  
РЕЖИМОМ ПИТТЯ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ**

<sup>1</sup>Міжнародний Європейський університет, м. Київ

<sup>2</sup>ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України

<sup>3</sup>Буковинський державний медичний університет

**Authors' Information**

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

**Summary.** Gozhenko A. I., Sirman V. M., Tyuleneva O. A., Rogovii Yu. E. **PATOHISTOLOGICAL CHARACTERISTICS ACUTE SULEMA NEPHROPATHY IN RATS WITH A WATER AND SALT DRINKING REGIME AFTER INJECTION OF FETAL LIVER CELLS.** - *International European University (Kyiv); SE "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport of the Ministry of Health of Ukraine" (Odessa); Bukovyna State Medical University (Chernovtsy); e-mail: prof.gozhenko@gmail.com.*

It is shown that the introduction of mercury dichloride in a dose of 1 ml/kg of body weight leads to the development of nephrotoxic nephropathy. It has been established that morphological signs of nephron damage depend on the state of sodium metabolism. When conducting the experiment under the conditions of a hyposodium diet, which was achieved by keeping rats drinking tap water, more severe violations of the structure of the kidneys were revealed due to necrotic changes in the epithelium of the proximal tubules of toxic origin. For the second time, ischemic damage to the glomeruli and the distal part of the nephron occurs. In the conditions of a hypersodium diet, there is also toxic damage to the proximal tubules against the background of preservation of intrarenal hemodynamics, dystrophic changes in the distal parts of the nephron are revealed as a manifestation of compensatory hyperfunction, the introduction of fetal liver cells reduces the degree of damage to the nephroepithelium and the presence of reparative processes, especially in rats on a hypersodium diet food.

**Key words:** nephrotoxic nephropathy, mercury dichloride, hyposodium and hypersodium diets, embryonic stem cells.

**Реферат.** Гоженко А. І., Сірман В. М., Тюленева О. А., Роговий Ю. Є. **ПАТОГІСТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСТРОЇ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ У ЩУРІВ З ВОДНИМ І СОЛЬОВИМ РЕЖИМОМ ПИТТЯ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ.** Показано, що введення п/м дихлориду ртуті в дозі 1 мл/кг маси тіла приводить до розвитку нефротоксичної нефропатії. Встановлено, що морфологічні ознаки пошкодження нефронів залежать від стану обміну натрію. При проведенні експерименту в умовах гіпонатрієвого раціону харчування, що досягалось утриманням щурів з питтям водогінної води виявлялись більш тяжкі порушення структури нирок за рахунок некротичних змін епітелію проксимальних каналців токсичного генезу. Вдруге виникає ішемічне пошкодження гломерул та дистального відділу нефрону. В умовах гіпернатрієвого раціону харчування також має місце токсичне ураження проксимальних каналців на фоні збереження внутрішньониркової гемодинаміки, виявляються дистрофічні

зміни дистальних відділів нефрону як прояв компенсаторної гіперфункції введення клітин фетальної печінки зменшує ступінь пошкодження нефроепітелію та наявність репаративних процесів, особливо у щурів, що знаходяться на гіпернатрієвому раціоні харчування.

**Ключові слова:** нефротоксична нефропатія, дихлорид ртуті, гіпонатрієвий та гіпернатрієвий раціони харчування, ембріональні стовбурові клітини.

Гостре пошкодження нирок та гостра ниркова недостатність виникають внаслідок цілого ряду причин, у тому числі і нефротоксикантів [1]. Встановлено, що до найбільш відомих нефротоксикантів відносяться солі важких металів [2, 3]. В експериментальних дослідженнях найбільш часто використовують дихлорид ртуті (сулему) [4]. Показано, що сулема викликає ураження нирок переважно проксимального відділу нефрону [5, 6]. З метою профілактики та лікування ушкоджень нирок сулемою та іншими металами використовують цілу низку нефропротекторів [7, 8]. В той же час встановлено, що ступінь уражень нирок та динаміка нефропатії в значній мірі залежить від натрієвого обміну і суттєво відрізняється у щурів, які знаходяться в умовах гіпо- та гіпернатрієвого раціону харчування [9, 10]. В останній час показано, що при цілому ряду захворювань для стилювання регенерації в пошкоджених органах з успіхом використовуються стовбурові клітини [11, 12, 13]. Є роботи, у яких вивчали вплив стовбурових клітин на патологію нирок, але результати не однозначні. В ряді досліджень показана позитивна дія стовбурових клітин на патологію нирок, хоча в інших суттєвого впливу не встановлено [14 - 18]. У зв'язку з вищенаведеним нами проведено дослідження впливу на морфологію нирок при сулемовій нефропатії натрієвого раціону харчування і дії на цьому фоні стовбурових клітин.

**Матеріали та методи дослідження.** Досліди проводили на 52 половозрілих щурах-самцях масою від 120 до 160 г.

Впродовж експерименту щури знаходились на гіпонатрієвому раціоні харчування з використанням для живання водогінної води (концентрація натрію біля 2 ммоль/л) або гіпернатрієвого (розчин з 0,9%-154 ммоль/л). Всього проведено 5 серій експериментів. Сулемову нефропатію викликали підшкірним введенням дихлориду ртуті у дозі 1мг/кг маси тіла 1% розчина. Через 48 годин після введення дихлориду ртуті н/к щурам вводили розчин стовбурових клітин у кількості 0,5 мл.

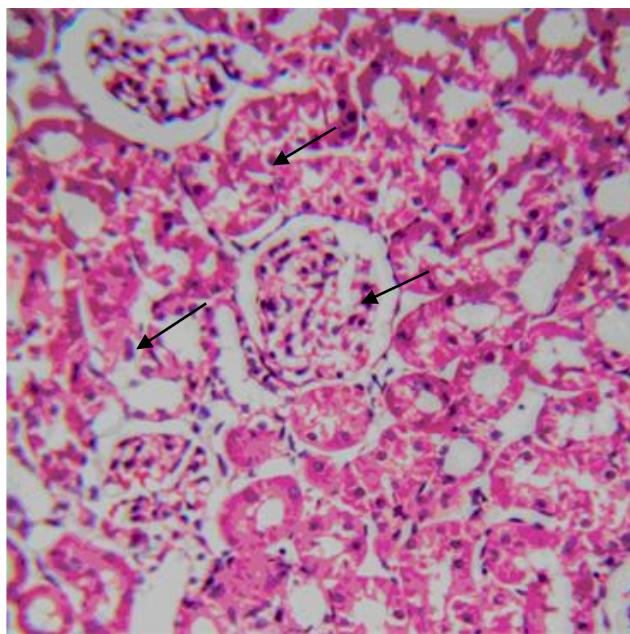
Для виділення ембріональних прогеніторних клітин вагітних самок вводили в наркоз (натрію етамінал – 40 мг на кг маси тіла) на 11-13 стадіях розвитку ембріонів за Астауровим. Після асептичної обробки операційного поля (96° етиловий спирт, йод) виконували серединну лапаротомію по *linea alba*. Обидві роги матки виводили в операційну рану і розрізали стерильними ножицями поперек (біля ембріонів). Останні вилушували в стерильну чашку Петрі з охолодженням до 4°С середовищем Хенкса з гентаміцином (кінцева концентрація – 0,001 %). Після потрійної промивки з ембріонів виділяли ембріональні прогеніторні клітини за розробленою нами методикою (Сірман В.М., Кухарчук О.Л., Радченко В.В., 2005). Суспензію ембріональних прогеніторних клітин профільтрували через капроновий фільтр (200 мкм). Контроль життєздатності клітин здійснювали шляхом світлової мікроскопії при забарвленні клітин трипановим синім.

Через 7 та 14 діб тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом.

**Матеріал і методи.** Матеріал, отриманий з нирок, фіксували 22-24 години у 10%-му нейтральному забуференому розчині формаліну, проводили етанолову дегідратацію та заливку в парафін. На серійних гістологічних зрізах 5 мкм завтовшки виконували забарвлення гематоксиліном і еозином та гістохімічну методику на фібрин та колагенові волокна (диференційоване визначення) за Н.З.Слінченко. Отримували цифрові копії зображення за допомогою мікроскопа Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) та цифрової камери Olympus SP-550UZ. Цифрові зображення аналізували у спеціалізованій для гістологічних досліджень комп'ютерній програмі ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015).

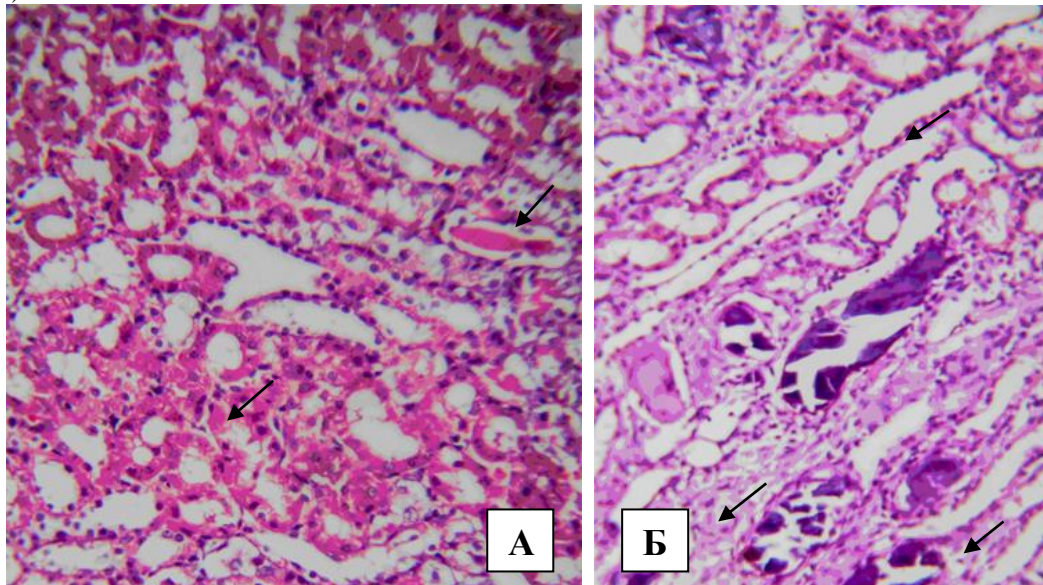
**Результати дослідження.** При гістологічному дослідженні нирок щурів на 9-й день моделювання гострої сулемової нефропатії за умов водного режиму пиття виявлено картину

гострого пошкодження паренхіми некротичного характеру (рис. 1).



*Рис. 1.* Спостереження нирки щура на 9-у добу моделювання гострої сулемової нефропатії за умов водного режиму пиття: картина гострого тубулярного некрозу. Гематоксилін і еозин. Об.40<sup>x</sup>. Ок. 10<sup>x</sup>.

Відмічено переважно токсичне пошкодження епітелію каналців проксимальних відділів нефронів коркового шару нирок: нефротелій у стані набухання, некробіозу, некрозу та масивної десквамації з накопиченням в нерівномірно розширених просвітах каналців гомогенних та зернистих еозинофільних некротичних мас, місцями відзначався тубулорексис. В фокусах некрозу спостерігалися масивні відкладання солей кальцію (Рис. 2).



*Рис. 2.* Спостереження нирки щура на 9-у добу моделювання гострої сулемової нефропатії за умов водного режиму пиття: А – некроз і масивна десквамація епітелію проксимальних ниркових каналців, Б – депозити солей кальцію у фокусах некрозів каналцевих структур. Гематоксилін і еозин. Об.40<sup>x</sup>. Ок. 10<sup>x</sup>.

На фоні загальної ішемізації коркового шару нирок виявлено колапс переважної більшості клубочків, тромбоз капілярних петель близько 30% гломерул, розширення боуменових просторів, подекуди з наявністю білкових депозитів та фібрину (Рис. 3 А).

Компонент гострого ішемічного пошкодження нирок у морфогенезі сулемової нефропатії в зовнішньому шарі мозкової речовини засвідчувався множинними фокусами некрозів епітелію каналців нефронів серед ділянок тубулярних структур зі збереженим епітелієм між ними (Рис. 3 Б).

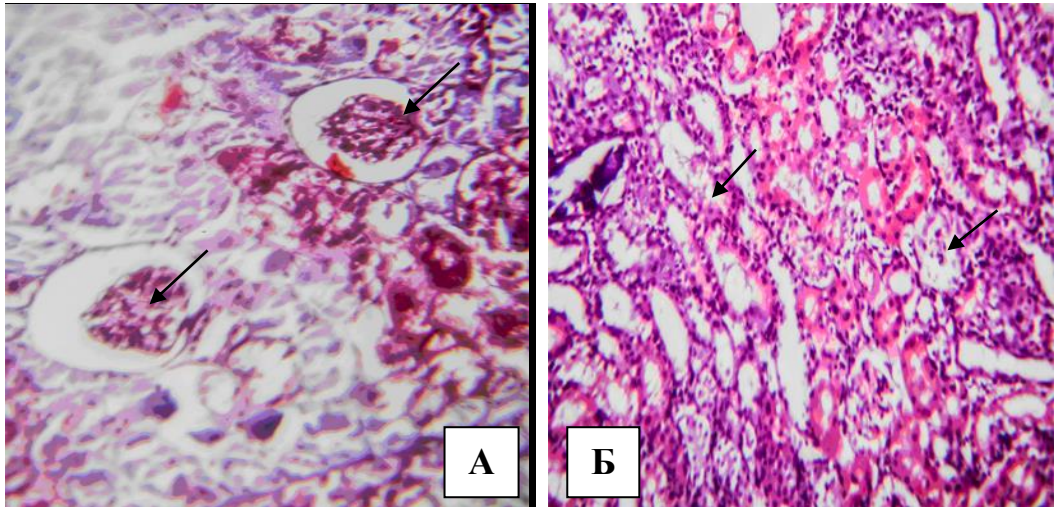


Рис. 3. Спостереження нирки щура на 9-у добу моделювання гострої сулемової нефропатії за умов водного режиму пиття: А – тромбоз, колапс капілярів з розширенням боуменових просторів гломерул коркового шару, Б - фокуси некрозу епітелію каналців мозкової речовини.

Методика за Н.З.Слісценко (А). Гематоксилін і еозин (Б). Об.40<sup>x</sup>. Ок. 10<sup>x</sup>.

У фокусах нефронекрозу інтермедіарної зони часто виявлялися тубулорексис, обтуровані гомогенними еозинофільними масами просвіти дистальних каналців та збірних трубочок з гідропічним набуханням та вакуолізацією епітелію (Рис. 4 А).

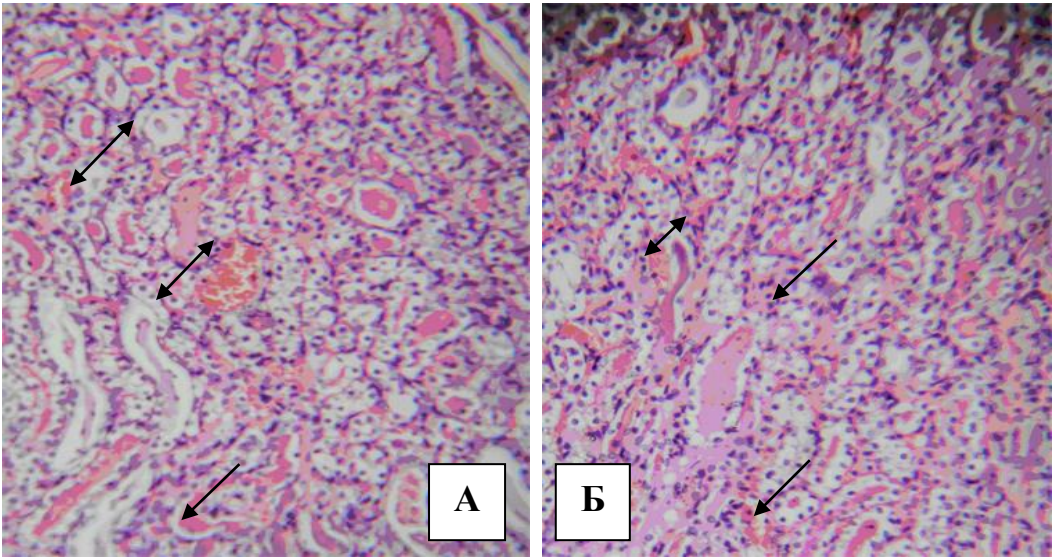
Інтерстиційний компонент мозкової речовини нирок різко набряклий, повнокровний, місцями з вогнищами крововиливів, дифузною поліморфноклітинною запальною інфільтрацією та вогнищами перитубулярного накопичення лейкоцитів (Рис. 4 Б).

Переважно ішемічне пошкодження дистальних відділів нефронів можна розцінити як наслідок вазоконстрикції через реалізацію тубулогломерулярного зворотного зв'язку.

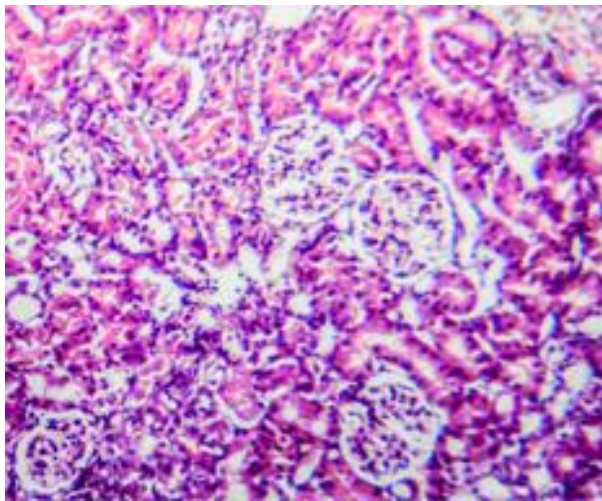
Патоморфологічна картина гострого пошкодження сулемою нирок щурів за умов сольового режиму пиття мала ознаки переважно гострого токсичного ураження тубулярного компоненту коркового шару та дифузного інтерстиційного запалення нирок.

В гломерулах виявлено незначне збільшення об'єму за рахунок мезангіальної гіперцелюлярності, помірне повнокров'я капілярних петель, подекуди з відкладанням білкових седиментів у боуменових просторах.

Відмічено повнокров'я артеріальних і венозних судин коркового шару та мозкової речовини нирок, набряк інтерстицію з дифузною поліморфноклітинною інфільтрацією. Викладені морфологічні особливості характеризували переважно картину гострого тубулоінтерстиційного нефриту (Рис. 5).



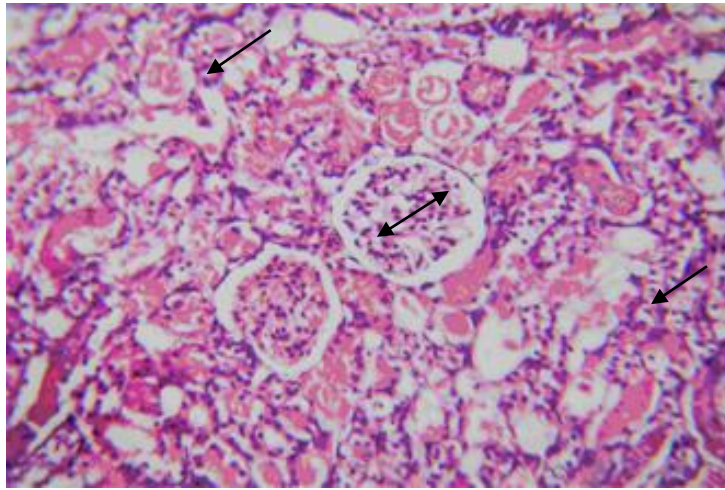
*Рис. 4.* Спостереження нирки щура на 9-у добу моделювання гострої сулемової нефропатії за умов водного режиму пиття: А – дистрофія, некробіоз епітелію та обтурація білковими масами просвітів дистальних тубулярних структур нефронів, Б – повнокров'я, набряк і поліморфноклітинна запальна інфільтрація інтерстицію.  
Гематоксилін і еозин. Об.40<sup>х</sup>. Ок. 10<sup>х</sup>.



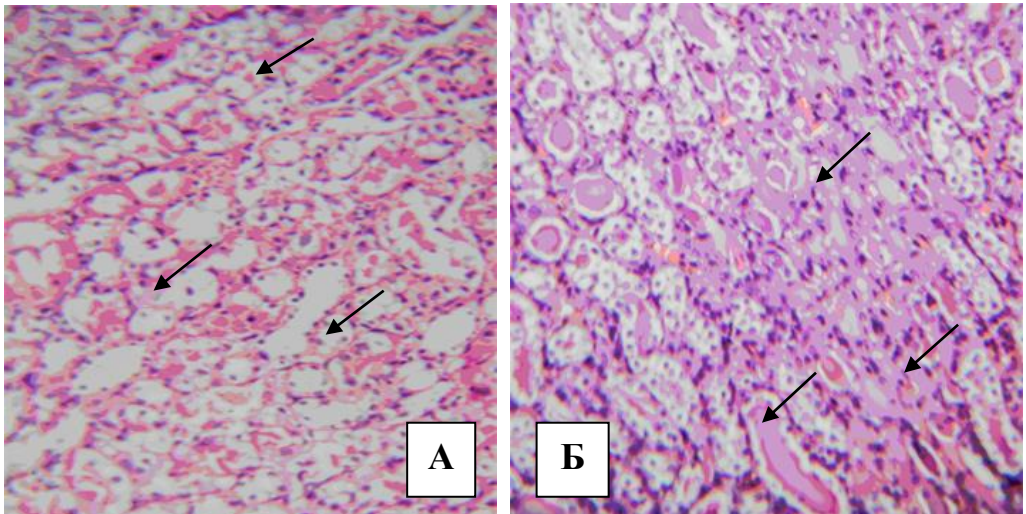
*Рис. 5.* Спостереження нирки щура на 9-у добу моделювання гострої сулемової нефропатії за умов сольового режиму пиття: картина гострого токсичного тубулоінтерстиційного нефриту.  
Гематоксилін і еозин. Об.40<sup>х</sup>. Ок. 10<sup>х</sup>.

У канальцях проксимальних відділів нефронів виявлялися ацидофільні включення, глибокий розпад цитоплазми клітин нефротелію з десквамацією епітеліоцитів у просвіті канальців. Спостерігалися ділянки канальців з обтурацією просвітів гомогенним еозинофільним субстратом на фоні практичного оголення базальних мембран без явного тубулорексису (Рис. 6).

Дистальні канальці і тубулярні структури мозкової речовини нирок мали ознаки набухання і вакуолізації епітеліальної вистилки та відкладання у просвітах білкової зернистості, що можна розцінити як прояв компенсаторної гіперфункції за умов пошкодження проксимальних канальців на фоні сольового навантаження (Рис. 7).



*Рис. 6.* Спостереження нирки щура на 9-у добу моделювання гострої сулемової нефропатії за умов сольового режиму пиття: у проксимальних ниркових каналцях глибокий розпад, десквамація нефротелію та білкові депозити у просвітах.  
Гематоксилін і еозин. Об.40<sup>x</sup>. Ок. 10<sup>x</sup>.



*Рис. 7.* Спостереження нирки щура на 9-у добу моделювання гострої сулемової нефропатії за умов сольового режиму пиття: А – набухання і вакуолізація епітелію дистальних каналцевих структур, Б – перитубулярна поліморфноклітинна запальна інфільтрація мозкової речовини нирок.  
Гематоксилін і еозин. Об.40<sup>x</sup>. Ок. 10<sup>x</sup>.

Морфологічні особливості гострої сулемової нефропатії у щурів на фоні водного режиму пиття на 7-й день після введення клітин фетальної печінки (9-й день експерименту) були представлені картиною інтерстиційного нефриту та ознаками репаративного процесу різного ступеня епітеліальної вистилки збережених тубулярних структур нефронів. Спостерігалися множинні фокуси некрозів проксимальних каналців та дистальних відділів нефронів з відкладанням солей кальцію; помірні повнокров'я та набряк інтерстицію, дифузна лімфомакрофагальна перитубулярна інфільтрація всіх шарів нирки (Рис. 8).

Відмічено ознаки репаративної реакції нефротелію переважно проксимальних каналців у вигляді появи сплюснених та кубічної форми епітеліальних клітин з гіперхромними ядрами (Рис. 9 А).

Виявлено набухання та вакуолізацію епітелію дистальних каналців та збірних

трубочок, у їх просвітах – накопичення гіаліноподібних еозинофільних мас, що може бути розцінено як морфологічний прояв гіперфункції (Рис. 9 Б).

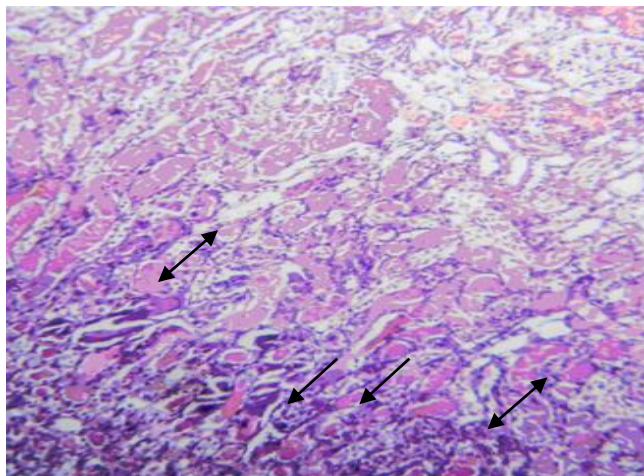


Рис. 8. Спостереження гострої сулемової нефропатії у щурів на фоні водного режиму пиття на 7-й день після введення клітин фетальної печінки: лімфомакрофагальна перитубулярна інфільтрація, вогнища кальцинозу. Гематоксилін і еозин. Об.40<sup>x</sup>. Ок. 10<sup>x</sup>.

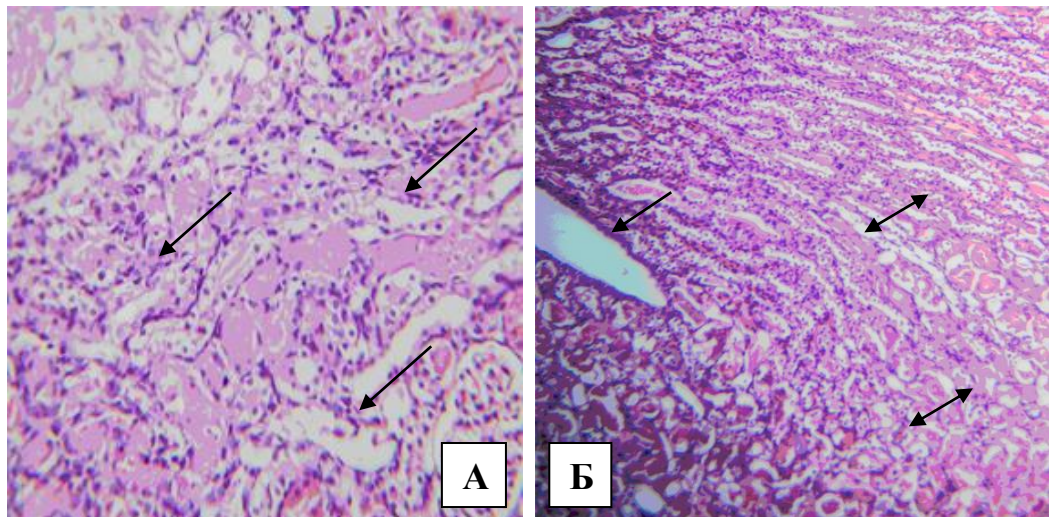
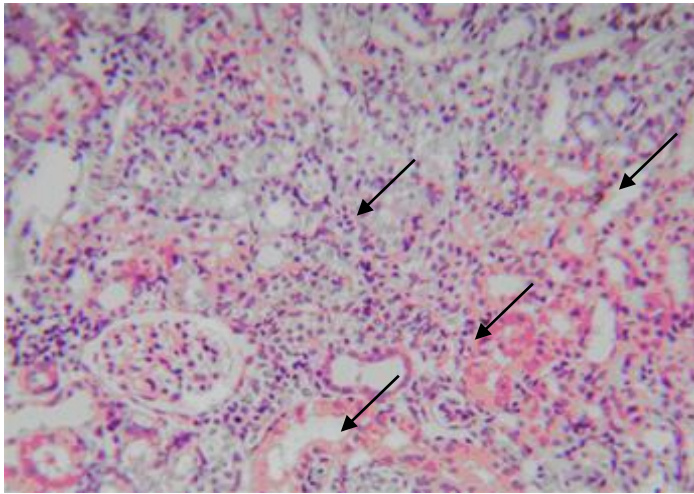


Рис. 9. Спостереження гострої сулемової нефропатії у щурів на фоні водного режиму пиття на 7-й день після введення клітин фетальної печінки: А – репарація нефротелію проксимальних канальців, Б – вакуольна дистрофія епітелію та білкові циліндри в просвітах дистальних канальцевих структур. Гематоксилін і еозин. Об.40<sup>x</sup>. Ок. 10<sup>x</sup>.

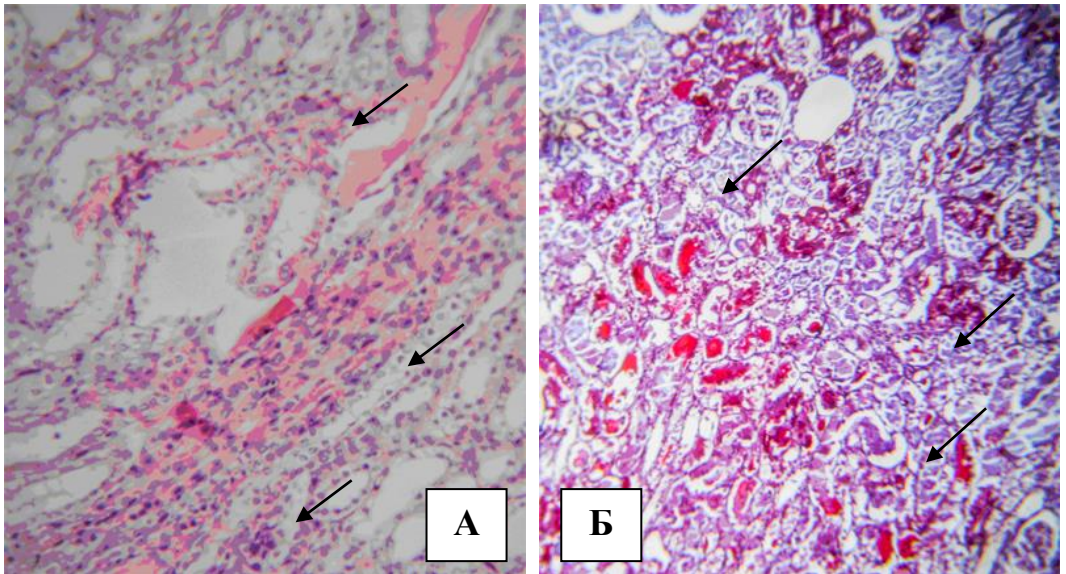
На 7-й день після введення клітин фетальної печінки щурам з гострою сулемовою нефропатією (9-й день експерименту) за умов сольового режиму пиття було виявлено патоморфологічні ознаки згасання напруженості запальної реакції в дистальних відділах нефронів на фоні менш вираженої експресії деструктивних змін канальців та активного репаративного процесу в тубулярних структурах нефронів кіркової та мозкової речовини нирок (Рис. 10).



*Рис. 10.* Спостереження гострої сулемової нефропатії у щурів за умов сольового режиму пиття на 7-й день після введення клітин фетальної печінки: активна репарація епітелію канальцевих структур.  
Гематоксилін і еозин. Об.40<sup>х</sup>. Ок. 10<sup>х</sup>.

В просвітах капілярних петель клубочків виявлялися поодинокі еритроцити, у рівномірно розширених боуменових просторах – подекуди слабо еозинофільні дрібні депозити. В проксимальних канальцях регенераторні зміни проявлялися появою епітеліальних клітин сплющеної, кубічної форми з гіперхромними ядрами та наявністю двоядерних нефроцитів як ознаки мітотичної активності. Відмічено тенденцію до очищення просвітів тубулярних структур всіх відділів нефронів від седиментів на фоні відновлення епітеліальної вистилки.

В корковому та мозковому шарах нирок на фоні незначного повнокров'я крупних вен та набряку інтерстицію спостерігалася дифузна, а місцями перитубулярна, помірна лімфомакрофагальна інфільтрація з ознаками формування ніжного колагену строми (Рис. 11).



*Рис. 11.* Спостереження гострої сулемової нефропатії у щурів за умов сольового режиму пиття на 7-й день після введення клітин фетальної печінки: А – активна репарація нефротелію канальців; Б – сітчастий фіброз інтерстицію. Гематоксилін і еозин (А).  
Методика за Н.З.Слінченко (Б). Об.40<sup>х</sup>. Ок. 10<sup>х</sup>.

## Висновки

1. У морфогенезі гострої сулемової нефропатії у щурів в експерименті за умов водного режиму пиття виявлено гостре пошкодження паренхіми нирок за рахунок токсичного та ішемічного компонентів. Токсичне ураження первинно найбільше проявляється в некротичних змінах епітелію проксимальних каналців; ішемічний фактор, маючи вторинний характер за рахунок інтраренальної вазоконстрикції, морфологічно проявляється ішемією гломерул та некробіозом нефротелію дистальних відділів нефронів.
2. За умов утримання експериментальних тварин на сольовому режимі пиття, гостра сулемова нефропатія патоморфологічно представлена картиною токсичного пошкодження епітелію проксимальних відділів нефронів та гострого тубулоінтерстиційного нефриту. На фоні збереження адекватної внутрішньоорганної гемодинаміки глибокі дистрофічні зміни нефротелію дистальних каналців та збірних трубочок можна розцінювати як морфологічний прояв компенсаторної гіперфункції за умов токсичного некрозу епітелію проксимальних каналців та дифузної запальної реакції.
3. Якість репаративного процесу в нирковій тканині та можливість морфофункційного відновлення різних відділів нефронів визначаються характером, локалізацією та ступенем деструктивних змін тканини нирок, адекватністю гемодинаміки та напруженістю запальної реакції в органі.
4. Морфогенез гострої сулемової нефропатії у щурів на фоні водного режиму пиття після введення клітин фетальної печінки характеризується картиною інтерстиційного нефриту з проявами ознак репаративного процесу різного ступеня епітеліальної вистилки збережених тубулярних структур нефронів.
5. Патоморфологічна картина гострої сулемової нефропатії у щурів за умов сольового режиму пиття на 7-й день після введення клітин фетальної печінки представлена ознаками менш вираженої напруженості запальної реакції з появою в каналцях проявів активного репаративного процесу. Вказані особливості можна розцінити як ефекти неспецифічної паракринної цитокинової стимуляції регенераторної активності нефротелію та регуляції запального процесу в нирках.

## Література:

1. Возіанов О. Ф., Гоженко А. І., Федорук О. С. Гостра ниркова недостатність: Одеса, Одес. мед університет. – 2003. - 375 с.
2. Gozhenko A. I., Dolomatov S. I. et al. Renal function during cadmium intoxication under the conditions of water and salt loading // *Nephrology*. - 2002. - Vol. 6, No. 3. - P. 75-78.
3. Магальяс В. М. Загальні закономірності нефротоксичної дії хлористих сполук талію, кадмію, платини і ртуті. Автореф. дис. канд. мед. наук. - Одеса, 1999. – 16 с.
4. Гоженко А. І. Патогенез токсичних нефропатій // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2006. – № 2 (11).- С. 9-15.
5. Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дисс. доктора мед. наук. – Киев: Наукова думка, 1987. – 35 с.
6. Гоженко А. І., Роговий Ю. Є., Федорук О. С. Приховане ушкодження проксимального відділу нефрону // *Одеський медичний журнал*. – 2001. – № 5. – С. 16-19.
7. Gozhenko A. I., Fedoruk A. S. Influence of productol on the development and course of experimental acute renal failure // *Nephrology*. - 2000. - Vol. 4, N 1. - P. 67-71
8. Гоженко А. І., Федорук О. С., Погоріла І. В. Вплив аргініну на функціональний стан нирок щурів при сулемовій нефропатії // *Фізіологічний журнал*. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 26-30.
9. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок. Автореф. дис. доктора мед. наук, Одеса, 1996. – 34 с.
10. Nykytenko O. P., Sirman V. M., Kuznetsova K. S., Badiuk N. S., Anchev A. S., Gozhenko A. I. Peculiarities of sodium homeostasis regulation during water-salt loading in patients with type I diabetes mellitus with stage i chronic kidney disease / *PharmacologyOnLine; Archives* - 2021 - vol. 2 – 827-831.

- 11 Кухарчук О. Л., Радченко В. В., Сірман В. М. Ембріональні плорінотентні клітини, молекули МНС, апоптоз та імунна толерантність //Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 221-223.
- 12 Сірман В. М., Кухарчук О. Л. Вплив алотрансплантації ембріональних плорінотельних клітин на інтенсивність фібрінозу в суглобах щурів з ад'ювантним артритом Пірсона // Медицина сьогодні і завтра. – 2004. – № 1. – С. 72-78.
- 13 Duzhar V. M., Radchenko V. V., Gozhenko A. I., Badiuk N. S. Duchenne muscular dystrophy: treatment with fetal progenitor cell transplant / PharmacologyOnline; Archives - 2021 - vol. 3 –1225-1230.
- 14 Takashi Yokoo, Tetsuya Kawamura, Eiji Kobayashi Stem cells for kidney repair: useful tool for acute renal failure? / Kidney International/ Volume 74, Issue 7, 1 October 2008, Pages 847-849.
- 15 Dongwei Liu, Fei Cheng, Shaokang Pan and Zhangsuo Liu Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases. *Stem Cell Research & Therapy* volume 11, Article number: 249 (2020).
- 16 Ciro Tetta, Maria Chiara Deregibus, Giovanni Camussi. Stem cells and stem cell-derived extracellular vesicles in acute and chronic kidney diseases: mechanisms of repair // Annals of Translational Medicine. Vol 8. No 8 (April 30. 2020).
- 17 Kim YK, Nam SA, Yang CW. Applications of kidney organoids derived from human pluripotent stem cells. *Korean J Intern Med.* 2018;33:649-59.
- 18 M. D. Plotkin, M. S. Golikovsky. Mesenchymal cells from adult kidney support angiogenesis and differentiate into multiple interstitial cell types including erythropoietin-producing fibroblasts // *Am J Physiol Renal Physiol*, 291 (2006), pp. F902-F912.
- References:**
1. Vozyanov O. F., Gozhenko A. I., Fedoruk O. S. Acute renal failure: Odessa Medical University, 2003. - 375 p.
  2. Gozhenko A. I., Dolomatov S. I. et al. Renal function during cadmium intoxication in conditions of water and salt loading // *Nephrology.* - 2002. - Vol. 6, No. 3. - P. 75-78.
  3. Magalyas V. M. General patterns of nephrotoxic action of chloride compounds of thallium, cadmium, platinum and mercury: Synopsis thesis Ph.D. (medicine). - Odessa, 1999. – 16 p.
  4. Gozhenko A. I. Pathogenesis of toxic nephropathies // *Urgent problems of transport medicine.* - 2006. - No. 2 (11). - P. 9-15.
  5. Gozhenko A. I. Energy maintenance of the main renal functions and processes in normal conditions and in case of kidney damage: Autoref. diss. doctor of medicine of science - Kyiv: Naukova dumka, 1987. - 35 p.
  6. Gozhenko A. I., Rogovy Yu. E., Fedoruk O. S. Hidden injury of the proximal part of the nephron // *Odesa Medical Journal.* - 2001. - No. 5. - P. 16-19.
  7. Gozhenko A. I., Fedoruk A. S. Influence of preductol on the development and course of experimental acute renal failure // *Nephrology.* - 2000. - Vol. 4, N 1. - P. 67-71
  8. Gozhenko A. I., Fedoruk O. S., Pohorila I. V. The effect of arginine on the functional state of rats' kidneys with sulem nephropathy // *Physiological journal.* - 2002. - Vol. 48, No. 6. - P. 26-30.
  9. Kukharchuk O. L. Pathogenetic role and methods of correction of integrative disorders of hormone-messenger systems of regulation of sodium homeostasis in kidney pathology. Autoref. thesis doctor of medicine Nauk, Odesa, 1996. – 34 p.
  10. Nykytenko O. P., Sirman V. M., Kuznetsova K. S., Badiuk N. S., Anchev A. S., Gozhenko A. I. Peculiarities of sodium homeostasis regulation during water-salt loading in patients with type I diabetes mellitus with stage I chronic kidney disease / *PharmacologyOnline; Archives* - 2021 - vol. 2 – 827-831.
  11. Kukharchuk O. L., Radchenko V. V., Sirman V. M. Embryonic plorinotent cells, MHC molecules, apoptosis and immune tolerance // *Transplantology.* - 2003. - Vol. 4, No. 1. - P. 221-223.
  12. Sirman V. M., Kukharchuk O. L. The effect of allotransplantation of embryonic plurothelial cells on the intensity of fibrinosis in the joints of rats with Pearson's adjuvant arthritis

// Medicine today and tomorrow. - 2004. - No. 1. - P. 72-78.

13. Duzhar V. M., Radchenko V. V., Gozhenko A. I., Badiuk N. S. Duchenne muscular dystrophy: treatment with fetal progenitor cell transplant / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol. 3 –1225-1230.

14. Takashi Yokoo, Tetsuya Kawamura, Eiji Kobayashi Stem cells for kidney repair: useful tool for acute renal failure? / Kidney International/ Volume 74, Issue 7, 1 October 2008, Pages 847-849.

15. Dongwei Liu, Fei Cheng, Shaokang Pan and Zhangsuo Liu Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases. *Stem Cell Research & Therapy* volume 11, Article number: 249 (2020).

16. Ciro Tetta, Maria Chiara Deregibus, Giovanni Camussi. Stem cells and stem cell-derived extracellular vesicles in acute and chronic kidney diseases: mechanisms of repair // *Annals of Translational Medicine*. Vol 8. No 8 (April 30. 2020).

17. Kim YK, Nam SA, Yang CW. Applications of kidney organoids derived from human pluripotent stem cells. *Korean J Intern Med*. 2018;33:649-59.

18. M. D. Plotkin, M. S. Golikovsky. Mesenchymal cells from adult kidney support angiogenesis and differentiate into multiple interstitial cell types including erythropoietin-producing fibroblasts // *Am J Physiol Renal Physiol*, 291 (2006), pp. F902-F912.

**Внесок авторів/Authors' contribution:**

Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи.

**Фінансування /Funding:**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

**Заява про доступність даних / Data Availability Statement:**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

**Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement**

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики МСУ (протокол № 4 від 16. 05. 2023 р.). Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувались рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001). Keeping, processing and manipulation over animals was carried out in accordance with the "General Ethical Principles of Animal Experiments" adopted by the Fifth National Congress on Bioethics (Kyiv, 2013), while being guided by the recommendations of the European Convention on the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1985), methodical recommendations of the State Center of the Ministry of Health of Ukraine "Preclinical research of drugs" (2001).

**Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest:**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 06.09.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. І. Тірон, Л. Р. Вастьянова, О. О. Левіна, П. М. Ніц

## МОРФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПАРЕНХІМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У СТАДІЇ ГОСТРОЇ ОПІКОВОЇ ТОКСЕМІЇ ПРИ ОПІКУ ШКІРИ

Одеський національний медичний університет, [chekina.o@ukr.net](mailto:chekina.o@ukr.net)

### Authors information

Тірон О. І. <https://orcid.org/0000-0003-4444-5442>

**Summary.** Tiron O. I., Vastyanova L. R., Levina O. O., Nits P. M. **MORPHOLOGICAL DISORDERS OF THYROID GLAND PARENCHYMA IN THE STAGE OF ACUTE TOXEMIA AFTER SKIN BURN.** - *Odessa National Medical University; e-mail:rvastyanov@gmail.com.* Skin thermal damage and its systemic manifestation - burn disease remains the focus of modern medical research. Thermal injuries are one of the most urgent medical and social problems of modern medicine throughout the world including Ukraine. The inefficacy of the used treatment methods is not least due to this injury complex pathogenesis. Thermal trauma causes severe structural and metabolic disorders of all organs and systems of the affected organism. Many researchers consider systemic endocrine organs damage to be one of the key factors in burn disease pathogenesis. Attention is drawn to the insufficient level of data concerning the thyroid gland functioning against the background of skin burning, which is quite actively involved in the burn disease pathogenesis, and whose condition significantly affects other organs and systems. The purpose of the work is to study the histological changes within the thyroid gland of experimental animals in the stage of acute burn toxemia which corresponds to 3-7 days after a skin burn. Micro- and sub-microscopic studies of thyroid gland cellular elements in the stage of acute burn toxemia revealed an expressed changes which have mainly destructive and irreversible character. Physiological solution administration and attempts to restore the circulating blood volume proved the failure thyroid burning pharmacocorrection. The results of micro- and ultra-microscopic studies of the thyroid gland of animals in these conditions using NaCl established the processes of thyrocytes structure, hemocapillaries wall and stromal connective tissue remodeling with manifestations of their destruction and alteration, which indicates the deterioration of organ functioning. The authors consider it reasonable in further research to find out the urgent aspect of adaptive intrathyroidal processes recovery and to determine the features of the development and testing the efficacy of studied pathological condition scheme of pharmacological correction with a clear thyroid gland thermal burn pathogenetic mechanisms understanding.

**Key words:** thyroid gland, burn injury, morphological disorders, ultramicroscopic changes, stage of acute burn toxemia, pathogenetic mechanisms

**Реферат.** Тірон. О. І., Вастьянова Л. Р., Левіна О. О., Ніц П. М. **МОРФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПАРЕНХІМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У СТАДІЇ ГОСТРОЇ ОПІКОВОЇ ТОКСЕМІЇ ПРИ ОПІКУ ШКІРИ.** Термічне ушкодження шкіри і його системний прояв – опікова хвороба залишається у фокусі уваги сучасних медичних досліджень. Термічні ураження є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасної медицини у світі, в тому числі, в Україні. Неефективність запропонованих методів лікування не в останню чергу зумовлена складним патогенезом даного ушкодження. Термічна травма спричиняє важкі структурні та обмінні порушення всіх органів та систем ураженого організму. Одним із ключових факторів патогенезу опікової хвороби багато дослідників розглядають системне ушкодження органів ендокринної системи.

Привертає увагу недостатній рівень даних щодо функціонування щитоподібної залози на тлі термічного опіку шкіри, яка досить активно задіяна в патогенезі опікової хвороби, і стан якої суттєво впливає на інші органи та системи. Метою роботи є дослідження гістологічних змін тканини щитоподібної залози експериментальних тварин у стадії гострої опікової токсемії, який відповідає 3-7 добам після опіку шкіри. Проведені мікро- та субмікроскопічні дослідження клітинних елементів щитоподібної залози в стадії гострої опікової токсемії висвітлюють виражені зміни, які мають переважно деструктивний та незворотний характер. Введення фізіологічного розчину та намагання відновлення об'єму циркулюючої крові засвідчило неспроможність фармакокорекції опіку щитоподібної залози. Результати проведених мікро- та ультрамікроскопічних досліджень щитоподібної залози тварин за вказаних умов на тлі введення NaCl встановили процеси ремоделювання структури тироцитів, стінки гемокапілярів та стромальної сполучної тканини з проявами їх деструкції та альтерації, що свідчить про погіршення функціонування органу. Автори вважають доцільним в подальших дослідженнях з'ясувати терміновий аспект відновлення адаптаційних внутрішньотиреоїдних процесів та визначити особливості розробки та тестування ефективності схеми фармакологічної корекції досліджуваного патологічного стану з чітким розумінням патогенетичних механізмів термічного опіку залози.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, опікова травма, морфологічні порушення, ультрамікроскопічні зміни, стадія гострої опікової токсемії, патогенетичні механізми

## Вступ

Термічне ушкодження шкіри і його системний прояв – опікова хвороба (ОХ) залишається у фокусі уваги сучасних медичних досліджень, присвячених як вивченню патогенезу даного патологічного стану так і розробці нових методів терапії. Актуальність проблеми терапії термічного опіку шкіри та ОХ зумовлена зростанням числа опікових ушкоджень в сучасному суспільстві, недостатньою ефективністю існуючих методів терапії, високою частотою розвитку ускладнень системного характеру [1].

Термічні ураження є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасної медицини у світі, в тому числі, в Україні [2-4]. Актуальність проблеми опікової травми визначається частим ураженням дорослих і дітей, складністю та тривалістю лікування, довготривалою втратою працездатності та порівняно високою летальністю. В нашій країні від опіків щорічно страждає більше 45 тис. людей, вони займають третє місце в структурі смертності, внаслідок усіх отриманих травм, поступаючись за частотою лише транспортному травматизму [2, 5]. 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 [2, 6].

Неефективність запропонованих методів лікування не в останню чергу зумовлена складним патогенезом даного ушкодження, чисельними чинниками, що відповідають за каскад патологічних процесів при термічному опіці [7], які суттєво ускладнюють функціонування організму і потенційно можуть призвести до смерті пацієнта. Важливо зазначити що загальноприйнятий науковий підхід розглядати патологічний процес, який розвивається внаслідок термічного опіку шкіри як системний процес – «опікову хворобу» (ОХ), що вказує на комплексність патологічного стану [4].

Термічна травма спричиняє важкі структурні та обмінні порушення не тільки самої шкіри, але і всіх органів та систем ураженого організму, а особливо критичним є на сьогодні недооцінка системного впливу хвороби на різні системи організму, які призводять в подальшому, до суттєвих розладів гемодинаміки, функції ЦНС, серця, нирок, шлунково-кишкового тракту, ендокринних залоз та інших органів і систем [8-11].

Одним із ключових факторів патогенезу ОХ багато дослідників розглядають системне ушкодження органів ендокринної системи, яке проявляється як функціонально так і на клітинному та субклітинному рівні [9, 12, 13]. Привертає увагу недостатній рівень даних щодо функціонування щитоподібної залози на тлі термічного опіку шкіри, яка досить активно задіяна в патогенезі ОХ, і стан якої суттєво впливає на інші органи та системи.

Раніше нами було встановлено превалювання дистрофічних, некротичних і деструктивних внутрішньотиреоїдних процесів в динаміці опікової хвороби у стадію опікового шоку, який триває протягом 3 діб [14]. Ми керуємося таким посилом, що вкрай важливо знати всю динаміку внутрішньотиреоїдних морфологічних порушень протягом усього періоду опікової хвороби, оскільки в цьому випадку є всі шанси успішно розробити ефективну патогенетично обумовлену фармакологічну корекцію тиреоїдної дисфункції.

**Мета роботи** - дослідження гістологічних змін тканини щитоподібної залози експериментальних тварин у стадії гострої опікової токсемії, який відповідає 3-7 добам після опіку шкіри.

### **Матеріал та методи**

Експериментальні дослідження проводили на 12 білих щурах вагою 180-220 г, які утримувалися за умов 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), методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами та умовами, затвердженими Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №17-С від 12.11.2021 р.).

Термічні опіки шкіри 2-3 ступеня моделювали шляхом притискання протягом 10 с до завчасно депільованих бокових поверхонь тіла щурів чотирьох мідних пластин (по дві пластинки з кожного боку, площа поверхні кожної становила 13,86 см<sup>2</sup>), які попередньо протягом 6 хв містили в воді з температурою 100°C [15].

Забір матеріалу для гістологічних досліджень через 3 та 7 діб після нанесення термічного опіку на шкіри тварин проводили згідно загальноприйнятих методик [16]. 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 гематоксилином-еозином. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа MIKROmed SEO SCAN 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 [16].

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 ім. М.І. Пирогова (від 01.01.2018 р.), а також кафедрою гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (від 01.01.2019 р.).

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Через три доби після експериментальної термічної травми шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl у щитоподібній залозі експериментальних тварин на мікроскопічному рівні виявлені зміни у гемодинаміці, структурі стромального компоненту та деструктивні процеси у морфо-функціональній одиниці органу – фолікулі.

Капсула та строма щитоподібної залози у цей термін експерименту характеризувались набряком колагенових волокон та вогнищевою лейкоцитарною інфільтрацією з переважанням сегментноядерних нейтрофілів.

Через 3 доби після опіку шкіри на фоні введення 0,9 % розчину NaCl більшість фолікулів у складі часточок були перерозтягненими щільним гомогенним колоїдом та вистелені плоскими тироцитами, що може свідчити про зменшення кількості тиреоїдних гормонів, що секретуються у кровоносне русло. Значна частина фолікулярних клітин мали кубічну форму, оксифільну цитоплазму та округле ядро з щільним базофільним гетерохроматином (Рис. 1, А).

Зустрічаються і локально набряклі тироцити з просвітленими ділянками цитоплазми, що добре помітно у напівтонких зрізах, забарвлених метиленовим синім (Рис. 1, Б).

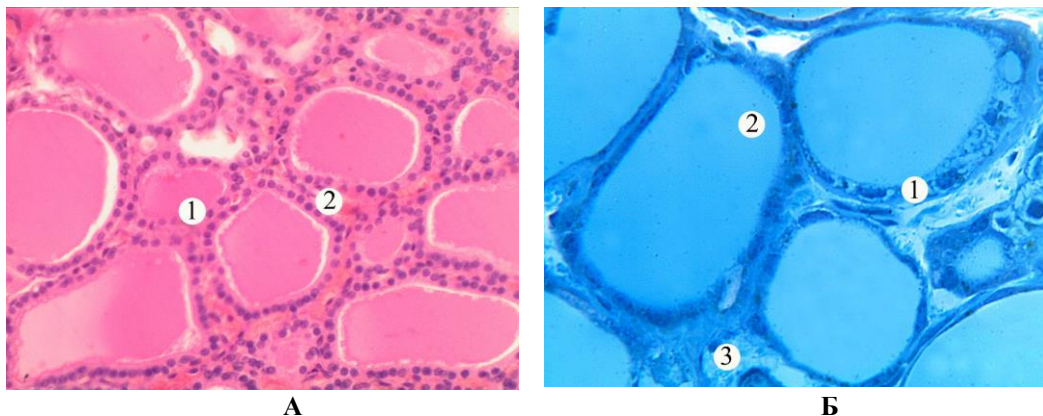


Рис. 1. Мікроскопічні зміни щитовидної залози через 3 доби після експериментальної опікової травми. Збільшення x400.

Фрагмент А, забарвлення гематоксилином і еозином: 1 – медія артерії; 2 – периваскулярний набряк.

Фрагмент Б, забарвлення метиленовим синім: 1 – тироцити з просвітленими ділянками цитоплазми та 2 – колоїд фолікулів, 3 – сполучна інтерстиційна тканина.

Електронно-ікроскопічні дослідження на 3 добу після опіку шкіри на фоні введення 0,9% розчину NaCl підтверджують деструктивні зміни встановлені нами при аналізі гістологічних препаратів щитоподібної залози піддослідних тварин.

Проведені мікроскопічні дослідження встановили, що через 7 діб після експериментальної термічної травми у щитоподібній залозі відзначаються зміни різного ступеня фолікулів, тиреоїдного епітелію, судин та строми переважно деструктивного характеру. В часточках органу фолікули мають різні розміри, частина з них деформовані. В центральних ділянках часточки наявні невеликі фолікули, які містять небагато колоїду, він нещільний, дрібнодисперсний, слабо оксифільний, наявні великі вакуолі резорбції. Тиреотропний епітелій таких фолікулів висопризматичний, або кубічний для клітин характерний інтерцелюлярний набряк, гіпохромні ядра, нечіткі межі клітин (Рис. 2, А).

Також переважно в центральних ділянках часточки виявляються інтерфолікулярні острівці. Стромальна, міжфолікулярна сполучна тканина набрякла, на деяких ділянках наявні лейкоцитарні інфільтрати, переважно в периваскулярних ділянках. В периферичних ділянках часточки визначаються великі, зміненої форми фолікули із ущільненим, або просвітленим колоїдом, практично не виявлялися вакуолі резорбції. Тироцити таких фолікулів плоскої форми, спостерігалися десквамовані клітини в просвіті фолікулів (Рис. 2, Б).

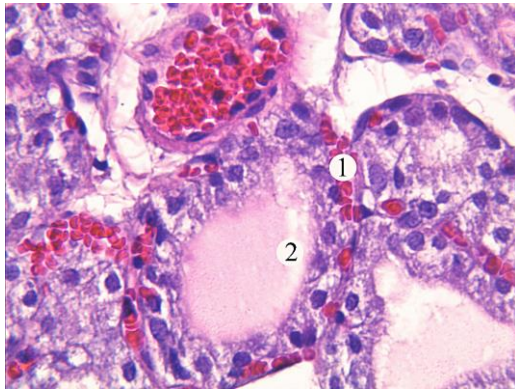
Судини органу як артерії так і вени були кровонаповненими, мали набряк стінку. В артеріях медія була потовщена, гладкі м'яцоти мали інтерцелюлярний набряк, інтенсивно базофільні ядра. Ендотелій інтими також деструктивно змінений, з випуклими ядрами в просвіт судини, виявлялося крайове стояння лейкоцитів біля ендотелію. Адвентиція набрякла, інфільтрована лімфоцитами. Для вен характерне значне повнокрів'я, набряк стінки та локальне її витончення (Рис. 3, В). Також наявні судини, які мали звужені, спавші просвіти, деформовану, на деяких ділянках стоншену або потовщену стінку.

Порушення гемодинаміки органу також проявляється змінами судин гемомікроциркуляторного руслу, більшість венул були повнокровними, артеріоли мали потовщену, набряк стінку, із периваскулярними лейкоцитарними інфільтратами.

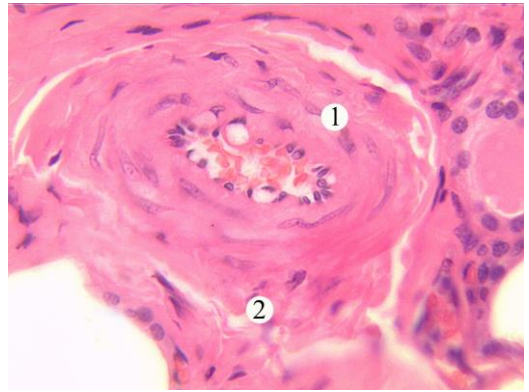
Субмікроскопічно встановлено, що через 7 діб після експериментальної термічної травми на тлі введення NaCl спостерігається порушення ультраструктури стінки гемокапілярів та тироцитів стінки фолікулів.

У великих фолікулах тироцити мали сплюснену форму, містили видовжені ядра що характеризувалися нечіткою, іноді гомогенною каріолемою із численними інвагінаціями. Виявлялося розширення перинуклеарного простору на окремих ділянках, Каріоплазма містила невеликі локуси еухроматину та великі, маргінально розміщені грудки

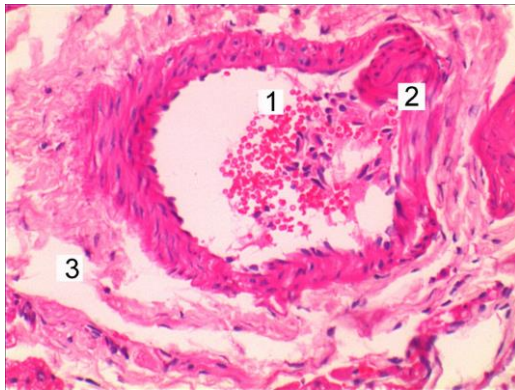
герохроматину, невеликі, ущільнені ядерця.



**A**



**Б**



**В**

Рис. 2. Мікроскопічні зміни щитовидної залози (фрагменти А і Б) та її судин (фрагмент В) через 7 діб після експериментальної опікової травми. Забарвлення гематоксиліном і еозиноом. Збільшення x200.

Фрагмент А: 1 - деформовані фолікули, 2 - колоїд із вакуолями резорбції, 3- артеріола.

Фрагмент Б: 1 - об'ємні фолікули, 2 - просвітлений колоїд, 3 - десквамовані тироцити в просвіті фолікулів, 4 - артерія, 5 - набрякла інтерстиційна сполучна тканина.

Фрагмент В: 1 - просвіт артерії, 2 - деформація стінки, 3 - набряк адвентиції.

Спостерігається набряк цитоплазми, у результаті вона стає електроннопрозорою із деструктивно зміненими органелами. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки значно потовщені або витончені. Мітохондрій небагато, вони мають змінену форму, вакуолізовані із світлим мітохондріальним матриксом, редукованими кристами. У цитоплазмі виявлялося небагато вільних рибосом та полісом.

В апікальному полюсі типіцитів визначаються нечисельні везикули, пухирці та осміофільні лізосоми. Плазмолема клітин формує поодинокі невисокі, мікрворсинки (Рис. 3, А).

Субмікроскопічно встановлено гетерогенні зміни структурних компонентів кровоносних капілярів щитоподібної залози через 7 діб після змодельованої термічної травми на тлі введення NaCl. Просвіти багатьох із них розширені, спостерігалось значне кровонаповнення із формуванням стазів та складів еритроцитів, відзначався набряк стінки.

Ядра ендотеліоцитів деформовані, їх форма видовжена, еліпсоїдна, каріоплазма містила переважно еухроматин та грудки осміофільного гетерохроматину по периферії. Локально виявлялися інвагінації каріолеми, її зовнішня та внутрішня мембрани нечіткі, розмиті. Спостерігався локально розширений перинуклеарний простір.

У цитоплазмі ендотеліоцитів наявні слабо розвинені органели, які характеризувалися ознаками деструкції. Канальці ендоплазматичної сітки значно розширені, потовщені з

формуванням великих вакуоль та порожнин. Мітохондрії мали змінену форму, їх зовнішня та внутрішня мембрани чітко контуровані, просвітлений мітохондріальний матрикс заповнює проміжки між частково фрагментованими кристами. Спостерігалось збереження міжклітинних контактів.

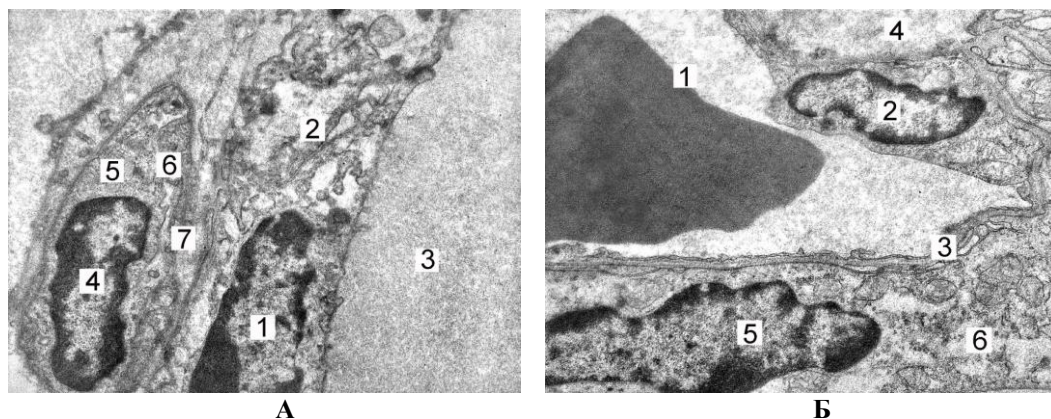


Рис. 3. Субмікроскопічні зміни щитоподібної залози через 7 діб після експериментальної опікової травми. Електроннограма. Збільшення x10000.

Фрагмент А: 1 – ядро, 2 - цитоплазма тироцита, 3 - колоїд, 4 - ядро, 5 - цитоплазма ендотеліоцита, 6 - вузький просвіт капіляра, 7 - базальна мембрана.

Фрагмент Б: 1 - просвіт капіляра із еритроцитом, 2 - ядро ендотеліоцита, 3 - базальна мембрана, 4 - інтерстиційна сполучна тканина, 5 – ядро, 6 - цитоплазма тироцита.

Базальна мембрана була незначно потовщена або витончена, нечітко контурована (Рис. 3, Б). Перицити характеризуються зміненою формою ядер із просвітленими ділянками цитоплазми, пошкодженими мембранними органелами.

Отже проведені мікро- та субмікроскопічні дослідження щитоподібної залози дослідних тварин на стадії гострої опікової токсемії дозволили встановити низку патоморфологічних та ультрамікроскопічних змін, вираженість яких доводить наявність суттєвих дистрофічних та некротичних змін в паренхімі та судинному оточенні залози. Виявлені нами патоморфологічні ознаки опікового ураження щитоподібної залози на 3-й добі патологічного процесу свідчать на користь ймовірного порушення секреторного циклу фолікулярних клітин, що і відбувається за клінічних умов у опечених пацієнтів.

Через 7 діб після змодельованої опікової травми встановлено ремоделювання структури тироцитів, стінки гемокапілярів, стромальної сполучної тканини з проявами їх деструкції та альтерації, що свідчить про прогресивне погіршення функціонування органу.

Загалом отримані в період гострої опікової токсемії патоморфологічні дані дозволили виявити виражені зміни переважно деструктивного та незворотного характеру. Фолікули різного розміру з внутрішньоклітинним набряком, наявність набряклих тироцитів зі зміненою формою, оксифільною цитоплазмою та деструктивно зміненими внутрішньоклітинними органелами, патологічні зміни оточуючої сполучної тканини та порушення кровопостачання – навіть такого узагальненого переліку встановлених патоморфологічних корелятивів післяопікового процесу достатньо для розуміння незворотності виявлених гістологічних змін.

Цікаво, що всі мікро- та ультрамікроскопічні зміни в цей терміновий інтервал післяопікового періоду сформовані при корегуючому введенні фізіологічного розчину. Це свідчить про неспроможність фармакокорекції опіку щитоподібної залози введенням фізіологічного розчину та, відповідно, відновленням об'єму циркулюючої крові, оскільки такий лікувальний принцип базується на розумінні патогенетичних механізмів досліджуваної патології [9, 11].

Ми можемо простежити прогресивний розвиток деструктивних незворотних патоморфологічних змін протягом перших 7 діб досліджуваного патологічного процесу, що свідчить про практичну повну дезадаптацію організму, його патологічну дезінтеграцію,

превалювання альтеруючого компонента довготривалої патологічної реакції з низькою ефективністю та/або відсутністю ефективності від застосованого лікування. Звичайно, що ми звернулися до літературних джерел, що виявилось дарма, оскільки сучасні наукові клінічні обстеження та/або експериментальні дослідження з обраного нами напрямку відсутні. За даними одного з найбільш потужних пошукових сервісів Національної бібліотеки медицини Національного Центру Біотехнологічної Інформації США по ключовим словам «функціонування щитоподібної залози» та «термічна травма» (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Thyroid+function+AND+thermal+trauma>) ми знайшли лише поодинокі роботи 50-х-80-х років минулого століття [17-19], в яких досліджували зміни гормональної активності залози у відповідь на її термічне ураження. Певним чином результати, які були викладені у наукових працях [20, 21], узгоджуються з тими, які були отримані нами і свідчили про пригнічення гормональної активності щитоподібної залози протягом 14 діб післяопікового періоду та формування гіпотиреозу [22]. На жаль, недостатню увагу було приділено дослідженню гістологічних внутрішньотиреоїдних змін та порушень в оточуючих структурах, що надало би чіткого розуміння про наявні мікро- та ультрамікроскопічні зміни в щитоподібній залозі при опіках організму та патофізіологічні механізми ураження цієї залози внутрішньої секреції, що, наш погляд, безумовно сприяє розвитку патологічної дезінтеграції органів та систем за означених модельних умов [23].

Резюмуючи, відзначимо, що на 7 добу за умов експериментального опіку організму, що за фундаментальним уявленням є маніфестацією стадії гострої опікової токсемії, у тканині щитоподібної залози превалюють патоморфологічні ознаки деструкції, скоріше за все, внаслідок нанесеного надмірного за інтенсивністю термічного впливу та прискореного метаболізму, який виснажує залишки енергетичного балансу в організмі. Результати проведених мікро- та ультрамікроскопічних досліджень щитоподібної залози тварин за вказаних умов на тлі введення NaCl встановили процеси ремоделювання структури тироцитів, стінки гемокапілярів та стромальної сполучної тканини з проявами їх деструкції та альтерації, що свідчить про погіршення функціонування органу.

#### **Висновки:**

1. Гістологічні зміни в паренхімі щитоподібної залози в стадії гострої опікової токсемії висвітлили виражені зміни, які мають переважно деструктивний та незворотний характер.
2. Введення фізіологічного розчину та намагання відновлення об'єму циркулюючої крові засвідчило неспроможність фармакокорекції опіку щитоподібної залози.
3. Результати проведених мікро- та ультрамікроскопічних досліджень щитоподібної залози тварин за вказаних умов на тлі введення NaCl встановили процеси ремоделювання структури тироцитів, стінки гемокапілярів та стромальної сполучної тканини з проявами їх деструкції та альтерації, що свідчить про погіршення функціонування органу.
4. В якості перспектив подальших досліджень нами встановлено подальше патоморфологічне дослідження паренхіми щитоподібної залози та її оточуючої тканини з намаганнями з'ясувати терміновий аспект відновлення адаптаційних внутрішньотиреоїдних процесів, а також обов'язкове намагання розробки та тестування ефективності схеми фармакологічної корекції досліджуваного патологічного стану з чітким розумінням патогенетичних механізмів термічного опіку залози з перспективою активації санагенетичних систем організму.

#### **References/Література:**

1. Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S. et al. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Crit Care*. 2015; 19: 243. doi: 10.1186/s13054-015-0961-2
1. Воєнно-польова хірургія. Київ: ФЕНІКС. 2018: 544. [*Military field surgery*. Київ: PHOENIX. 2018: 544].
2. Салютін Р.В., Каштальян М.А., Лурін І.А., Хоменко І.П., Негодуйко В.В., Михайлузов Р.М. та ін. Атлас бойової хірургічної травми (досвід антитерористичної

- операції/операції об'єднаних сил). Харків: Колегіум. 2021: 385. [*Salyutin RV, Kashtalyan MA, Lurin IA, Khomenko IP, Negodyko VV, Mykhailosov RM. et al. Atlas of combat surgical trauma (counterterrorism/joint force operation experience). Kharkiv: Collegium. 2021: 385*].
3. Фісталь Е.Я., Козинець Г.П., Носенко В.М., Фісталь Н.Н., Самойленко Г.Е., Солошенко В.В. Комбустиология. Донецк. 2005: 272. . [*Fistal EYa, Kozynets GP, Nosenko VM, Fistal NN, Samoilenko GE, Soloshenko VV. Combustiology. Donetsk. 2005: 272*]
  4. Чернякова Г.М., Мінухін В.В., Воронін Є.П. Сучасний погляд на місцеве лікування опіків з інфекційною складовою. Вісн. проблем біології і медицини. 2016; 133(4): 68-72. [*Chernyakova GM, Minukhin VV, Voronin EP. A modern view of the local treatment of burns with an infectious component. Visn. problems of biology and medicine. 2016; 133(4): 68-72*].
  5. Козинець Г.П., Комаров М.П., Воронін А.В. Нова концепція розвитку комбустиологічної служби в Україні. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2014; 15(1): 6-8. [*Kozynets GP, Komarov MP, Voronin AV. A new concept of the development of the combustiological service in Ukraine. Bulletin of emergency and restorative medicine. 2014; 15(1): 6-8*].
  6. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Burn wound healing: present concepts, treatment strategies and future directions. *J Wound Care*. 2017; 26(1): 5-19.
  7. Jeschke MG. Postburn hypermetabolism: past, present, and future. *J Burn Care Res*. 2016; 37(2): 86-96.
  8. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB. et al. Pathophysiologic Response to Severe Burn Injury. *Ann Surg*. 2008; 248(3): 387-401.
  9. Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG. Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr*. 2009; 159(13-14): 327-336.
  10. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood JG. Burns: pathophysiology of systemic complications and current management. *J Burn Care Res*. 2017; 38(1): 469-481.
  11. Kovacs WJ, Ojeda SR. *Textbook of Endocrine Physiology*. N.Y., Oxford: Oxford Univ. Press. 2011: 480.
  12. Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. *Clin. Plast. Surg*. 2009;36(4):583-96. doi: 10.1016/j.cps.2009.05.001
  13. Тірон О.І., Вастьянова Л.Р., Левіна О.О., Ніц П.М. Морфологічні порушення паренхіми щитоподібної залози протягом 3 діб після термічного опіку шкіри. Актуальні питання транспортної медицини. 2024; 2: 135-141. [*Tiron OI, Vastyanova LR, Levina OO, Nits PM. Morphological disorders of the parenchyma of the thyroid gland within 3 days after a thermal burn of the skin. Current issues of transport medicine. 2024; 2: 135-141*].
  14. Gunas I, Dovgan I, Masur O. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence. Abstracts are presented in zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, Olsztyn. Jena - Munchen : Der Urban & Fischer Verlag, 1997. 105.
  15. 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 LP, Khomych VT, Kononskyi OI. Basics of histological technique and morphofunctional research methods in normal and pathological conditions. Zhytomyr: Zhnaeu. 2019: 286*].
  16. Becker RA, Vaughan GM, Goodwin CW Jr, Ziegler MG, Zitzka CA, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Interactions of thyroid hormones and catecholamines in severely burned patients. *Rev Infect Dis*. 1983; 5(5): 908-913.
  17. Reichlin S, Lieberman ZH. Effects of thermal injury and of skin removal on thyroid function in the rat. *Am J Physiol*. 1958; 195(3): 659-662.
  18. Romani JD. Activation of the thyroid gland during alarm reaction; studies on thyroid changes consecutive to burns in guinea pigs. *CR Seances Soc Biol Fil*. 1952; 146(21-22): 1685-1688.

19. Egido-Moreno S, Valls-Roca-Umbert J, Perez-Sayans M, Blanco-Carrión A, Jane-Salas E, López-López J. Role of thyroid hormones in burning mouth syndrome. Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2023; 28(1): 81-86.
20. Gunas IV, Guminskiy YI, Ocheretn NP, Lysenko DA, Kovalchuk OI, Dzevulska IV, Cherkasov E.V. Indicators cell cycle and DNA fragmentation of spleen cells in early terms after thermal burns of skin at the background of introduction 0.9% NaCl solution. *World of Medicine and Biology*, 2018; 1(63): 116-120.
21. Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. *World of Medicine and Biology*. 2022; 4(82): 246-251.
22. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Бакуменко И.К. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169. [*Vastyanov RS, Stoyanov AN, Bakumenko IK. Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. Experimental and clinical aspects. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169*].

**Внесок авторів/ authors' contribution:**

Концептуалізація (Тірон О.І.), методологія (Тірон О.І.), формальний аналіз (Ніц П.М.), керування даних (Тірон О.І.), формування висновків (Тірон О.І., Вастьянова Л.Р., Левіна О.О.), написання статті (Вастьянова Л.Р., Левіна О.О., Ніц П.М.). Всі автори прочитали й погодились 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 науковому колективу свого закладу

**Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 29.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

*Р. С. Вастьянов, О. М. Стоянов, В. В. Добровольський, О. Л. Плакіда, К. О. Талалаєв,  
В. В. Бабієнко, Д. Г. Гавриченко*

## **ЗМІНИ РЕАКЦІЙ ТВАРИН В ТЕСТІ ПОРСОЛТА В ДИНАМІЦІ ВІДТВОРЕННЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ПРИ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ**

Одеський національний медичний університет

### **Authors information**

Вастьянов Р. С. <https://orcid.org/0000-0001-5108-1945>  
Стоянов О. М. <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>  
Добровольський В. В. <https://orcid.org/0000-0001-6433-0170>  
Плакіда О. Л. <https://orcid.org/0000-0002-7537-7596>  
Талалаєв К. О. <https://orcid.org/0000-0003-2582-579X>  
Бабієнко В. В. <https://orcid.org/0000-0002-4597-9908>  
Гавриченко Д. Г. <https://orcid.org/0000-0003-3403-5298>

**Summary.** Vastyanov R. S., Stoyanov O. M., Dobrovolskyi V. V., Plakida O. L., Talalayev K. O., Babienko V. V., Gavrychenko D. G. **ANIMALS' REACTIONS CHANGES IN THE PORSOLT TEST IN BRAIN TRAUMA DYNAMICS IN CONDITIONS OF MONOAMINERGIC NEUROMEDIATOR SYSTEMS ACTIVITY MODULATION.** - *Odessa National Medical University; e-mail: [rvastyanov@gmail.com](mailto:rvastyanov@gmail.com).* The relevance of the problem of traumatic brain injury and brain trauma is unquestionable and is explained by high statistical rates of prevalence and mortality from it, disability of survivors, poor long-term prognosis, development of consequences and residual phenomena with a decrease in the quality of life in the distant period. Since traumatic brain damage is most often accompanied by the formation of emotional disorders during the post-traumatic period with a predominance of depressive behavior, we consider it important to understand the neuromediator mechanisms of emotional, including depressive, states. The purpose of the work is to determine the changes in the behavior of traumatized animals in the forced swimming test (Porsolt test) during the modulation of serotonergic, dopaminergic and adrenergic neurotransmitter systems activity. Emotional disorders development in rats with BT of moderate degree of severity was proved starting from the 1<sup>st</sup> day of the posttraumatic period. The indexes of emotional dysfunctions are the most pronounced, starting from the 14<sup>th</sup> day of the posttraumatic period. The posttraumatic period was demonstrated to be characterized by an expressed depressive background of emotional behavior, which is manifested by an increase in the number of episodes of passive swimming, the number of attempts to get out of the pool and the time of passive swimming, as well as a reduction in the time of active swimming. The noted emotional disorders are persistent and have their maximum expression within 14 days, starting from the 14<sup>th</sup> day of the posttraumatic period. Activation of both serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems along with inhibition of dopaminergic neurotransmitter system cause emotional behavior restoration and normalization in rats with BT in the forced swimming test. The authors believe that pharmacological pathogenetically determined correction should take into account the need for activation of serotonin and noradrenergic, as well as inhibition of dopaminergic neurotransmission in brain trauma.

**Key words:** brain trauma, ischemia, monoaminergic neurotransmission, emotional behavior, depression, pathophysiological mechanisms, sanogenetic mechanisms

**Реферат.** Вастьянов Р. С., Стоянов О. М., Добровольський В. В., Плакіда О. Л., Талалаєв К. О., Бабієнко В. В., Гавриченко Д. Г. **ЗМІНИ РЕАКЦІЙ ТВАРИН В ТЕСТІ ПОРСОЛТА В ДИНАМІЦІ ВІДТВОРЕННЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ПРИ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ.** Актуальність проблеми травматичного ушкодження мозку та окремо взятої черепно-мозкової травми є безсумнівною та пояснюється високими статистичними показниками поширеності та смертності від неї, інвалідизацією осіб, що вижили, маловтішний довгостроковий прогноз, розвиток наслідків і залишкових явищ зі зниженням якості життя у віддаленому періоді. Оскільки травматичне ураження мозку найчастіше супроводжується формуванням емоційних розладів протягом післятравматичного періоду з переважанням поведінки депресивного характеру, важливим вважаємо розуміння нейромедіаторних механізмів емоційного, в тому числі й депресивного станів. Мета роботи - визначення змін поведінки травмованих тварин в тесті примусового плавання (тесті Порсолта) при модуляції активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної нейромедіаторних систем. Доведено формування емоційних розладів у щурів з ЧМТ середнього ступеня важкості, починаючи з 1-ї доби посттравматичного періоду. При цьому найбільш вираженими є показники емоційних дисфункцій, починаючи з 14-ї доби після травматичного періоду. Продемонстровано, що посттравматичний період характеризується вираженим депресивним емоційною поведінкою, який проявляється збільшенням кількості епізодів пасивного плавання, кількості намагань вибратися з басейна та часу пасивного плавання, а також скороченням часу активного плавання. Відзначені емоційні розлади є стійкими та мають максимальне вираження протягом 14 діб, починаючи з 14-ї доби посттравматичного періоду. Активація серотонінергічної та норадренергічної разом із пригніченням дофамінергічної НС спричиняють відновлення та нормалізацію емоційної поведінки травмованих щурів в тесті примусового плавання. Автори вважають, що фармакологічна патогенетично обумовлена корекція має враховувати необхідність активації серотонін- та норадренергічної, а також пригнічення дофамінергічної нейротрансмісії при черепно-мозковій травмі.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, ішемія, моноамінергічна нейропередача, емоційна поведінка, депресія, патофізіологічні механізми, саногенетичні механізми

**Вступ.** Актуальність проблеми травматичного ушкодження мозку та черепно-мозкової травми (ЧМТ) є безсумнівною та пояснюється високими статистичними показниками поширеності та смертності від неї, інвалідизацією осіб, що вижили, маловтішний довгостроковий прогноз, розвиток наслідків і залишкових явищ зі зниженням якості життя у віддаленому періоді. Також слід враховувати високу медико-соціальну і економічну значущість, прямі і непрямі втрати внаслідок загублення так званого "трудоного потенціалу" не тільки постраждалих, а й суспільства в цілому [1-3].

В Україні щорічно від ЧМТ гинуть більше 11000 чоловік, з них 55% помирають ще до надходження в стаціонар, а 42% – в лікарні, що перевищує такий показник у розвинених країнах в 1,5 рази [4].

Відомо, що ЧМТ в переважній більшості зустрічається в молодому працездатному віці, з максимумом в діапазоні 14-24 роки, та є головною причиною інвалідизації та смертності в осіб від 20 до 40 років, при цьому вона перевищує смертність від серцево-судинних захворювань в 10 разів, а онкологічних – в 20 разів. У структурі інвалідності – досягає 30% [3, 5].

Збільшення тривалості життя розширює віковий діапазон можливостей отримання ЧМТ, а прискорення ритму життя, науково-технічний прогрес, урбанізація та доволі часті для сьогоднішнього військові конфлікти виступають в якості, на жаль, таких чинників, які сприяють частішому випадку травматичного ушкодження організму в цілому та мозку особливо.

Ми звернулися до цієї проблеми, зважаючи на складність посттравматичного періоду з урахуванням, звичайно, низки чинників, які характеризують безпосередньо сам процес травматизації – маса вантажу та інтенсивність альтеруючого чинника, ділянка мозку, яка підпала під механічний вплив, вік пацієнтів, наявність супутньої патології тощо. Існуючи на

сьогоднішній день схеми фармакологічної корекції пацієнтів із ЧМТ ефективно впливають на причину захворювання та повною мірою здатні запобігати розвиткові окремих ускладнень в динаміці посттравматичного періоду.

В більшому ступені нас цікавлять адаптаційні та компенсаторні механізми, які мають достатньо ефективний регуляторний потенціал самотужки певний термін чинити спротив потужному альтеруючому впливу за умов ЧМТ. Оскільки травматичне ураження мозку найчастіше супроводжується формуванням емоційних розладів протягом післятравматичного періоду з переважанням поведінки депресивного характеру, важливим вважаємо розуміння нейромедіаторних механізмів емоційного, в тому числі й депресивного станів.

Ми вважаємо, що модуляція активності моноамінергічної нейротрансмісії підкоркових та стовбурових утворень мозку – в особливості лімбічних утворень головного мозку, яка детермінує вираженість та спрямованість емоційних реакцій організму - спричинятиме виражений регуляторний ефект, який здатний усунути депресивний відтінок поведінки шляхом мобілізації енергетичних ресурсів, а також модуляції активності численних ядерних утворень, з яких вивільнюються біологічно активні речовини, скажімо, серотонін, дофамін, адреналін та норадреналін, а також ГАМК [6, 7], що за механізмом зворотного зв'язку зможе нормалізувати емоційний стан організму в цілому без введення фармакологічних сполук з нейропротективними властивостями. Отже, йдеться про прямий саногенний вплив модуляції активності серотонінергічної, дофамінергічної та ноадренергічної нейропередачі на емоційний стан, вираженість чого ми вирішили перевірити за умов експериментальної ЧМТ.

**Мета роботи** - визначення змін поведінки травмованих тварин в тесті примусового плавання (тесті Порсолта) при модуляції активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної нейромедіаторних систем.

#### **Матеріали та методи**

Експериментальні дослідження проведені на 126 статевозрілих білих щурах-самцях, яких містили у стаціонарних умовах з природною 12-год зміною світла та темряви, вологістю 60% і температурою  $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ . Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими ІІІ-тм національним конгресом з біотики (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.

Спочатку нами робилися зусилля для активації та пригнічення активності досліджуваних нейромедіаторних систем (НС). Так, L-триптофан (ЛТ; в/очер; 100 мг/кг, протягом 14 діб) та парахлорфенілаланін (ПХФ; в/очер; 300 мг/кг, протягом 3 діб), відповідно, вводили для активації та пригнічення активності серотонінергічної НС. Депренил (ДП; в/очер; 3 мг/кг, протягом 14 діб) та галоперидол (ГП; в/очер; 2.5 мг/кг, протягом 3 діб), відповідно, вводили для активації та пригнічення активності дофамінергічної НС. Людиоміл (ЛД; в/очер; 20 мг/кг, протягом 14 діб) та  $\alpha$ -метил-паратирозин (МП; в/очер; 80 мг/кг, протягом 3 діб) вводили для активації та пригнічення активності норадренергічної НС [8].

Рандомізацію тварин здійснювали наступним чином: 1 група – контрольні щури (n=7); 2 група – щури із ЧМТ (n=11); 3 група - ЛТ + контроль (n=9); 4 група - ЛТ + ЧМТ (n=9); 5 група – ПХФ+ контроль (n=9); 6 група – ПХФ + ЧМТ (n=9); 7 група – ДП + контроль (n=9); 8 група – ДП + ЧМТ (n=9); 9 група – ГПР + контроль (n=9); 10 група - ГП + ЧМТ (n=9); 11 група – ЛД + контроль (n=9); 12 група - ЛД + ЧМТ (n=9); 13 група – МПТ + контроль (n=9); 14 група – МПТ + ЧМТ (n=9).

Після активації/пригнічення активності НС у щурів відтворювали ЧМТ середнього ступеня важкості шляхом впливу падаючого вантажу (m=50 г) з висоти 50 см на потилично-тім'яну частину черепа. Для цього щурів в умовах ефірного рауш-наркозу фіксували таким чином, що траєкторія падіння вантажу була перпендикулярною до поверхні їхнього черепа [9]. Площа ударної частини при цьому складала приблизно 3.0-3.5 см<sup>2</sup>. Після цього під нембуталовим (30-35 мг/кг, внутрішньоочеревинно) наркозом щурам стереотаксично білатерально вводили аутокров (100 мкл) в тімяно-скроневу ділянку обох півкуль за

координатами стереотаксичного атласу (AP= 2,7; L= 3,5; H= 5,7). В якості групи контролю спостерігали інтактні (псевдо-травмовані) тварини, яких короткочасно в умовах ефірного рауш-наркозу фіксували без здійснення механічного удару.

Через 1, 7, 14, 21, 28 та 35 діб з моменту відтворення ЧМТ за тваринами спостерігали на відкритій площині та визначали їхню локомоторну активність. Додатково до цього, тестували їхню поведінку у тесті примусового плавання (тесті Порсолта) [10]. За поведінкою тварин у тесті Порсолта, які знаходилися у ємності з водою при кімнатній температурі таким чином, щоби кінчиком хвоста були здатні відчувати дно, але не могли на нього стати, сліdkували протягом 6 хв.

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного (АНОВА) та непараметричного (Крушквал-Валіс) критеріїв. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0.05$ .

### **Результати дослідження та їх обговорення**

У щурів після нанесення ЧМТ реєструвалася гіподинамія, що проявлялося в тесті «відкрите поле» суттєвим зменшенням кількості перетнутих квадратів, кількістю вертикальних стійок та зазирань до отворів «відкритого поля». Локомоторна редукція суттєво вплинула на вираженість тесту примусового плавання в тому плані, що протягом перших 7 діб після травматичного періоду травмовані щури практично не демонстрували жодних елементів плавальної поведінки протягом 6 хв (табл. 1).

Починаючи з 14-ї доби після відтворення ЧМТ середнього ступеня важкості, поведінка щурів із ЧМТ в тесті Порсолта характеризувалася збільшенням епізодів пасивного плавання, демонстрацією численних компонентів пасивного плавання, збільшенням числа намагань вибратися з басейну, зменшенням часу активного плавання та збільшенням загального часу пасивного плавання (у всіх випадках  $p < 0.05$ ). Всі досліджувані показники, за виключенням епізодів пасивного плавання, у щурів із ЧМТ та активацією серотонінергічної НС залишалися суттєво зміненими відповідно аналогічних показників у щурів контрольної групи ( $p < 0.05$ ), але при цьому вони розрізнялися з такими показниками у щурів із ЧМТ в середньому в діапазоні від 34,9% до 52,8% ( $p < 0.05$ ). Аналогічні статистичні вірогідності досліджуваних показників ми відзначали в групах щурів із ЧМТ та пригніченням активності дофамінергічної НС і активацією норадренергічної НС.

На 21-й добі досліду щури із ЧМТ та активацією серотонінергічної НС демонстрували в середньому 9 епізодів пасивного плавання, що виявилось значно менше при порівнянні з аналогічним показником у травмованих тварин ( $p < 0.05$ ). Показники кількості намагань вибратися з басейну та часу пасивного плавання, відповідно, в цій групі тварин виявилися на 42,4% та на 53,8% менше при порівнянні з аналогічними показниками у щурів із ЧМТ ( $p < 0.05$ ). Час активного плавання у щурів цієї групи дорівнював  $2.3 \pm 0.3$  хв, що виявилось в 2,6 разів більше, ніж у травмованих щурів ( $p < 0.05$ ). Аналогічні вірогідні відмінності від травмованих щурів ми реєстрували при дослідженні поведінки в тесті Порсолта у щурів із ЧМТ та пригнічення активності дофамінергічної НС та активацією норадренергічної НС. Досліджувані показники поведінки в тесті примусового плавання щурів решти груп не відрізнялися суттєво від таких показників у травмованих щурів.

На 28-й та 35-й добах після травматичного періоду ми реєстрували зміни поведінки в тесті Порсолта, які є аналогічними таким, що були відзначені на 21-й добі досліду.

Таким чином, отримані дані свідчать про формування у щурів з ЧМТ середнього ступеня важкості емоційних розладів, вираженість яких реєструється, починаючи з 1-ї доби посттравматичного періоду і триває 5 тижнів. Відзначимо, що найбільш вираженими є показники досліджуваного тесту Порсолта, починаючи з 14-ї доби післятравматичного періоду, що ми пояснюємо вираженою локомоторною депресією щурів за умов відтвореного травматичного uszkodження мозку.

Цікаво, що перебіг після травматичного періоду характеризується вираженими емоційними розладами, які погіршують загальний стан організму, виснажують нейро-вегетативну та ендокринну регуляцію організму та, згідно загальнофундаментальних механізмів, сприяють формуванню системної патологічної дезінтеграції [11].

Таблиця 1

**Поведінкові прояви у щурів з ЧМТ в тесті примусового плавання при модуляції активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної нейромедіаторних систем**

Групи тварин	Досліджувані показники плавальної поведінки щурів в тесті примусового плавання (тест Порсолта) (M±m)			
	Кількість епізодів пасивного плавання	Кількість намагань вилізти з басейна	Час активного плавання, хв.	Час пасивного плавання, хв.
<b>1 доба після ЧМТ</b>				
Контроль, n=7	8	3.6±0.4	3.4±0.3	1.3±0.2
ЧМТ, n=11	4*	1.2±0.2##	0.8±0.1###	0.6±0.1#
ЛТ+ЧМТ, n=9	4*	1.0±0.2##	0.6±0.1###	0.5±0.1#
ПХФ+ЧМТ, n=9	3*	0.9±0.1##	0.8±0.1###	0.6±0.1#
ДП+ЧМТ, n=9	4*	1.1±0.1##	0.7±0.1###	0.4±0.1#
ГП+ЧМТ, n=9	3*	0.9±0.1##	0.9±0.1##	0.7±0.1#
ЛД+ЧМТ, n=9	2*	0.7±0.1###	0.6±0.1###	0.4±0.1#
МП+ЧМТ, n=9	3*	1.1±0.1##	0.7±0.1###	0.6±0.1#
<b>7 доба після ЧМТ</b>				
Контроль, n=7	9	3.1±0.3	3.1±0.3	1.4±0.2
ЧМТ, n=11	6	1.9±0.2#	0.9±0.1##	0.7±0.1#
ЛТ+ЧМТ, n=9	5	2.4±0.2	1.4±0.2#	1.0±0.1
ПХФ+ЧМТ, n=9	4*	1.8±0.2#	0.8±0.1##	0.8±0.1#
ДП+ЧМТ, n=9	5	1.7±0.2#	1.1±0.1##	0.6±0.1#
ГП+ЧМТ, n=9	6	2.3±0.2	1.6±0.2#	1.1±0.1
ЛД+ЧМТ, n=9	6	2.3±0.3	1.3±0.1#	1.0±0.1
МП+ЧМТ, n=9	5	1.7±0.2#	1.0±0.1##	0.7±0.1#
<b>14 доба після ЧМТ</b>				
Контроль, n=7	9	2.8±0.3	3.2±0.3	1.4±0.1
ЧМТ, n=10	15*	6.3±0.6##	1.2±0.1##	3.6±0.4##
ЛТ + ЧМТ, n=9	11	4.1±0.4# @	1.9±0.2# @	1.7±0.2@
ПХФ + ЧМТ, n=9	13	6.4±0.6##	1.3±0.2##	3.1±0.3##
ДП + ЧМТ, n=9	14	6.2±0.6##	1.2±0.1##	3.3±0.4##
ГП + ЧМТ, n=8	10	3.9±0.4# @	2.2±0.2# @	2.1±0.2@
ЛД + ЧМТ, n=9	10	4.0±0.4# @	2.1±0.2# @	1.8±0.2@
МП + ЧМТ, n=8	15*	6.7±0.6##	1.2±0.1##	2.9±0.3#
<b>21 доба після ЧМТ</b>				
Контроль, n=7	8	2.3±0.3	2.9±0.3	1.6±0.2
ЧМТ, n=9	18**	5.9±0.6##	0.9±0.1##	3.9±0.4##
ЛТ + ЧМТ, n=9	9 @@	3.4±0.3@	2.3±0.3 @	1.8±0.2 @
ПХФ + ЧМТ, n=8	16*	6.1±0.6##	1.1±0.1##	3.7±0.3##
ДП + ЧМТ, n=8	17**	5.7±0.6##	0.8±0.1##	3.8±0.4##
ГП + ЧМТ, n=8	10 @@	3.1±0.3@	1.9±0.2@	1.9±0.2 @
ЛД + ЧМТ, n=9	11 @@	3.2±0.3@	2.4±0.2@	2.1±0.2 @
МП + ЧМТ, n=8	16*	6.3±0.6##	1.2±0.1##	3.6±0.3##

Примітки: \* - P<0.05 і \*\* - P<0.01 – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у контрольних щурів (статистичний критерій Крушккал-Валліс);

# - P<0.05 і ## - P<0.01 – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у щурів із ЧМТ (статистичний критерій АНОВА);

@ - P<0.05 – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у щурів із ЧМТ (статистичний критерій АНОВА);

@@ - P<0.05 – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у щурів із ЧМТ (статистичний критерій Крушккал-Валліс).

Наші дані довели, що післятравматичний період характеризується вираженим депресивним фоном емоційної поведінки, який проявляється збільшенням кількості епізодів пасивного плавання, кількості намагань вибратися з басейна та часу пасивного плавання, а також скороченням часу активного плавання. Відзначені емоційні розлади є стійкими та мають максимальне вираження протягом 14 діб, починаючи з 14-ї доби посттравматичного періоду.

При цьому досліджувані показники на 5-му тижні досліду без фармакологічної корекції мають тенденцію щодо відновлення, що скоріше за все ми пояснюємо активацією низхідних кортикально-спинальних та кортикально-лімбічних впливів через відновлення в певному ступені моторної активності, активацією внутрішньолімбічної нейротрансмісії через механізми зворотного зв'язку, активацією регуляторних антиоксидантних механізмів тощо в разі активації саногенетичних механізмів мозку. Доводячи цю думку до кінця, зауважимо, що тенденція до самовідновлення емоційної поведінки, а також моторних та м'язових дисфункцій [11] є експериментальним свідченням доцільності якомога раннього початку нейропротективної фармакокорекції, ефективність якої цілком залежить від її патогенетичної побудови.

Найважливішою частиною отриманих результатів вважаємо те, що активація серотонінергічної та норадренергічної разом із пригніченням дофамінергічної НС спричиняють відновлення та нормалізацію емоційної поведінки травмованих щурів в тесті примусового плавання. За умов пригнічення активності серотонін- та норадренергічної НС, рівно як і при активації дофамінергічної НС ми не реєстрували виражених змін емоційної поведінки протягом посттравматичного періоду.

Отримані дані певним чином узгоджуються з результатами застосування тесту Порсолта при визначенні депресивної спрямованості поведінки в щурів із хронічним непередбачуваним стресом, в яких також було визначено переважання епізодів та часу пасивного плавання [12, 13]. Скоріше за все, депресивний характер емоційної поведінки тварин в після травматичному та після стресовому періодах можна пояснити ішемічним ураженням нейронів мозку, що показано в патогенетичних механізмах обох патологічних станів, результатом чого є нестабільний емоційний фон [13].

Отримані дані певним чином співвідносяться з клінічними спостереженнями [14, 15], а також даними експериментальних досліджень які доводять переважний депресивний характер поведінки за умов хронічного судомного синдрому [16].

Доведена принципова важливість модуляції активності серотонін- та дофамінергічної НС при розвитку стомлення м'язів, а також при відновленні фізичної працездатності організму [17].

В будь-якому разі йдеться про перспективну можливість регуляції процесів збудливості мозку шляхом модуляції активності моноамінергічних НС, використання якої ми вважаємо необхідним та достатнім компонентом активації саногенетичних механізмів при травматичному та ішемічному ураженнях головного мозку. В такому разі досягається ендогенна активація захисних механізмів, яка ініціює складні каскадні фізіологічні та біохімічні саногенетичні процеси.

Внутрішньостріарна модуляція активності моноамінергічних НС дозволила досягти протисудомного ефекту за умов кіндлінг-індукованої моделі епілепсії, що також висвітлює патогенетичне значення вказаних НС в регуляції збудливості головного мозку [18].

Обговорюючи патобіохімічний сенс отриманих результатів, акцентуємо увагу на тому, що активація серотонінергічної та норадренергічної НС і пригнічення активності дофамінергічної НС детермінують вираженість емоційних розладів в динаміці післятравматичного періоду. Їх вплив на вираженість емоційних реакцій є тотожним, що загалом характеризує усунення депресивного характеру емоційної поведінки за вказаних модельних умов. Пригнічення активності серотонін- та норадренергічної НС, рівно як і активація дофамінергічної НС не вплинули на характер вираженості емоційних реакцій в динаміці післятравматичного періоду.

Вважаємо доцільним акцентувати увагу, що фармакологічна патогенетично обумовлена корекція має враховувати необхідність активації серотонін- та норадренергічної, а також пригнічення дофамінергічної нейротрансмісії при ЧМТ, а також

разом із ендогенними регуляторними процесами в разі їхньої збереженості складала єдиний захисний вплив на етіологічних травматичний чинник. При цьому висвітлене патогенетичне значення модуляції активності моноамінергічної нейротрансмісії за умов травматичного ураження мозку слід враховувати при складанні та визначенні клінічної ефективності лікувальних схем комплексної патогенетичної терапії хворих на ЧМТ.

### **Висновки**

1. У щурів з ЧМТ середнього ступеня важкості, починаючи з 1-ї доби посттравматичного періоду формуються емоційні розлади, вираженість яких триває 5 тижнів.

2. Найбільш вираженими є показники емоційних дисфункцій, починаючи з 14-ї доби післятравматичного періоду, що ми пояснюємо вираженою локомоторною депресією щурів за умов відтвореного травматичного ушкодження мозку.

3. Післятравматичний період характеризується вираженим депресивним фоном емоційної поведінки, який проявляється збільшенням кількості епізодів пасивного плавання, кількості намагань вибратися з басейна та часу пасивного плавання, а також скороченням часу активного плавання. Відзначені емоційні розлади є стійкими та мають максимальне вираження протягом 14 діб, починаючи з 14-ї доби посттравматичного періоду.

4. Досліджувані показники тесту Порсолта на 5-му тижні досліду без фармакологічної корекції мають тенденцію щодо відновлення, що ми пояснюємо активацією низхідних кортикально-спинальних та кортикально-лімбічних впливів через відновлення в певному ступені моторної активності, активацією внутрішньолімбічної нейротрансмісії через механізми зворотного зв'язку, активацією регуляторних антиоксидантних механізмів тощо в разі активації саногенетичних механізмів мозку.

5. Активація серотонінергічної та норадренергічної разом із пригніченням дофамінергічної НС спричиняють відновлення та нормалізацію емоційної поведінки травмованих щурів в тесті примусового плавання.

6. Активація серотонінергічної та норадренергічної НС і пригнічення активності дофамінергічної НС детермінують вираженість емоційних розладів в динаміці післятравматичного періоду. Йдеться про перспективну можливість регуляції процесів збудливості мозку шляхом модуляції активності моноамінергічних НС, використання якої ми вважаємо необхідним та достатнім компонентом активації саногенних механізмів при травматичному ураженні головного мозку.

7. Фармакологічна патогенетично обумовлена корекція має враховувати необхідність активації серотонін- та норадренергічної, а також пригнічення дофамінергічної нейротрансмісії при ЧМТ.

### **Література/ References:**

1. Аханов Г.Ж., Утеулиев Е.С., Дюсембеков Е.К., Нурбакыт А.Н., Попова Т.В. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы. Вестник КазНЖУ. 2018; 3: 113-116 (In Russian). [Akhanov G.Zh., Uteulyev E.S., Dyusembekov E.K., Nurbakyt A.N., Popova T.V. *Clinical and epidemiological aspects of traumatic brain injury. Bulletin of KazNZhU. 2018; 3: 113-116*].

2. Масалитин И.Н. Гендерные особенности черепно-мозговой травмы. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2017; 1: 45-48. (In Ukrainian). [Masalitin I.N. *Gender characteristics of traumatic brain injury. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2017; 1: 45-48*].

3. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M. et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. J Neurotrauma. 2021; 38(10): 1411–1440.

4. Педаченко Е.Г., Шлапак И.П., Гук А.П., Пилипенко М.Н. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной терапии. Киев: ЗАО «ВІПОЛ», 2009: 9–20. (In Russian). [Pedachenko E.G., Shlapak I.P., Guk A.P., Pilipenko M.N. *Traumatic brain injury: modern principles of emergency therapy. Kyiv: ZAO VIPOL, 2009: 9–20*].

5. Finnie JW. Forensic Pathology of Traumatic Brain Injury. *Vet Pathol.* 2016; 53(5): 962-978.
6. Banwinkler M, Theis H, Prange S, van Eimeren T. Imaging the Limbic System in Parkinson's Disease—A Review of Limbic Pathology and Clinical Symptoms. *Brain Sci.* 2022; 12(9): 1248.
7. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology.* Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
8. Стоянов О.М., Пулик О.Р., Вастьянов Р.С. Патогенетичне значення центральної моноамінергічної нейротрансмісії в механізмах розвитку моторних дисфункцій та неврологічного дефіциту після легкої черепно-мозкової травми. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина».* 2015; 1(51): 100-107. (In Ukrainian). [Stoyanov O.M., Pulyk O.R., Vastyanov R.S. Pathogenetic significance of central monoaminergic neurotransmission in the mechanisms of development of motor dysfunctions and neurological deficits after mild traumatic brain injury. *Scientific Bulletin of Uzhgorod University, "Medicine" series.* 2015; 1(51): 100-107].
9. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. *Актуальні проблеми транспортної медицини.* 2021; 1 (63): 76-84. (In Ukrainian). [Kaptalan A.O., Stoyanov O.M., Ostapenko I.O., Kirchev V.V. Effect of combined use of mexiprim and semax on behavioral correlates of posttraumatic epilepsy in rats. *Actual problems of transport medicine.* 2021; 1 (63): 76-84].
10. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie.* 1977; 229: 327-336.
11. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Бакуменко И.К. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. 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. *Experimental and clinical aspects.* Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169].
12. Апельханс О.Л., Матюшенко П.М. Зміни емоційних реакцій в динаміці хронічного непередбачуваного стресу в щурів за умов модуляції активності моноамінергічних нейромедіаторних систем. *Вісник морської медицини.* 2024; 2(103): 157-166. (In Ukrainian). [Appelhans O.L., Matyushenko P.M. Changes in emotional reactions in the dynamics of chronic unpredictable stress in rats under conditions of modulation of the activity of monoaminergic neurotransmitter systems. *Journal of marine medicine.* 2024; 2(103): 157-166].
13. Fang X, Jiang S, Wang J, Bai Yu, Kim CS, Blake D. et al. Chronic unpredictable stress induces depression-related behaviors by suppressing AgRP neuron activity. *Mol Psychiatry.* 2021; 26(6): 2299–2315.
14. Borgmann M, Holtkamp M, Adli M, Behr J. Depression and epilepsy : Two clinical pictures with common causes? *Nervenarzt.* 2016; 87(7): 724-730.
15. Cronin W, Kwan P, Foster E. Anxiety and depressive symptoms in adults with new-onset seizures: A scoping review. *Epilepsia Open.* 2023 Sep;8(3):758-772.
16. Vastyanov RS, Stoyanov OM, Platonova OM, Yermuraki PP, Ostapenko IO, Tatarko SV, Bibikova VM. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis. *World of Medicine and Biology.* 2021; 1(75): 181-186.
17. Cordeiro LMS, Rabelo PCR, Moraes MM, Teixeira-Coelho F, Coimbra CC, Wanner SP, Soares DD. Physical exercise-induced fatigue: the role of serotonergic and dopaminergic systems. *Braz J Med Biol Res.* 2017; 50(12): 6432.
18. Ostapenko IO. Dynamic changes of striatal neurotransmitter systems activity cause changes in behavioral non-convulsive disorders of depressive nature in the course of chronic seizure activity formation in kindling model of epileptogenesis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023; 13(4): 386-403.

**Внесок авторів/ authors' contribution:**

Концептуалізація (Вастьянов Р.С., Стоянов О.М.), методологія (Добровольський В.В.), формальний аналіз (Плакіда О.Л.), керування даних (Талаласв К.О.), формування висновків (Бабієнко В.В., Гавриченко Д.Г.), написання статті (Добровольський В.В., Гавриченко Д.Г.). Всі автори прочитали й погодились 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 науковому колективу свого закладу

**Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 17.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 617-001.17-085.322:582.663.2

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889276>

Ю. Л. Чулак, О. Л. Чулак

**КОРЕГУЮЧИЙ ВПЛИВ ОЛІЇ АМАРАНТУ НА СТРУКТУРНІ ПРОЯВИ ЗАГОЄННЯ  
ОПІКОВОЇ ТРАВМИ**

Міжнародний гуманітарний університет, м. Одеса

**Summary.** Chulak Y. L., Chulak O. L. **THE CORRECTING EFFECT OF AMARANTU OIL ON THE STRUCTURAL MANIFESTATIONS OF HEALING BURN INJURIES.** - *International Humanitarian University, Odessa; e-mail: univesitydentalclinicmgu@gmail.com.* Burns are a global public health problem, accounting for an estimated 180 000 deaths annually. The purpose: to determine the structural and functional features of the course of burn injury healing in rats under the influence of amaranth oil. In an experiment on 75 white Wistar rats, the authors investigated the effect of amaranth oil on the features of structural changes in the dynamics of burn injury. The results of the research proved that the use of amaranth oil provides cleaning of the wound from necrotic tissues already on the third day; formation of a scab from blood proteins; at the same time, suppuration of the wound is not determined; the reduction of the wound surface and the penetration of epitheliocytes under the scab are accelerated. In addition, when using amaranth oil, a fairly high vascularization of the affected area is observed; there is no coarsening of fibrous fibers, increased formation of interstitial substance, formation of fibroblast clusters. That is, the conditions for the formation of coarse fiber complications are significantly reduced.

**Key words:** burn injury; amaranth oil; structural changes

**Реферат.** Чулак Ю. Л., Чулак О. Л. **КОРЕГУЮЧИЙ ВПЛИВ ОЛІЇ АМАРАНТУ НА СТРУКТУРНІ ПРОЯВИ ЗАГОСННЯ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ.** В експерименті на 75 білих щурах лінії Вістар автори досліджували вплив олії амаранту на особливості структурних перебудов в динаміці опікової травми. Результати досліджень довели: застосування олії амаранту забезпечує вже на третю добу очищення рани від некротизованих тканин; формування струпу із білків крові; водночас не визначається нагноєння рани; прискорюється зменшення раньової поверхні і проникнення епітеліоцитів під струп. Крім того при застосуванні олії амаранту спостерігається досить висока васкуляризація зони ураження; не відбувається огрубіння фіброзних волокон, підвищене утворення межуточної речовини, формування скопичень фібробластів. Тобто суттєво знижуються умови для формування грубоволокнистих ускладнень.

**Ключові слова:** опікова травма; олія амаранту; структурні перебудови зони опіку.

Однією з найпоширеніших травм визнана опікова травма. Опікова травма виникає при ушкодженні шкіряних покривів та підлеглих тканини внаслідок термічного, хімічного, електричного або радіологічного впливу [1, 2]. Термічна опікова травма характеризується коагуляційним некрозом пошкоджених тканин [3, 4, 5]. Сукупність місцевих порушень і запальних системних змін об'єднують під назвою опікової хвороби [6, 7]. Опікова хвороба розглядається сьогодні як сукупність клінічних проявів порушення загальної реакції організму та функцій внутрішніх органів при термічному ушкодженні шкіри та підлеглих тканин [10]. Основні синдроми опікової хвороби – шок, токсемія, сепсис. В динаміці опікової хвороби відокремлюють три фази:

1. опіковий шок;
2. опікова токсемія;
3. опікова септикотоксемія, яка закінчується реконвамісценцією [10, 13].

Лікування ран та раньової інфекції, не зважаючи на багаторічну розробку проблеми, залишається на сьогодні дуже актуальною [7, 8]. Поліфакторність та складність патогенезу опікової хвороби, нестабільність строків її перебігу, участь мікробіоти в процесі призводить досить часто до незадовільних функціональних та косметичних наслідків, раньового ушкодження. Загоєння довготривалих ран, до яких можливо віднести і опікові травми, відбувається з формуванням надлишкової грануляційної тканини і надмірним фіброзом, який призводить до рубцевої контрактури та втрати функції [9, 10].

В лікуванні опікових ран частіше всього використовується комплексне консервативне лікування, яке передбачає наступні групи впливу: прийом системних стимуляторів фіброзу; пластичну компресію; фізіотерапевтичне лікування місцевих дефектів [11, 12]. Інколи доводиться застосовувати хірургічні методи ліквідації дефектів шкіри, але вони не завжди сприяють ліквідації дефекту. Це пов'язане з тим, що опікове ураження пов'язане не тільки з місцевими, але й системними змінами в пошкодженому організмі, а основна увага лікарів спрямована саме на ліквідацію місцевих змін. Тому актуальними на сьогодні є розробка засобів, дія яких спрямована на системний вплив на організм людини, або тварини з опіковою травмою.

Одним з таких засобів, який привертає увагу дослідників є олія амаранту. Це обумовлено тим, що наявність в її складі великої кількості сквалену забезпечує детоксикаційний ефект в різних функціональних системах організму, а наявність протимікробних і протизапальних речовин забезпечує місцевий бактерицидний ефект [14, 15].

**Мета:** визначити структурно-функціональні особливості перебігу заживлення опікової травми у щурів під впливом олії амаранту.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Матеріалом роботи були дані, отримані при досліджуванні 75 білих щурів лінії Вістар аутобредного розведення. Утримання тварин і проведення досліджень здійснювали відповідно до вимог директиви 2010/63/EU Європейського парламенту та Ради від 22.10.2010 по захисту тварин, що використовуються для наукових цілей та Наказу Міністерства освіти, науки, молоді і спорту України № 245 від 1.03.2012.

Відповідно задачам роботи тварини було ранжовано на 3 групи:

I група – 15 тварин, по відношенню до яких не виконували ніяких дій, дані отримані при їхньому дослідженні використовували як контроль

II група – 30 тварин, яким відтворювали опікову травму. Для цього під ефірним наркозом до виголоєної бокової поверхні тіла прикладали на 15 с розжарену до 300°C монету в 10 копійок. Утворювався опік III ступеню важкості.

III група – 30 тварин, яким після нанесення опікової травми кожен день обробляли зону опіку олією амаранту, а до їжі додавали шрот амаранту із розрахунку 1,0 г на тварину упродовж доби. Тривалість експерименту складала 3, 7, 10 діб.

Тварин виводили з досліду декапітацією під ефірним наркозом. У тварин вилучали частину опікової травми, яка включала власно опік, прикордонну зону і тканини під опіком.

Вилучені тканини фіксували в 4% розчині параформальдегіду на протязі 48 годин. Потім тканини проводили крізь спарти зростаючої концентрації і заливали в целоїдин за звичайною методикою. З отриманих блоків виготовляли гістологічні зрізи 7-9 мкм завтовшки.

Отримані зрізи фарбувались гематоксилін-еозином і по Ван-Гізону. Гістологічні препарати досліджувались за допомогою світлового мікроскопа з визначенням особливостей змін шкіри, підшкірних тканин тощо.

### **Результати досліджень і їхнє обговорювання**

Дослідження структурних змін в зоні опіку в динаміці некорегованого процесу загоснення раньового дефекту визначили наступне.

Через 3 доби після нанесення термічної травми при мікроскопічному дослідженні встановлено, що рана прикрита твердим чорним струпом діаметром 1,8 см, який зняли з підлеглими тканинами. Навкруг нього, виступаючи над поверхнею шкіри, розташований вал 1,5 мм завширшки.

При мікроскопічному дослідженні під струпом визначається шар, утворений гомогенною еозинофільною масою. Під ним розташовані неупорядковані фіброзні волокна та пучки з них і міоцити блідо забарвлені з пікнотичними ядрами. В цьому шарі має місце лімфоїдна інфільтрація. Поодинокі судини розширені з периваскулярним набряком.

Шкіра в зоні прикордонного теж змінена.

Чітко простежується пошарова організація шкіри. Епідерміс має відокремлений базальний шар. Базаліоцити розріджено розташовані, ядра їх побільшені округлі. Всі інші шари розрізняються дуже нечітко. У власно шкірі межуткова речовина складає її основну частину, в ній розташовані розрізнені короткі грубі волокна, де ніде вони формують пучки, сітчастої структури не утворено. Має місце помірна лімфоїдна інфільтрація. Судини власно шкіри розташовані рідко, повнокровні. Волоси, що зустрічаються, характеризуються поширенням зовнішнього шару піхви.

Через 7 діб після нанесення термічної травми мікроскопічне дослідження визначило зменшення розмірів струпа до 1,3-1,2 мм в діаметрі, край струпа закруглений. При натисканні на нього в 1/3 випадків виходять декілька капель гною.

Поверхня під струпом нерівна. Безпосередньо під струпом розташована зона, утворена темно еозинофільною гомогенною речовиною, в якій розташовані поодинокі і зібрані в пучки короткі огрублі фіброзні волокна та фібробласти з овальними ядрами, в цій зоні зустрічаються лімфоцитарні елементи. Глибше визначається зона, в якій нерівномірно розташовані дрібні судини, навкруг яких розташовані фібробласти та лімфоїдні елементи. Між таким утвореннями різних розмірів прошарки темно-еозинофільної межуткової речовини, в яких спостерігаються поодинокі лімфоцити.

В проміжку між дном рани і навколишньою шкірою звичайної побудови розташована зона зміненої шкіри. У власно шкірі визначаються широкі і досить високі пипки з судиною петлею (судина зазвичай дрібна і в більшості пипок спазмована). Також в пипці знаходиться багато фібробластів коротких, а також дифузно розташовані короткі потовщені фіброзні волокна. Як і в попередніх строках спостереження зовнішній шар волосяних піхв поширений, ядра клітин побільшені, соковито забарвлені. В тих випадках, коли волосяна піхва підходить до поверхні, клітини зовнішнього шару зміщуються в базальний шар епідермісу. В епідермісі цієї зони в базальному шарі клітини розташовані в декілька рядів.

Інші шари епідермісу або візуально не розрізняються або є ділянки, де можливо відокремити шиповий та кератиновий шари.

На 10 добу спостережень мікроскопічно визначається зменшення струпа, діаметр його був до 10 мм, струп досить м'який, легко злущується, під ним спостерігаються грануляції, вкриті сіруватим нальотом. При мікроскопічному дослідженні під струпом візуально виділити зон неможливо. В цілому під нерівною поверхнею спостерігаються неупорядковані тяжи грубих волокон, які розташовані з неоднаковою щільністю. Між тяжами кругло ядерні елементи. В проміжках цих фіброзних скопичень поля темно еозинофільної міжутковкої маси. На поверхні цієї зони, по її краю та навкруг волосяних піхв групи базаліоцитів. В зоні проміжній між нормальною шкірою і зоною пошкодження визначаються широкі пипки, судинні петлі не во всіх. Фіброзних пучків візуально дуже багато, зустрічаються кругло ядерні клітини. Епідерміс відновив пошарову організацію, базаліоцити наповзають на зону ушкодження.

Отже ми спостерігаємо відновлення фіброзно-волоконної структури власно шкіри, але фіброзні волокна грубо змінені, судини малочисельні, тобто існує схильність до грубого фіброзу рубця.

Проведення аплікацій олією амаранту термічно пошкоджені ділянки шкіри змінювали структурні характеристики її.

Через 3 добу після нанесення термічної травми і кождоденних аплікацій олією амаранту макроскопічно на боковій поверхні тулуба тварини визначається дефект діаметром 1,8 см, прикритий струпом. На відміну від випадків не корегованої термотравми у щурів цієї групи струп гладенький, полу прозорий жовто-коричневого кольору. З-під струпа однієї тварини не видавлювався гній. Оскільки струп у тварин цієї групи не містить залишків денатурованих тканин, можливо вважати, що під впливом амарантової олії первинний струп за 3 доби структурою, що утворена з білків крові, які вийшли в зону рани, та міжклітинної рідини тканин цієї зони. Навкруг струпа спостерігається вальцьовате потовщення 1,2-1,5 мм завширшки, воно блідно-рожевого кольору і лише трохи підіймається над поверхнею.

Дослідження дна рани (під струпом) дозволило відкреслити тонкий поверхневий шар, утворений гомогенною еозинофільною масою, в якій розташована помірна кількість лімфоїдних елементів. Під цим шаром можливо відокремити шар, який складається з неупорядкованих тонких пучків фіброзних волокон, які мають соковито-червоний колір при фарбуванні за Ван - Гізоном, також зустрічаються окремі пучків міоцитів, клітини в них з блідним зафарбуванням та пікнотичними ядрами. Дифузно розташовані лімфоцити. Спостерігаються також досить великі поля з набрякливо розпорушеними пучками фіброзних волокон. Ще глибше спостерігається шар тканини, який містить пучки фіброзних волокон та міозитів, розпорушених значну кількість дрібних судин, навкруг яких розташовані фібробласти.

В зоні вальцьоватого потовщення збережена пошарова організація шкіри. У власно шкірі визначаються пучки фіброзних волокон (досить довгі), міозитів (невеликі) та невеликі скупчення фібробластів на тлі помірно еозинофільної межутки. Навкруг волосяних піхв визначаються лімфоцити. Зовнішній шар волосяних піхв потовщений за рахунок збільшення розмірів ядер клітин, що його утворюють. Епідерміс шарової організації. Базальний шар з клітинами, розташованими в декілька шарів, вони соковито забарвлені. Шиповий шар представлений невеликою кількістю клітин зі сплюсненими ядрами, грудчастий шар не читається, кератиновий – окремі однорідні пластинки.

На 7 добу опікової травми при застосуванні амаранту морфологічна картина зони опіку була така.

Макроскопічне спостереження фіксувало зменшення розмірів струпа до 1,0-1,3 мм в діаметрі. Сам струп полу прозорий, з-під нього нічого не видавлюється. Края струпа дещо закруглені. Прикордонне валюцювате потовщення блідо рожеве, майже не виступає над рівнем шкіри.

Мікроскопічне дослідження дна рани визначило тонкий шар гомогенної еозинофільної маси, в якій спостерігаються поодинокі лімфоцити, навкруг виходу волосяних піхв поодинокі епітеліоцити. Нижче спостерігається шар, утворений

розпорошеними і організованими пучками фіброзних волокон та межуткової речовиною (помірно еозинофільна). Зустрічаються небагаточисельні лімфоцити, круглоядерні клітини. Спостерігаються дрібні судини помірного кровонаповнення. Ще глибше спостерігаються пучки фібробластів, розташованих неупорядковано, лімфоцитів немає, фібробласти малочисельні, межуткова речовина в помірній кількості. Мають місце сальні залози звичайного вигляду.

В проміжній зоні між раною і неушкодженою шкірою спостерігається збереження пошарової організації. У власно шкірі має місце дифузне сітчасте утворення з окремих фіброзних волокон і пучків таких волокон. Волокна на відміну від некорегованого опіку тонкі, довгі. Під епідермісом спостерігаються піпки власної шкіри. Пихви волос з уширеними стінками, ядра клітин поверхнього шару збільшені соковиті. Межуточної речовини помірна кількість. Особливістю піпок власно шкіри є наявність судинних петель і відсутність скупчення фібробластів навкруги. В епідермісі шари відокремлені. В базальному шарі чергуються ділянки з клітинами в один ряд і ділянками, де вони розташовані в кілька рядів. Ядра в ньому розряджені, овальної форми. Зернистий та кератинові шари представлені окремими фрагментами.

На момент завершення експерименту (10 доба після нанесення опіку) морфологічні дослідження визначили таку картину.

Макроскопічне дослідження визначило зменшення розміру струпа до 0,5-0,7 см в діаметрі. Струп з закругленими краями, полупрозорий, легко відходить від рани, під ним рожево-сіра майже гладенька поверхня. Навкруг нього вальцовате утворення, яке виглядає як молода шкіра до 1,0 см завширшки, над поверхнею шкіри не підіймається.

При мікроскопічному дослідженні дно рани візуально не поділяється на шари. Поверхнєво воно утворено неупорядковано розташованими пучками з різних волокон, достатньо довгих, між ними поодинокі фібробласти. Межуткова речовина тьмяно еозинофільна представлена полями різних розмірів. Лімфоцити не визначаються. Як і в попередньому терміні спостереження, там де пихви волосся підходять до поверхні, навкруг них розсіяні круглоядерні клітини. Глибше визначається сітчасте утворення з фіброзних волокон і помірної кількості межуткової речовини помірно еозинофільного забарвлення. Помірна кількість судин.

В проміжній зоні пошарова організація шкіри збережена. У власно шкіри пучки фіброзних волокон формують сітчасту структуру, пучки різної довжини. Поверхнєво вона формує піпки, які містять судини петлі, але не мають скопичення фібробластів навкруг судин. Власно шкіра, наближаючись до дна рани, потоншає.

Епідерміс з визначеною пошаровою організацією. Базальний шар в основному однорядний, хоча є ділянки многорядності – це ділянки між піпками, а під край струпа базаліоцити входять в один ряд, але вони розряджені. Шиповатий шар на відстані від струпа тонкий, але звичайної структури, ближче до струпа – невелика кількість клітин з овальними або сплюсненими ядрами. На цій ділянці інші шари не читаються.

Таким чином, результати досліджень визначили, що застосування олії амаранту при здійсненні лікування опікової травми забезпечує прискорене видалення некротизованих тканин, зменшує прояви запалення, прискорює процес затягування та епітелізації раньової поверхні. Попереджає огрубіння фіброзної тканини і надлишкове утворення межуткової речовини. Крім того застосування олії амаранту забезпечує високу васкуляризацію зони опікової травми, що попереджає можливість утворення грубо волокнистих ускладнень.

### **Література/References:**

1. Marc G. Jeschke, Margriet E. van Baar, Mashkoor A. Choudhry, Kevin K. Chung, Nicole S. Gibran, Sarvesh Logsetty. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 11. Published online 2020 Feb 13. doi: [10.1038/s41572-020-0145-5](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5). PMID: 32054846
2. American Burn Association. National Burn Repository 2019 Update, Report of data from 2009–2018. [ameriburn.site-ym.com](http://ameriburn.site-ym.com) <https://ameriburn.site-ym.com/store/ViewProduct.aspx?id=14191872> (2019).
3. Stanojcic M, Abdullahi A, Rehou S, Parousis A, Jeschke MG. Pathophysiological response to burn injury in adults. *Ann. Surg.* 2018;267:576–584. doi:

- 10.1097/SLA.0000000000002097. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Burnett E, Gawaziuk JP, Shek K, Logsetty S. Healthcare resource utilization associated with burns and necrotizing fasciitis. *J. Burn Care Res.* 2017;38:e886–e891. doi: 10.1097/BCR.0000000000000513. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Mason SA, et al. Increased rate of long-term mortality among burn survivors. *Ann. Surg.* 2019;269:1192–1199. doi: 10.1097/SLA.0000000000002722. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. World Health Organization. Burns. *WHO* <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns> (WHO, 2018).
7. Stylianou N, Buchan I, Dunn KW. A review of the international Burn Injury Database (iBID) for England and Wales: descriptive analysis of burn injuries 2003–2011. *BMJ Open.* 2015;5:e006184. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006184. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. World Health Organization. Global Burn Registry. *WHO* [https://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/burns/gbr/en/](https://www.who.int/violence_injury_prevention/burns/gbr/en/) (WHO, 2019). A resource that illustrates the creation of a cheap, easy-to-use registry to better understand the epidemiology of burn injuries around the world.
9. Greenhalgh DG. Management of burns. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:2349–2359. doi: 10.1056/NEJMra1807442. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Osuka A, Ogura H, Ueyama M, Shimazu T, Lederer JA. Immune response to traumatic injury: harmony and discordance of immune system homeostasis. *Acute Med. Surg.* 2014;1:63–69. doi: 10.1002/ams2.17. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Sood RF, et al. Early leukocyte gene expression associated with age, burn size, and inhalation injury in severely burned adults. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2016;80:250–257. doi: 10.1097/TA.0000000000000905. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Muthu K, et al. Perturbed bone marrow monocyte development following burn injury and sepsis promote hyporesponsive monocytes. *J. Burn Care Res.* 2008;29:12–21. doi: 10.1097/BCR.0b013e31815fa499. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Vaughn L, Beckel N. Severe burn injury, burn shock, and smoke inhalation injury in small animals. Part 1: burn classification and pathophysiology: severe burn injury and smoke inhalation injury. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 2012;22:179–186. doi: 10.1111/j.1476-4431.2012.00727.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Chulak O. L., Gozhenko A. I., Chulak Yu. L., Chulak L. D., Badiuk N. S. Morphology of thermal burn injury under the use of amarant oil (*Amaránthus*) / *PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 1-5.*
15. Nebogatov S.S., Chulak L.D., Shuturminsky V.G., Chulak O.L., Tatarina O.V., Badiuk N. S. Dental aesthetic inlay core – practical evaluation / *PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol. 2 – 742-752.*

#### **Внесок авторів / authors' contribution**

Концептуалізація (Чулак ЮЛ.), методологія (Чулак ЮЛ, Чулак ОЛ.); формальний аналіз (Чулак ЮЛ.), керування даних (Чулак ЮЛ, Чулак ОЛ.); написання статті (Чулак ЮЛ.); статистична обробка матеріалів (Чулак ОЛ.). 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 гуманітарного університету (протокол N 9 від 23.05.2024), дотримано основних морально-етичних принципів «Європейській конвенції щодо захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях», 1986 (додаток №2) та «Міжнародних рекомендацій (етичний кодекс) щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин», прийняті у 1985 році Радою міжнародних наукових організацій (додаток №3);

## Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 22.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

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

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889282>

*I. О. Остапенко, В. В. Кірчев, Г. О. Волохова, С. Л. Ляшенко, В. П. Бабій,  
О. О. Колесниченко, М. Р. Вастьянов*

## ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗДІЛЬНОГО ТА СУМІСНОГО ВВЕДЕННЯ ВОРТИОКСЕТИНУ З ПРОТИСУДОМНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ЗА УМОВ КІНДЛІНГ- ІНДУКОВАНОЇ МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗУ

Одеський національний медичний університет

### Authors' Information

Остапенко І.О. <https://orcid.org/0000-0002-0643-7428>  
Кірчев В.В. <https://orcid.org/0000-0003-3640-6718>  
Волохова Г.О. <https://orcid.org/0000-0001-7854-2668>  
Ляшенко С.Л. <https://orcid.org/0000-0002-9687-5674>  
Бабій В.П. <https://orcid.org/0009-0005-6240-8639>  
Колесниченко О.О. <https://orcid.org/0000-0002-9452-2146>  
Вастьянов М.Р. <https://orcid.org/0009-0007-5794-1230>

**Summary.** Ostapenko I. O., Kirchev V. V., Volokhova G. O., Lyashenko S. L., Babiy V. P., Kolesnychenko O. O., Vastianov M. R. **COMPARATIVE EFFICACY OF SEPARATE AND COMBINED ADMINISTRATION OF VORTIOXETINE WITH ANTICONVULSIVE DRUGS IN CONDITIONS OF KINDLING-INDUCED MODEL OF CHRONIC EPILEPTOGENESIS.** – *The Odessa National Medical University; e-mail: [ihor.ostapenko@onmedu.edu.ua](mailto:ihor.ostapenko@onmedu.edu.ua)*. Epilepsy is a long-term, progressive neuropsychiatric disease of various etiology which manifests itself in the form of paroxysmal and more or less persistent mental disorders. The approach to depression treatment in patients with epilepsy is currently not sufficiently developed. The peculiarities of nonconvulsive behavioural disorders development in rats during kindling have been clarified. Certain types of nonconvulsive behavior normalization in rats during the interictal periods of kindling was established in case of administration of anticonvulsant drugs - one of which is valproic acid together with the multimodal antidepressant vortioxetine. The purpose of the work is to determine the comparative efficacy of vortioxetine and valproic acid combined administration in swimming behaviour study throughout the picrotoxin-induced model of chronic epileptogenesis. Swimming behaviour was shown to be impaired in the dynamics of picrotoxin-induced kindling. Effective pharmacological correction of behavioural disturbances during swimming in case of valproic acid with vortioxetine combined use was demonstrated. The highest comparative anticonvulsant efficacy was achieved in case of valproic acid with vortioxetine combined administration, after which the efficacy decreases in case of vortioxetine and valproic acid separate administration. The authors conclude that data obtained and

their analysis indicate the reasonability of vortioxetine with valproic acid combined administration clinical efficacy testing in the mode of polytherapy in patients with epilepsy with the depressive behavioural component.

**Key words:** chronic convulsive activity, kindling, postkindling, nonconvulsive behaviour, swimming behavior, vortioxetine, valproic acid, pathophysiological mechanisms, pathogenetic therapy

**Реферат.** Остапенко І. О., Кірчев В. В., Волохова Г. О., Ляшенко С. Л., Бабій В. П., Колесниченко О. О., Вастьянов М. Р. **ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗДІЛЬНОГО ТА СУМІСНОГО ВВЕДЕННЯ ВОРТІОКСЕТИНУ З ПРОТИСУДОМНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ЗА УМОВ КІНДЛІНГ-ІНДУКОВАНОЇ МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗУ.** Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та більш-менш стійких психічних порушень. Підхід до лікування депресії у хворих на епілепсію нині недостатньо розроблений. З'ясовано особливості формування несудомних порушень поведінки у щурів при кіндлінзі. Встановлено нормалізацію окремих типів несудомної поведінки щурів протягом інтеріктальних періодів кіндлінга в разі введення протисудомних препаратів, одним з яких є вальпроєва кислота, з мультимодальним антидепресантом вортіоксетином. Мета роботи - визначення порівняльної ефективності сумісного введення вортіоксетину з вальпроєвою кислотою при дослідженні поведінки щурів протягом плавання в динаміці пікротоксин-індукованої моделі хронічного епілептогенезу. Доведено формування порушення поведінки протягом плавання в динаміці пікротоксин-індукованого кіндлінга. Продемонстрована ефективна фармакологічна корекція порушень поведінки протягом плавання в разі сумісного застосування вальпроєвої кислоти з вортіоксетином. З'ясовано, що порівняльна протисудомна ефективність сумісного введення вальпроєвої кислоти з вортіоксетином є найвищою, після чого в бік зниження ефективності йдуть роздільні введення вортіоксетину та вальпроєвої кислоти. Автори вважають, що отримані результати та їх аналіз свідчить про доцільність клінічного тестування сумісного введення вортіоксетину з вальпроєвою кислотою в режимі політерапії у хворих на епілепсію з наявністю депресивного поведінкового компоненту.

**Ключові слова:** хронічна судомна активність, кіндлінг, посткіндлінг, безсудомна поведінка, поведінка протягом плавання, вортіоксетин, вальпроєва кислота, патофізіологічні механізми, патогенетична терапія

### **Вступ**

Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та більш-менш стійких психічних порушень [1-3].

Відомо, що ґрунт епілепсії є певними часовими та функціональними взаємозв'язками між іктальними (судомними) та інтеріктальними (несудомними) процесами, які детермінуються змінами активності епілептичної та антиепілептичної систем [1, 4-6]. При дослідженні електроенцефалографічних феноменів у обораного контингенту хворих слід пам'ятати про поведінкові судомні кореляти епілепсії [6-8]. Саме тому розрізняють та в порівняльному аспекті досліджують судомні поведінкові прояви та несудомні поведінкові реакції пацієнтів, які розглядають в якості провісників якнайшвидшого судомного нападу [5, 6, 9].

Несудомні порушення поведінки реєструються у більшості (понад 75 %) хворих на епілепсію і є частіше за все єдиним та провідним проявом вказаного захворювання [10, 11]. Проте, нейропатогенетичні механізми вказаних розладів поведінки залишаються недостатньо дослідженими в динаміці формування хронічного епілептогенезу, а питання стосовно патогенетично обумовленої корекції несудомних епілептиформних розладів поведінки не розглядається в аспекті комплексного лікування хронічного судомного синдрому. Такій постановці проблеми є певні пояснення, одне із яких – відсутність адекватних моделей епілептогенезу, які були би здатні дозволити з'ясування особливостей

формування поведінкових розладів в динаміці формування та надмірного розповсюдження хронічної судомної активності. Іншим поясненням є поліморфність захворювання: за умов хронічної епілепсії, додатково до значної кількості епізодів порушення поведінки, пов'язаної з перебігом основного захворювання, показано розвиток численних ускладнень, ймовірність розвитку епілептичного статусу, мимовільних відстрочених судом, частий розвиток фармакорезистентних форм захворювання тощо [12-14].

І якщо в якості адекватної моделі епілептогенезу, яка надає можливість прослідкувати в динаміці формування епілептичної активності розлади поведінки та визначити дисбаланс активності епілептичної та антиепілептичної систем, з урахуванням даних, отриманих академіком Г.М. Крижановським та його учнями, застосовується модель фармакологічного кіндлінга [4, 14, 15], то всебічне дослідження другого аспекту, вказаного вище, є складнішим, зважаючи на взаємопідсилення судомних (іктальних) та несудомних (поведінкових) розладів при формуванні хронічної епілептичної активності. Останнє підтверджується тим, що часті та сильні епізоди перенесеного психологічного стресу є чинниками ризику виникнення судомних розладів та провокують розвиток епілепсії [16-18], що суттєво підсилює інтенсивність судом та їх частоту у хворих на епілепсію. За таких умов судомні реакції можуть бути мінімізовані проведенням психіатричним антистресовим лікуванням [19].

Підхід до лікування депресії у хворих на епілепсію нині недостатньо розроблений [20]. Опубліковано поодинокі роботи, присвячені застосуванню антидепресантів у пацієнтів з епілепсією та депресією. Це пов'язано з тим, що в лікуванні таких хворих необхідно враховувати безліч чинників, насамперед взаємодію протіепілептичних препаратів і антидепресантів [21, 22].

Проведено частину дослідів, присвячених з'ясуванню особливостей формування несудомних порушень поведінки в щурів при кіндлінзі [10, 13, 14]. Доведено, що поведінка протягом плавання та її порушення реєструються при кіндлінзі [7, 8, 23]. Встановлено нормалізацію окремих типів несудомної поведінки щурів протягом інтеріктальних періодів кіндлінга в разі введення протисудомних препаратів, одним із ефективних з числа яких є вальпроєва кислота (ВПК) з мультимодальним антидепресантом вортіоксетином (ВТ) [24-26].

Для остаточного розуміння перспектив експериментальної картина мінімізації депресивних поведінкових проявів протягом інтеріктального періоду часу за умов хронічного епілептогенезу проведені окремі дослідження, за умов яких з'ясовували порівняльну ефективність компонентів комплексної корекції несудомної поведінки кіндлінгових тварин.

**Мета роботи** - визначити порівняльну ефективність сумісного введення вортіоксетину з вальпроєвою кислотою при дослідженні поведінки щурів протягом плавання в динаміці пікротоксин - індукованої моделі хронічного епілептогенезу.

#### **Матеріали та методи**

Експериментальні дослідження проводили на білих щурах лінії Вістар.

Для відтворення хронічного судомного синдрому використовували модель хімічного кіндлінгу, який відтворювали шляхом 24-добового в/очер введення пікротоксину (ПКТ) підпороговою дозою в діапазоні від 0.9 до 1.1 мг/кг [6]. Конвульсант вводили об'ємом 0,10-0,20 мл в однакових умовах (у той самий час доби, у лабораторії з однаковою освітленістю, вологістю, температурою і шумовим фоном). Після ін'єкції ПКТ щурів поміщали в індивідуальні прозорі пластмасові камери (10 см x 25 см x 30 см) і спостерігали протягом 60 хв. Судоми визначали візуально й оцінювали за загальноприйнятою 6-бальною шкалою [4].

Виділяли 5 груп щурів залежно від способів введення ВТ та ВПК. Дослідження поведінки протягом плавання, а якій виокремлювали пасивно-адаптивні та активно-адаптивні елементи [7], здійснювали після 18 введення ПКТ (стадія розвиненого хронічного судомного синдрому), після 24 введення ПКТ (завершений фармакологічний кіндлінг) і після 14-денного інтервалу по закінченню формування кіндлінга (38 доба дослідів, стадія посткіндлінгу) [15].

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням критеріїв АНОВА та Крушкалл-Валлісу. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0.05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Після розміщення у басейні з водою інтактних щурів у 4-х з них реєстрували по одному пасивно-адаптивному акту плавальної поведінки. Кількість пасивно-адаптивних актів у решти щурів була понад 3. Отже, середнє число пасивно-адаптивних актів у щурів контрольної групи дорівнювало  $2.19 \pm 0.27$ , а величина показника варіабельності дорівнювала 44% (табл. 1).

Таблиця 1

**Вплив сумісного введення вортиоксетину та вальпроєвої кислоти на вираженість поведінки щурів протягом плавання на стадії розвиненого кіндлінгу**

Групи тварин	Досліджувані показники			
	Число пасивно-адаптивних актів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник максимальної варіабельності, %	Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку
1. Контроль, n=9	$2.19 \pm 0.27$	44	0	$0.67 \pm 0.06$
2. Кіндлінг, n=11	$3.27 \pm 0.34$	72#	0	$1.41 \pm 0.11^*$
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	$2.54 \pm 0.22$	50	0	$1.38 \pm 0.13^*$
4. Кіндлінг + ВТ, n=6	$2.46 \pm 0.23$	50	0	$0.73 \pm 0.06 @ @$
5. Кіндлінг + ВПК+ВТ, n=6	$2.37 \pm 0.23$	33@	0	$0.52 \pm 0.05 @ @$

Примітки (у всіх таблицях): \* -  $p < 0.05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);

# -  $p < 0.05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (Крушквал-Валліс критерій);

@ -  $p < 0.05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (Крушквал-Валліс критерій);

@@ -  $p < 0.05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій).

По завершенні плавання щурам контрольної групи опускали в басейн мотузку, при цьому 3 тварини підіймалися по ній після візуального контакту, решта – після торкання до мотузки кінчиком морди. Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку становила  $0.67 \pm 0.06$  бала.

Після 18-го введення ПКТ у 2-х щурів реєстрували 2 пасивно-адаптивних плавальних акти, у решти щурів їх кількість перевищувала 3. Середній показник пасивно-адаптивних актів плавальної поведінки за таких умов був співставним з відповідним показником інтактних щурів ( $p > 0.05$ ), а показник варіабельності у щурів цієї групи дорівнював 72%, що значно перевищувало такий показник в контрольних спостереженнях ( $p < 0.05$ ).

По завершенні плавання вираховували, що ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з басейну, у кіндлінгових щурів після 18-го введення ПКТ, у 2.1 рази був більшим, ніж відповідний контрольний показник ( $p < 0.05$ ).

При дослідженні поведінки протягом плавання у щурів після 18-го введення ПКТ з роздільним та сумісним введенням ВТ та ВПК були зареєстровані такі ж самі поведінкові реакції, які виявилися тотожними з тими, що були відзначені у кіндлінгових щурів, в разі роздільного введення ВТ і ВПК.

Після введення ВТ щурам, яким 18 разів вводили ПКТ, кіндлінгові щури демонстрували в середньому  $2.46 \pm 0.23$  пасивно-адаптивних плавальних актів, що було на 24.8% менше, ніж у кіндлінгових щурів без введення ВТ ( $p > 0.05$ ). Показники варіабельності (50%) та максимальної варіабельності (0%) у щурів цієї групи були співставні з такими показниками у кіндлінгових щурів (в обох випадках  $p > 0.05$ ). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була візуально кращою, ніж у кіндлінгових щурів, та дорівнювала в середньому  $0.73 \pm 0.06$  бали, що в 1,9 рази було менше при порівнянні з

аналогічним показником у кіндлінгових щурів без введення ВТ ( $p < 0.05$ ).

Після сумісного введення ВПК і ВТ кіндлінгові щури демонстрували в середньому  $2.37 \pm 0.23$  пасивно-адаптивних плавальних актів, що не мало статистичних розбіжностей з показниками у кіндлінгових щурів ( $p > 0.05$ ).

При дослідженні поведінки протягом плавання у кіндлінгових щурів з роздільним та сумісним введенням ВТ та ВПК були зареєстровані такі ж самі поведінкові реакції, які виявилися тотожними з тими, що були відзначені у кіндлінгових щурів при роздільному введенні ВТ і ВПК (табл. 2).

Таблиця 2

**Вплив сумісного введення вортиоксетину та вальпроєвої кислоти на вираженість поведінки щурів протягом плавання на стадії сформованого кіндлінгу**

Групи тварин	Досліджувані показники			
	Число пасивно-адаптивних актів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник максимальної варіабельності, %	Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку
1. Контроль, n=9	$2.37 \pm 0.26$	44	0	$0.81 \pm 0.07$
2. Кіндлінг, n=11	$4.71 \pm 0.38^*$	91#	36#	$2.87 \pm 0.26^*$
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	$3.67 \pm 0.29^*$	67	33#	$2.19 \pm 0.19^*$
4. Кіндлінг + ВТ, n=6	$2.56 \pm 0.24@@$	33@	17	$1.07 \pm 0.09@@$
5. Кіндлінг + ВПК+ВТ, n=6	$2.29 \pm 0.27@@$	17@	0@	$0.89 \pm 0.09@@$

Після введення ВТ кіндлінговим щурам останні демонстрували в середньому  $2.56 \pm 0.24$  пасивно-адаптивних плавальних актів, що було вдвічі менше, ніж такий показник у кіндлінгових щурів без введення ВТ ( $p < 0.05$ ). Показник варіабельності у щурів цієї групи дорівнював 17%, що в 5.4 рази виявився меншим при порівнянні з таким показником у кіндлінгових тварин ( $p < 0.05$ ). Показник максимальної варіабельності (17%) у щурів цієї групи був співставним з відповідним показником у кіндлінгових щурів ( $p > 0.05$ ). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була візуально кращою, ніж у кіндлінгових щурів, та дорівнювала в середньому  $0.89 \pm 0.09$  бала, що було в 2.6 рази менше при порівнянні з аналогічним показником у кіндлінгових щурів без введення ВТ ( $p < 0.05$ ).

Після сумісного введення ВПК і ВТ кіндлінгові щури демонстрували в середньому  $2.29 \pm 0.27$  пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилось в 2.1 рази менше порівняно з таким показником у кіндлінгових щурів без сумісного введення ВПК і ВТ ( $p < 0.05$ ).

При дослідженні поведінки протягом плавання у посткіндлінгових щурів з роздільним та сумісним введенням ВТ та ВПК були зареєстровані такі ж самі поведінкові реакції, які виявилися тотожними з тими, що були відзначені у кіндлінгових щурів, в разі роздільного введення ВТ і ВПК (табл. 3)

Після введення ВТ щурам в стадії посткіндлінгу останні демонстрували в середньому  $2.61 \pm 0.23$  пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилось на 29% менше, ніж такий показник у посткіндлінгових щурів без введення ВТ ( $p > 0.05$ ). Показники варіабельності (50%) і максимальної варіабельності (33%) у щурів цієї групи виявилися співставними з відповідними показниками у посткіндлінгових щурів ( $p > 0.05$ ). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була візуально кращою, ніж у посткіндлінгових щурів, та дорівнювала в середньому  $1.26 \pm 0.11$  бали, що було в 1.5 рази менше відповідно такого показника у посткіндлінгових щурів без введення ВТ ( $p < 0.05$ ).

Після сумісного введення ВПК і ВТ щури в стадії посткіндлінга демонстрували в середньому  $2.19 \pm 0.26$  пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилось в 1.7 рази менше порівняно з таким показником у посткіндлінгових щурів без сумісного введення ВПК і ВТ ( $p < 0.05$ ).

Таким чином, в динаміці ПКТ - індукованого кіндлінга в щурів реєструються порушення поведінки протягом плавання, яку ми віднесли до так званих несудомних

різновидів поведінки. Такий методологічний підхід повністю відповідає сформульованій концепції дослідження, оскільки порушення поведінки протягом плавання характерні для інтеріктальних періодів кіндлінг - спричиненого хронічного епілептогенезу [7, 8, 14]. Виявлені порушення поведінки протягом плавання прогресували в динаміці формування кіндлінгової моделі епілепсії та були максимальними на етапах завершеного кіндлінга та в стадії посткіндлінгу.

Таблиця 3

**Вплив сумісного введення вортиоксетину та вальпроєвої кислоти на вираженість поведінки щурів протягом плавання на стадії посткіндлінгу**

Групи тварин	Досліджувані показники			
	Число пасивно-адаптивних актів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник максимальної варіабельності, %	Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку
1. Контроль, n=9	2.27±0.24	44	0	0.86±0.09
2. Посткіндлінг, n=11	3.68±0.29*	64	45#	1.94±0.17*
3. Посткіндлінг + ВПК, n=6	2.81±0.26	67	50#	1.48±0.13
4. Посткіндлінг + ВТ, n=6	2.61±0.23	50	33	1.26±0.11@@
5. Посткіндлінг + ВПК + ВТ, n=6	2.19±0.26@@	33@	17@	0.77±0.07@@

Доведено, що порушення поведінки протягом плавання, яку демонструють щури на стадіях розвиненого та сформованого кіндлінгу, а також на стадії підвищеної судомної готовності – посткіндлінгу, висвітлює внутрішню стріарну дисфункцію, погіршення релейної функції струатуму та погіршення здатності мозку перемикатися до активно-адаптивних поведінкових актів. Ці дані узгоджуються з аналогічними порушеннями поведінки за умов інших видів хронічного епілептогенезу [4, 6-8], а також доповнюються виявленими нами за аналогічних умов мнестичних дисфункцій [24]. Досліди по визначенню особливостей поведінки протягом плавання демонструють ключову роль стріатуму у формуванні несудомних поведінкових порушень, що також висвітлює одну з найважливіших функцій цієї структури мозку в регуляції його збудливості та детермінації характеру розповсюдженості надмірної судомної активності, разом з іншим нейрональними структурами, які відносяться до епілептичної та антиепілептичної системи мозку [5, 23, 27].

Наші результати свідчать про те, що на 18-й добі досліду нормалізація показника варіабельності та ступеня контакту з мотузкою у щурів виявилися тотожними з аналогічними показниками в контрольних вимірюваннях в разі сумісного введення ВПК з ВТ. У кіндлінгових щурів виявлено нормалізацію показників пасивно-адаптивних плавальних актів, показника варіабельності та здатності переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку після введенням їм ВТ та сумісного введення ВПК з ВТ. У щурів в стадії посткіндлінгу зареєстровано нормалізацію кількості пасивно-адаптивних плавальних актів, показників варіабельності та здатності переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку після сумісного введення ВПК з ВТ.

Отримані дані свідчать про ефективну фармакологічну корекцію порушень поведінки протягом плавання в разі сумісного застосування ВПК з ВТ. При цьому меншу ефективність корекції несудомної поведінки було виявлено в разі застосування ВТ. І насамкінець найменшу ефективність ми відзначили після введення ВПК.

Отримані в цій роботі дані узгоджуються з отриманими нами раніше позитивними результатами сумісного застосування ВПК з ВТ в аспекті відновлення когнітивних порушень на етапах розвиненого та сформованого ПКТ - індукованого кіндлінгу та посткіндлінгу [24]. В такому разі маємо всі підстави вважати отримані результати експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного тестування ефектів сумісного введення ВТ з ВПК при клінічній маніфестації поведінкових порушень у хворих на епілепсію.

Відзначимо, що дослідження безсудомних різновидів поведінки та їх розладів протягом відзначених термінових інтервалів формування хронічної епілептичної активності є важливим для застосування визначених порушень поведінкової активності в якості ранішньої діагностики маніфестації епілепсії, коли моторні судомні прояви відсутні, а ймовірні поведінкові розлади не набувають максимальної інтенсивності.

Резюмуючи, відзначимо, що отримані дані свідчать про балансуючі системно - антисистемні взаємовідношення, дисбаланс в яких протягом розвитку ПКТ - спричиненої форми хронічного судомного синдрому дозволяє реалізувати несудомні форми поведінки тварин в інтеріктальний період часу [1, 21, 23, 28]. Експериментальні результати та їх аналіз свідчить про доцільність клінічного тестування сумісного введення ВТ з ВПК в режимі політерапії у хворих на епілепсію з наявністю депресивного поведінкового компонента.

### **Висновки**

1. В динаміці пікротоксин - індукованого кіндлінга в щурів реєструються порушення поведінки протягом плавання. Виявлені порушення поведінки протягом плавання прогресували в динаміці формування кіндлінгової моделі епілепсії та були максимальними на етапах завершеного кіндлінга та в стадії посткіндлінгу.

2. Дослідження безсудомних різновидів поведінки та їх розладів протягом відзначених термінових інтервалів формування хронічної епілептичної активності є важливим для застосування визначених порушень поведінкової активності в якості ранішньої діагностики маніфестації епілепсії, коли моторні судомні прояви відсутні, а ймовірні поведінкові розлади не набувають максимальної інтенсивності.

3. Отримані дані свідчать про вдалу фармакологічну корекцію порушень поведінки протягом плавання в разі сумісного застосування ВПК з ВТ. Порівняльна протисудомна ефективність сумісного введення ВТ з ВПК є найвищою, після чого в бік зниження ефективності йдуть роздільні введення ВТ та ВПК.

4. Експериментальні результати та їх аналіз свідчить про доцільність клінічного тестування сумісного введення ВТ з ВПК в режимі політерапії у хворих на епілепсію з наявністю депресивного поведінкового компонента.

### **Література/ References:**

1. Вастьянов Р.С. Вивчення патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обгрунтованої комплексної терапії судомного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2008; 8; 4(24): 191-197. [Vastyanov R,S. *The study of pathophysiological mechanisms of chronic epileptic activity as a possible way to develop a pathogenetically based complex therapy of convulsive syndrome. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2008; 8; 4(24): 191-197*].

2. Bertran F. Epilepsy today. Rev Infirm. 2018; 67(243): 14-16.

3. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. Pharmacol Rev. 2020; 72(3): 606-638.

4. Вастьянов Р.С. Патофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329. [Vastyanov R,S. *Pathophysiological mechanisms of epileptic activity in chronic epilepsy (experimental study). Diss. ... Dr. Sci. Odesa. 2013: 329*].

5. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Бакуменко И.К. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169. [Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Bakumenko I.K. *Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. Experimental and clinical aspects. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169*].

6. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. Киндлинг и эпилептическая активность. Одесса: Астропринт. 1999: 191 [Shandra A.A., Godlevsky L.S., Brusentsov A.I. *Kindling and epileptic activity. Odessa: Astroprint. 1999: 191*].

7. Вастьянов Р.С., Олійник А.А., Кашенко О.А. Зміни поведінки щурів протягом плавання при пілокарпінових судомах. Одеський медичний журнал. 2002; 6: 11-

15. [Vastyanov R.S., Oliynyk A.A., Kashchenko O.A. *Changes in the behavior of rats during swimming during pilocarpine convulsions. Odesa Medical Journal.* 2002; 6: 11-15].
8. Вастьянов Р.С., Копйова Н.В. Особливості емоційної поведінки щурів в динаміці розвитку пілокарпін-спричинених спонтанних судом. Український медичний альманах. 2009; 12(1): 28–33.. [Vastyanov R.S., Koryova N.V. *Peculiarities of the emotional behavior of rats in the dynamics of the development of pilocarpine-induced spontaneous seizures. Ukrainian medical almanac.* 2009; 12(1): 28–33].
9. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Маразати А.М. Киндлинг как модель формирования нарушений поведения. Успехи физиологических наук. 1990; 21 (4): 50-68. [Shandra A.A., Godlevsky L.S., Marazati A.M. *Kindling as a model of behavioral disorders formation. Advances in Physiological Sciences.* 1990; 21 (4): 50-68].
10. Вастьянов Р.С., Топал М.М., Стоянов О.М., Брошков М.М., Галузінська М.І., Левковська В.Ю., Шпота О.Є. Нейрофармакологічний аналіз модуляції активності хвостатого ядра при хронічній судомній активності. Світ медицини та біології. 2019; 1(67): 126-133. [Vastyanov R.S., Topal M.M., Stoyanov O.M., Broshkov M.M., Galuzinska M.I., Levkovska V.Yu., Shpota O.E. *Neuropharmacological analysis of modulation of caudate nucleus activity in chronic seizure activity. The world of medicine and biology.* 2019; 1(67): 126-133].
11. Franks RP. Psychiatric issues of childhood seizure disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2003; 12: 551-565.
12. Годлевський Л.С., Полясний В.О., Овчиннікова О.Г., Десятський В.В., Цевелев В.Л., Петелкакі О.В. Модуляція стану антиепілептичної системи мозку під впливом кетагенної дієти в умовах резистентного епілептичного синдрому. Нейрофізіологія. 2011; 43(6): 580-582. [Godlevskiy L.S., Polyasnyi V.O., Ovchinnikova O.G., Desyatskiy V.V., Tsevelev V.L., Petelkaki O.V. *Modulation of the state of the antiepileptic system of the brain under the influence of a ketogenic diet in the conditions of resistant epileptic syndrome. Neurophysiology.* 2011; 43(6): 580-582].
13. Vastyanov RS, Stoyanov OM, Platonova OM, Yermuraki PP, Ostapenko IO, Tatarko SV, Bibikova VM. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis. *World of medicine and biology.* 2021; 1(75): 181-186.
14. Vastyanov RS, Kirchev VV, Muratova TM, Kashchenko OA, Vastyanova OV, Tatarko SV, Zayats LM. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes. *World of medicine and biology.* 2021; 2(76): 183-188.
15. Shandra AA, Mazarati AM, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model. *Epilepsia.* 1996; 37(3): 269-274.
16. Salpekar JA, Basu T, Thangaraj S, Maguire J. The intersections of stress, anxiety and epilepsy. *Int Rev Neurobiol.* 2020; 152: 195-219.
17. Thapar A., Kerr M., Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: Investigating the relationship between psychological factors and seizures. *Epilepsy Behav.* 2009; 14: 134–140.
18. Vishnoi S, Raisuddin S, Parvez S. Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress in Epilepsy: Modulatory Role of Melatonin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2016; 35(4): 365-374.
19. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harvard Rev. Psychiatry.* 2000; 8: 8-17.
20. Литовченко Т.А., Михайлов Б.В. Депрессия и эпилепсия. *НейроNews.* 2008; 3: 45-50. [Litovchenko T.A., Mikhailov B.V. *Depression and epilepsy. NeuroNews.* 2008; 3:45-50].
21. Остапенко І.О. Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі. Дис. ... доктора філософії. Одеса. 2023: 221. [Ostapenko I.O. *Pathogenetic mechanisms of depression in chronic convulsive syndrome. Diss. ... PhD (med.). Odesa.* 2023: 221].

22. Vishnoi S, Raisuddin S, Parvez S. Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress in Epilepsy: Modulatory Role of Melatonin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2016; 35(4): 365-374.
23. Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. *Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy*. Feng Ru Tang (Ed.). Singapore: Research Signpost; 2009. 99–120.
24. Остапенко І.О. Вплив брінтелліксу на вираженість процесів пам'яті та навчання за умов хронічного судомного синдрому. *Вісник морської медицини*. 2022; 2(95): 38-51.. [Ostapenko I.O. The effect of brintellix on the severity of memory and learning processes under conditions of chronic convulsive syndrome. *Journal of marine medicine*. 2022; 2(95): 38-51].
25. Ostapenko I.O. The perspectives of pharmacological correction of depressive disorders and cognitive deficit as post-traumatic epilepsy leading syndromes. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(2): 360-369.
26. Ostapenko IO. Impact of vortioxetine with antiepileptic drugs combined administration on non-convulsive behaviour in kindled rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13 (3): 432-441.
27. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology*. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
28. Ostapenko IO. Dynamic changes of striatal neurotransmitter systems activity cause changes in behavioral non-convulsive disorders of depressive nature in the course of chronic seizure activity formation in kindling model of epileptogenesis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13 (4): 386-403.

#### **Внесок авторів/ Authors' Contribution:**

Концептуалізація (Остапенко І.О., Волохова Г.О.), методологія (Ляшенко С.Л.), формальний аналіз (Кірчев В.В., Бабій В.П.), керування даних (Вастьянов М.Р.), формування висновків (Остапенко І.О., Колесниченко О.О.), написання статті (Кірчев В.В., Вастьянов М.Р.). Всі автори прочитали й погодились 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.

#### **Висновок комісії по біоетиці/ Institutional Review Board statement.**

Роботу було ухвалено Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №126 від 07.12.2017 р.). Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими V національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Досліди проводились з урахуванням правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP), закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21 лютого 2006 року. Утримання експериментальних тварин до, а також протягом дослідів відповідало загальноприйнятим нормам. Евтаназію тварин здійснювали з урахуванням положень, регламентованих додатком №8 («Правила гуманного обігу з лабораторними тваринами») «Санітарних правил по обладнанню, устаткуванню й змісту експериментально-біологічних клінік (віваріїв)» (№1045-73).

#### **Подяка /Acknowledgments**

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковому колективу свого закладу

#### **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 20.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.8:613.68](091)(092)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889286>

О. М. Стоянов, А. С. Сон

**У ВИТОКІВ НЕВРОЛОГІЇ У СТРУКТУРІ МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ****(ДО 100 - РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ВИДАТНОГО НЕВРОЛОГА  
ЮРІЯ ЛЬВОВИЧА КУРАКО)**

Одеський національний медичний університет

**Summary.** Stoyanov O. M., Son A. S. **AT THE ORIGINS OF NEUROLOGY IN THE STRUCTURE OF MARINE MEDICINE (TO THE 100<sup>TH</sup> ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF THE OUTSTANDING NEUROLOGIST YURI LVOVICH KURAKO).** – *The Odessa National Medical University; e-mail: [anstoyanov@ukr.net](mailto:anstoyanov@ukr.net).* The article is dedicated to the centenary of Doctor of Medical Sciences, Honored Worker of the Higher School of Ukraine, laureate of the State Prize of Ukraine, Professor Yuri Lvovich Kurako, a prominent neurologist who worked within the walls of the Odessa National medical university (former: N. I. Pirogov Odessa medical institute) for more than half a century, and headed the Department of nervous diseases for more than 30 years. The authors tried to consider the scientific, pedagogical, and medical activities related to various aspects of marine medicine, which he was engaged in during his work within the walls of the institute/university. The beginning of his scientific and pedagogical activities coincided with the rapid development of the sea and river fleet in the country. He was in the forefront of medical scientists at the university actively participating in resolving pressing issues of marine medicine due to the emerging need for a scientific approach in medical support for ships, bases, ports, etc. For a number of years, Yu. L. Kurako headed the republican problem commission and the OMI problem commission “Physiology and pathology of human adaptation to the conditions of the World Ocean.” Work on this scientific topic is a logical development of the ideas of the famous vegetologist Academician G. I. Markelov. YL Kurako Formulated the concept of neuro - vegetative adaptation - as a complex multimodal process with parity participation of the somatic and autonomic nervous systems, as well as the mental sphere of a person. He focused on the peculiarities of the psychovegetative characteristics of the studied population, depending on the clinical course of the adaptation process.

**Key words:** Yurii Lvovich Kurako, marine medicine, neurology, lesions of the central and peripheral nervous systems.

**Реферат.** Стоянов О. М., Сон А. С. **У ВИТОКІВ НЕВРОЛОГІЇ У СТРУКТУРІ МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ (ДО 100-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ВИДАТНОГО НЕВРОЛОГА ЮРІЯ ЛЬВОВИЧА КУРАКО).** Стаття присвячена сторіччю з дня народження доктора медичних наук, заслуженого працівника вищої школи України, лауреата Державної премії України професора Юрія Львовича Курако - видатного невролога, який понад півстоліття пропрацював у стінах Одеського національного медичного університету (ОНМедУ. Раніше – Одеський медичний інститут ім. М. І. Пирогова) і понад 30 років керував кафедрою нервових хвороб. Автори спробували розглянути науково - педагогічну та лікарську діяльність вченого, пов'язану з різними аспектами морської медицини, якою він займався упродовж своєї роботи у стінах інституту. Початок його науково-педагогічної діяльності збігся з бурхливим розвитком морського та

річкового флоту в країні, тому ювіляр був у перших рядах вчених - медиків, що активно брали участь у вирішенні актуальних питань морської медицини через необхідність наукового підходу в медичному забезпеченні осіб плавскладу, судів, баз, працівників портової інфраструктури. Протягом десятиріч Ю. Л. Курако очолював республіканську проблемну комісію та проблемну комісію Одеського медичного інституту «Фізіологія та патологія адаптації людини до умов Світового океану». Робота з цієї наукової тематики - логічний розвиток ідей відомого вегетолога академіка Г. І. Маркелова. Ю. Л. Курако сформулював концепцію нейрон - вегетативної адаптації як комплексного полімодального процесу з паритетною участю соматичної та вегетативної нервових систем, а також психічної сфери людини та акцентував увагу на особливостях психовегетативних характеристик дослідженого контингенту залежно від клінічного перебігу адаптаційного процесу.

**Ключові слова:** Юрій Львович Курако, морська медицина, неврологія, ураження центральної та периферичної нервових систем.



У серпні 2024 року виповнилось 100 років від дня народження видатного клініциста - невролога, вченого та педагога – доктора медичних наук, заслуженого працівника Вищої школи України, лауреата Державної премії України, професора Юрія Львовича Курако, який з 1972 по 2002 р. очолював кафедру нервових хвороб Одеського національного медичного університету (ОНМедУ, раніше – Одеський медичний інститут ім. М. І. Пирогова).

Так склалося, що витримавши великий конкурс та вступивши до клінічної



Клинический ординатор кафедры нервных болезней (1951)

ординатури (1951 р.) на кафедру нервових хвороб Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова, якою на той момент керував всесвітньо відомий вегетолог - академік АН УРСР Григорій Іванович Маркелов, молодому лікарю довелося, окрім класичної загальної та спеціальної неврології, освоювати нові положення, теорії, напрямки, пов'язані з піонерськими розробками Григорія Івановича та його учнів, співробітників кафедри та/або очолюваного ним науково-дослідного психоневрологічного інституту (ОНПНІ). Цей НДІ займався винятково проблемами фізіології та патології вегетативної нервової системи [1, 2, 3, 4].

З того часу Юрій Львович Курако безперервно понад півстоліття пропрацював в ОНМедУ. Початок його науково - педагогічної діяльності збігся з бурхливим розвитком морського та річкового флоту в країні і він був у перших рядах учених - медиків університету, яких цікавила проблема морської медицини через необхідність наукового підходу в медичному забезпеченні суден, баз, портів тощо. На той момент в Одесі був зосереджений флот найстарішого і найбільшого пароплавства на Чорному морі з базовими портами в Південній Пальмірі. Відбудову-валося та розвивалося Дунайське пароплавство, будувалися судна нафтоналивного профілю та суховантажний флот, активно працювали в океанах рибопро-мислове об'єднання «Антарктика», китобійні флотилії «Радянська Україна» та «Слава», флагман рибпромислового флоту СРСР РПБ «Восток» та ін. Таким чином, водний транспорт був однією з основних та перспективних галузей народного господарства.

Специфіка, різноманітність та особливості умов роботи десятків тисяч моряків, докерів, портових працівників та різних допоміжних служб, ставили перед медичною наукою безліч завдань: підготовка лікарських кадрів, створення профільних НДІ, лабораторій, будівництва потужної лікувально-профілактичної бази, професійний відбір, контроль трудових навантажень, розробка раціонального харчування та інш. [5, 6].

На думку заслуженого діяча науки та техніки України, д. мед. н., професора Л. М. Шафрана та директора Одеської філії, а потім Всесоюзного НДІ гігієни водного транспорту (1978 – 2004), заслуженого діяча науки та техніки України, професора, д. мед. н. А. М. Войтенко у короткі терміни вперше на території колишнього СРСР було сформовано медичний науково-виробничий комплекс, який вирішував завдання, що стосуються всіх морських та річкових регіонів колишнього СРСР [ 7 ].

У 1977 році на базі Чорноморської центральної клінічної лікарні на водному транспорті вперше в СРСР в Одеському медичному інституті відкрито кафедру морської медицини (завідуючи доцент М.С. Денисюк (1977-1986), академік АМН України, заслужений діяч науки та техніки України, заслужений лікар України, д. мед. н., професор О. О. Лобенко (1986-2005), заслужений діяч науки і техніки України, д. мед. н., професор О.М. Ігнат'єв - з 2005 р.), здійснювалася підготовка лікарів відповідної кваліфікації до роботи на водному транспорті [ 8, 9].

Протягом кількох років Ю. Л. Курако очолював республіканську проблемну комісію та проблемну комісію Одеського медичного інституту «Фізіологія та патологія адаптації людини до умов Світового океану».

Робота з даної наукової тематики - логічний розвиток ідей академіка Г. І. Маркелова щодо еволюційної вегетології, кліматології, адаптаційних та регуляторних можливостей оптико - вегетативної системи, ольфакто - вегетативних магістралей, фізіологічного функціонування та патологічних дисрегуляцій різних відділів.

Ю. Л. Курако сформулював концепцію нейрон - вегетативної адаптації як комплексного полімодального процесу з паритетною участю соматичної та вегетативної нервових систем, а також психічної сфери людини, акцентував увагу на особливостях психовегетативних характеристик дослідженого контингенту залежно від клінічного перебігу адаптаційного процесу, а також на ролі симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС в адаптогенезі.

Він також визначив закономірності та фази адаптації моряків в умовах тривалих рейсів, сформулював основи моделі загального адаптаційного синдрому та виявив понад 40 факторів ризику, які впливають на адаптаційний процес, багато з яких мають виражений стресовий потенціал як екзогенного, так і ендогенного характеру. Також була надана їх класифікація, яка включає екологічний, судновий, соціальний та психофізіологічний блоки. У процесі розладу адаптації формуються стани різного функціонального регістру (донозологічний, преморбідний та патологічний, що відповідає рівням розладу – субкомпенсація, декомпенсація, повна дезадаптованість) [1, 2, 4].

Отримані дані вивчення дезадаптаційних синдромів дали змогу ефективно впливати на лікувально - профілактичний процес. Методики, що розроблені, допомагають прогнозувати розвиток дезадаптації та своєчасно коригувати останню. За матеріалами НДР кафедри нервових хвороб видано навчальний посібник, методичні рекомендації,

інформаційні листи, отримано численні авторські свідоцтва на винаходи. Фрагменти НДР викладено у двох виданнях «Довідника судового лікаря» [10 -13].

На підставі вивчення професійних психоневрологічних захворювань моряків ЧМП захищено кандидатську дисертацію Л. А. Звягіної «Корекція початкових проявів недостатності кровообігу мозку в осіб плавскладу методом квантової адептації людини до умов Світового океану» (1995); докторська дисертація В. Ю. Волянського «Нейровегетативні аспекти адаптації людини до умов Світового океану» (1995); докторська дисертація В. С. Пономарчука «Ранні функціональні зміни зорового аналізатора та патогенетичні механізми, що схильні до їх розвитку при дисфункції вегетативної нервової системи» (1995).

Юрій Львович Курако – дійсний член міжнародних (МАНТІ, РАПН, Нью-Йоркської) та національних (АНТКУ, АНВШУ, АННПУ) Академій наук; чотири рази лауреат найвищої неврологічної нагороди України – Премії ім. Б. Н. Маньковського. Він також був нагороджений дипломом лауреата та нагородою АНВШУ ім. Ярослава Мудрого, почесним знаком Президії Академії наук «Розум, доблесть, честь».



Вчена рада Одеського психоневрологічного інституту

Очоловав Одеське обласне науково-практичне товариство неврологів, психіатрів та наркологів, був заступником голови правління Одеського Будинку вчених, членом редакційних нарад журналів «Невропатология и психиатрия им. С. С. Корсакова», «Лікарська справа», «Одеський медичний журнал», «Український медичний часопис», «Український гомеопатичний щорічник» та редколегії журналу «Український вісник психоневрології».

Проф. Курако є автором понад 600 друкованих наукових праць, 27 монографій, 22 винаходів, неодноразово нагороджувався медалями різних виставок. Під його керівництвом підготовлено 11 докторських та 38 кандидатських дисертацій [14 - 19].

З 1967 року Юрій Львович активно працював у напрямі досліджень, пов'язаних із психоневрологічними проблемами, що виникають у моряків та працівників берегових служб. Він також очолював низку клініко - експериментальних досліджень процесів адаптації організму при екстремальних впливах на нього, займався питаннями діагностики та клініки гострих синдромів, які можуть виникнути в умовах рейсів.

Під його керівництвом були досліджені шляхи профілактики, лікування, експертизи, низки організаційно-методичних питань охорони здоров'я та викладання актуальних питань неврології для суднових лікарів на ФУЛ Одеського медінституту.



Перші наукові публікації співробітників кафедри, яку очолював Ю.Л. Курако з морської медицини датовані 1970-1972 р.р. та знаходяться в бібліотеці ОНМУ.

При науковому консультуванні професора Юрія Львовича Курако у 1986 р. було видано бібліографічний покажчик робіт «Актуальні проблеми морської медицини», у якій ввійшли публікації співробітників кафедри, у тому числі спільно з судновими лікарями. На

момент опублікування цього видання вже налічувалося 323 наукові роботи. Тобто за невеликий тимчасовий період (створення 1967 року в ОМІ вперше в країні спеціальної проблемної комісії, а через 10 років - першої в СРСР кафедри морської медицини) велися активні дослідження в цій галузі, яка посіла провідне місце у науковій роботі ОМІ. На 1978 р. у цих дослідженнях брали участь 20 кафедр теоретичного та клінічного профілю [20].

За цей період Юрієм Львовичем одноособово чи у співавторстві опубліковано 19 наукових праць, результати яких доповідали на форумах українського, союзного та світового рівня. Усього їм було опубліковано 39 робіт, що стосуються психоневрологічних аспектів морської медицини [21].

Медичний університет (на той час інститут) став першим науковим центром у країні, що вивчав теоретичні та клінічні аспекти медицини транспорту в особливо гострих питаннях життєдіяльності та режимах роботи на судах та березі, а співробітництво з НДІ гігієни водного транспорту та іншими профільними медичними установами підвищувало рівень досліджень, скорочувало час вирішення поставлених завдань та робило швидким їх впровадженням у практику. Не останню роль у цьому відіграли роботи кафедри неврології та особисто професора Курако Ю. Л.

Юрій Львович брав найактивнішу участь та був задіяний у редакційних колегіях численних виданнях та збірниках праць з морської медицини - Матеріали 3-ї науково-практичної конференції з проблеми морської медицини. Вип. 2 "Актуальні питання охорони здоров'я на водному транспорті", Одеса, 1972. 183 с.; Матеріали Республіканської науково-практичної конференції з питань охорони здоров'я на водному транспорті (Одеса, 1975); Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання морської медицини» (Одеса, 1978), неодноразово працював в організаційних комітетах конференцій.

Деякі роки під час літніх канікул Ю. Л. Курако ходив судновим лікарем. Відвідав 37 країн як моряк та як вчений, беручи участь у роботі конгресів, симпозіумів [22]. Юрій Львович завжди казав, що до будь-якої подорожі треба готуватися, тому для кожної країни в нього були короткі рекомендації, щодо пам'яток які необхідно оглянути.

Ю. Л. Курако автор глави «Нервові та психічні захворювання та синдроми» у довіднику суднового лікаря. за ред. к. мед. н. А. О. Лобенко (1983) [23]. У ньому коротко відображені основні проблеми неврології, у тому числі, невідкладної, які доводиться вирішувати судновим лікарям, особливо в умовах тривалих рейсів, різких змін кліматичних умов праці. Описано основну симптоматику мозкових інсультів залежно від локалізації

геморагії чи ішемії, необхідні поетапні заходи та лікування інсультів та коморбідних станів у гострому періоді, рекомендації щодо профілактики можливих ускладнень. Вегетативна дистонія стосується дисфункції як вісцеральних, так і судинних систем, які можуть бути проявом неврозів, соматичної патології, алергії, інтоксикацій. На розвиток таких автономних дисфункцій впливають професійні чинники - іонізуюча радіація, поля ВЧ, НВЧ, умови тропічних широт, особливості трансмеридіаних рейсів. У рекомендаціях з профілактики та терапії неврологічної симптоматики представлені раціональні режимні заходи, широкий діапазон препаратів, що впливають на симпатичний або парасимпатичний відділи ВНС, можлива в умовах судна фізіотерапія, а також схеми усунення симпатоадреналових або вагоінсулярних кризів. Важливим невідкладним станом є епілептичний статус схему допомоги при якому надано також.



Одним із основних профзахворювань серед осіб плавскладу є патологія периферичної нервової системи з вираженим больовим синдромом та проявами невритів, невралгій, вертеброгенної патології. Надано рекомендації з усунення цих станів. За аналогічною схемою автором надані лаконічні та водночас вичерпні рекомендації для

діагностики, лікування та профілактики запальних захворювань мозку та оболонки; гіпоталамічних кризів; алкогольних: інтоксикацій, галюцинозів, параної, депресії, дипсоманії; суїцидальних спроб, психомоторного збудження, реактивних психозів, галюцинаторно - параноїдних станів. Важливий аспект, який коротко виклав Ю. Л. Курако, стосується загальних питань організації психотерапевтичної допомоги на борту. В 1992 довідник був перевиданий, перероблений та доповнений [ 24 ].

Опубліковані роботи Юрія Львовича представляють для неврологів невідомий інтерес. Ряд досліджень підтверджують та розвивають ідеї корифея вегетології академіка Г. І. Маркелова про те, що вегетативна система - основний біологічний апарат пристосування до навколишнього середовища, що має метеотропізм, тому всі фазові коливання зовнішнього середовища впливають на її реактивність. У разі рейсу такі реакції («напруга») вегетативної системи найбільш наочні через коливання фізичних і кліматичних чинників, тому у своїх проявах вегетативні дисфункції можуть досягати значної декомпенсації. Обстеження вегетативної системи у плавскладу проводилося в динаміці до та після рейсу. Вивчалася велика кількість, у тому числі складних, вегетативних проб. Багато з них було запропоновано на кафедрі неврології, для чого було сконструйовано низку діагностичних пристроїв та вже за первинного обстеження в деяких осіб плавскладу було виявлено компенсовані вегетативні зрушення. Це дозволило припустити можливість декомпенсації за умов подальшої напруженості механізмів адаптації. Наприкінці рейсу дійсно виявляли симптоми вегетативно-судинної дистонії, а також невірноважений тип нервової діяльності, що провокувало формування невротичних розладів. Для профілактики цих станів використовувати мінеральні комплекси, тканинну стимулюючу терапію, а також широкий арсенал психотропних засобів [25].

Деякі роботи присвячені усуненню вегетативних кризів, як найбільшого прояву дезадаптуючих процесів у автономній нервовій системі. Насамперед зміна кліматичних факторів в умовах рейсу відбивається на гіпоталамічній ділянці, що здійснює інтеграцію нервової та гуморальної регуляції та впливає на стан вісцеральних органів. Серед виявлених гіпоталамічних синдромів лідував вегетативно - судинний, який виявлявся різноманітними кирзовими станами. Професор Ю. Л. Курако та доцент М. А. Попова докладно описують ці стани, які тяжко переносилися моряками за умов рейсу. Автори

пропонують у момент початку пароксизму змінювати, але не припиняти, рухову активність. Діяльність кінестетичного аналізатора активує кору мозку та адреналову систему з можливим перериванням розвитку кризи, у випадках його розвитку автори пропонують використовувати вегетотропні препарати. Психоемоційні нашарування повинні купуватися транквілізаторами та антидепресантами [26].

Дослідження, виконані разом із співробітниками кафедри, акцентують увагу на соціальному мікрокліматі при тривалому морському плаванні, що може спричинити невротичні розлади. У ряду моряків після рейсу було виявлено порушення коркової нейродинаміки з усім «букетом» скарг та симптомів, переважно вегетативного спектра. На думку авторів, за такими особами має бути встановлений лікарський контроль. Рекомендовані тканинна та вітамінотерапія, препарати фосфору [27].

Юрій Львович вивчав неврологічний статус у членів екіпажів суден на підводних крилах, які належать до швидкохідних суден, що потребує особливої уваги оскільки праця судноводіїв відрізняється особливою напруженістю, - у рубці має бути не менше двох осіб, існують особливості виведення на «крило» та зупинки, трудової вахти, що провокують можливі ураження соматичної нервової системи. Виявлено комплекси симптомів, що свідчать про зацікавленість кіркових, мозочково-вестибулярних структур, зорового аналізатора. Переважно симптоми мали минулий характер. При збільшенні тривалості плавання до 2 доби симптоми наростали, приєднувалися мозочково-вестибулярні розлади, з'являвся ністагм, нестійкість у позі Ромберга, легкий інтенційний тремор, іноді атаксія. При цьому найбільш вразливим контингентом були капітани та мотористи. Було зроблено висновок про необхідність переглядати деякі положення правил охорони праці [28].

У роботах, що стосуються судинної патології мозку, особливе значення було надано наявності вегетативної лабільності в умовах тривалих рейсів з частими переходами різних кліматичних поясів, що може призвести до транзиторних розладів мозкового кровообігу [29].

Вивчено показники вегетативної та нейросоматичної адаптації за даними капіляроскопії. При цьому реакція дезадаптації переважно мала характер вазоспазму, що є проявом симпатикотонії. Це підтверджувалося шкірною термографією, і навіть даними пульсометричних проб. Надані рекомендації щодо оптимізації праці [30].

Розроблено схеми комплексної терапії та надано рекомендації для низки патологічних станів, що виникають у моряків із залученням периферичної нервової системи. При цьому використовувалася фізична стимуляція нервово-м'язового апарату у профілактиці низки несприятливих станів, пов'язаних із тривалими морськими рейсами [31].

Під керівництвом Ю. Л. Курако, окрім науково-дослідної роботи, з огляду на серйозний науково - педагогічний потенціал для підвищення кваліфікації суднових лікарів по лінії ФУЛ, було розроблено цикл лекцій та практичних занять у плані експрес - діагностики та надання невідкладної неврологічної допомоги у суднових умовах [32].

Протягом усього періоду існування лабораторій, згодом філії московського, потім всесоюзного НДІ гігієни водного транспорту, а нині Українського НДІ медицини транспорту (директор – д. мед. н., професор, заслужений діяч науки та техніки України, президент наукової спілки патофізіологів України, позаштатний спеціаліст МОЗ України з питань суднової медицини Анатолій Іванович Гоженко) підтримувався тісний творчий науковий зв'язок кафедри нервових хвороб ОНМедУ під керівництвом Ю.Л.Курако зі співробітниками НДІ по лінії роботи Проблемної комісії «Наукові основи гігієни та фізіології адаптації людини до умов Світового океану», у напрямі розробок методів діагностики у психофізіології та фізіології праці моряків. Співробітниками НДІ (Нетудихатка О. Ю., Кравець В. Г., Стоянов А. П., Войтенко А. М., Шафран Л. М.) було розроблено ряд пристроїв та способів визначення та вивчення тремору переважно для психофізіології, вимірювання його характеристик, а також координації рухів у моряків, у тому числі з урахуванням качки та вібрації (А. с. СРСР № № 1173984, 1052218, 1181631, 1537206), опубліковано низку статей та методичних рекомендацій [33].

Ідеї вивчення тремору у моряків дозволили сконструювати пристрої та спосіб вивчення тремтливих гіперкінезів (статичних, динамічних) в умовах неврологічної клініки з

органічними та функціональними розладами нервової системи, а також у дитячій неврології. Ці розробки знайшли відображення в монографіях та навчальних посібниках [34 - 37], а також ряду винаходів (Курако Ю.Л., Стоянов О.М та ін.: А.с. СРСР № 1695885, Патенти України № № 9047, 20160, 22207, 10336). Таким чином творчі та дружні контакти, які породив та розвивав Ю. Л. Курако з НДІ медицини транспорту, досі традиційно підтримуються та втілюються у вирішенні нових завдань, напрямів досліджень. Слід зазначити, що у стінах НДІ проводяться клініко-експериментальні дослідження в галузі неврології та захищено 4 кандидатські дисертації (І. К. Бакуменко, С. А. Антоненко, Н. А. Гуменюк, О. А. Борисенко) стосовно проблем морської медицини.

Нами зроблено спробу описати життєвий шлях Юрія Львовича у наукових дослідженнях щодо одного з напрямів його творчості – «морська медицина». Природно, це далеко не вичерпний опис його творчості, який слід доповнювати тим неврологам, вченим, учням, які стикалися з цією людиною з різних аспектів життя.

Його інтереси були різнобічними і, без сумніву, він зміг би офіційно досягти дуже багато в літературі, мистецтві, історії, географії, медицині подорожах та інших напрямках, так як ювіляр любив та займався питаннями фізіології, фармакології, патологічної анатомії, гістології, гістохімії та ін.

Юрій Львович випромінював невичерпний потяг до творчості, безперервно працював протягом усього свого життя, умів доводити розпочате до кінця. У той же час умів відпочивати і широко веселитися, жартувати, мав тонке почуття гумору, заражав оточуючих енергією.

Для учнів професор Ю. Л. Курако залишився взірцем високого служіння обраної професії, працьовитості, людяності, доброзичливості. Це дійсний приклад вченого, педагога, лікаря.

### **Література:**

1. Стоянов А. Н. Становление и развитие Одесской неврологи // Международный неврологический журнал. – 2015. - № 7 (77). – С. 149-155.
2. Сон А. С., Стоянов А. Н. Профессору Юрию Львовичу Курако – 80! // Міжнародний неврологічний журнал. – 2005. - №3.- С. 59 - 60
3. Сон А. С., Стоянов О. М. Академік Г. І. Маркелов – фундатор вітчизняної нейровегетології // Вісник психіатрії та психофармакології. – 2005. - № 1 (7). – С. 120 -122.
4. Сон А. С., Стоянов А. Н. К 90-летию со дня рождения выдающегося невролога, ученого, педагога, профессора Юрия Львовича Курако // Міжнародний неврологічний журнал.- 2014. - №3. - С. 172 -173.
5. Шафран Л. М., Войтенко А. М., Белобров Е. П., Кузнецов А. В., Нетудыхатка О. Ю., Псядло Э. М. Научные исследования по морской медицине в Украине: вехи истории и будущее // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007.- № 3 (9). - С. 14 - 20
6. Лобенко А. А, Руденко В. Г. Морское здравоохранение - статистика кризиса //Судоходство. - 2002. -№1-2.- С. 30 - 31.
7. Медицина транспорту / Л. М. Шафран // Енциклопедія Сучасної України / Редкол.: І. М. Дзюба, А. І. Жуковський, М. Г. Железняк [та ін.] ; НАН України, НТШ. – К. : Інститут енциклопедичних досліджень НАН України, 2018. <https://esu.com.ua/article-67444>
8. Игнатъев А. М. Роль кафедры профессиональной патологии, клинической лабораторной и функциональной диагностики ОНМедУ в развитии морской медицины / А. М. Игнатъев, Н. А. Мацегора, К. А. Ярмула // Вісник морської медицини. - 2013. - № 3. - С. 78-81. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vismormed\\_2013\\_3\\_18](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vismormed_2013_3_18)
9. Курако Ю.Л. и др. Комплексная терапия и профилактика нейро-вегетативных нарушений трудовой адаптации в условиях производства // Врачебное дело. - 1987. - № 6. – С. 93 - 96
10. Курако Ю. Л., Волянский В. Е. Клиническое течение вегетососудистой дистонии в нозологической структуре неврозов // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1989. - Т. 89, № 10. – С. 29 - 32.
11. Курако Ю. Л. О психовегетативной дисфункции адаптационного генеза // Врачебное дело. - 1990. - № 7. - С. 67 - 68

12. Курако Ю. Л. Пути оптимизации терапии психовегетативного синдрома // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1992. - Т. 92, № 4. – С. 47-50
13. Одеський медуніверситет. 1900 - 2000 / І. Л. Бабій, Ю. І. Бажора, С. О. Гешелін та ін.; За ред. В. М. Запорожана. – Одеса: Одес. Держ. Мед. ун-т, 2000 – 199 с.
14. Курако Ю. Л. О вегетативной декомпенсации моряков при метеобологической дизритмии // Актуальные вопросы здравоохранения на водном транспорте: Мат. 3-й науч.-практ. конф. По проблеме морской медицины // МЗ УССР, Одес мед. Ин-т им. Н. И. Пирогова; Черноморско -Азовский водздравотдел. - Одесса, 1972. – С. 131 - 135
15. Курако Ю. Л., Попова М. А. Вегетативно - сосудистые кризы и их купирование в условиях морского плавания. Актуальные вопросы здравоохранения на водном транспорте: Мат. 3-й науч.-практ. конф. по проблеме морской медицины // МЗ УССР, Одес мед. ин-т им. Н. И. Пирогова; Черноморско – Азовский водздравотдел. - Одесса, 1972. – С 134-135
16. Корхов С. И., Ильин И. И., Курако Ю. Л., Харсун М. С. Итоги и задачи дальнейших научных исследований по проблемам морской медицины в ОМИ // Науч. -практ. конф. по актуальным вопросам морской медицины /ОМИ им. Н.И.Пирогова; бассейновая клин. больница на водном транспорте. ЧВЗО. – Одесса, 1978. - С. 3.
17. Курако Ю. Л., Волянский В. Е. Некоторые показатели вегетативной и нейросоматической адаптации в условиях работы в открытом море // Науч.-практ. конф. по актуальным вопросам морской медицины / ОМИ им. Н. И. Пирогова; Бассейновая клин. больница на водном транспорте. ЧВЗО. – Одесса, 1978. - С. 16.
18. Курако Ю. Л. Особенности адаптации человека в условиях дальнего плавания // Тез. Докладов II Всесоюзной конференции по адаптации человека к различным географическим, климатическим и производственным условиям, г. Владивосток, 1978/ АМН СССР. Владивост. мед. ин-т, Владивост. НИИ эпидемиологии, микробиологии; Дальневост. науч. центр АН СССР. – Новосибирск, 1978. – т.4. – С. 32
19. Корхов С.И., Ильин И.И., Курако Ю.Л., Харсун М.С. Итоги и задачи дальнейших научных исследований по проблемам морской медицины в ОМИ / Науч. - практ. конф. По актуальным вопросам морской медицины /ОМИ им. Н.И.Пирогова; бассейновая клин. больница на водном транспорте. ЧВЗО. – Одесса, 1978. С. 3
20. Академік Юрій Львовчи Курако: факти і документи. За ред. Й.А.Бурчо. - Одеса: Астропринт, 2004. – 352 с.
21. Мокряк Г. Академік Юрій Львовчи Курако: факти і документи. За ред. Й. А. Бурчо. - Одеса: Астропринт, 2004. – С. 246.
22. Справочник судового врача. под ред. к.мед.н. А.А.Лобенко - Киев «Здоров'я» 1983 С. 214-225.
23. Справочник судового врача 2-е издание, переработанное и дополненное. Киев, Здоровье», 1992. – 296 с.
24. Курако Ю.Л. О вегетативной декомпенсации моряков при метеобиологической дизритмии. Материалы 3-й научно-практической конференции по проблеме морской медицины. Вып. 2 «Актуальные вопросы здравоохранения на водном транспорте», Одесса, 1972. - С. 131
25. Курако Ю. Л., Попова М. А. Вегетативно-сосудистые кризы и их купирование в условиях морского плавания. Материалы 3-й научно-практической конференции по проблеме морской медицины. Вып. 2 «Актуальные вопросы здравоохранения на водном транспорте», Одесса, 1972. - С. 134-135
26. Волянский В. Е., Маринова Л. С., Гарник А. А., Тагибекова Ф. К. О функциональном состоянии нервной системы в условиях дальнего плавания. Материалы 3-й научно-практической конференции по проблеме морской медицины. Вып. 2 «Актуальные вопросы здравоохранения на водном транспорте», Одесса, 1972. - С. 134-135.
27. Курако Ю. Л. Нервносоматические реакции у членов экипажей судов на подводных крыльях. Сборник кратких тезисов научных докладов республиканской науч.-практ конф. «Актуальные вопросы здравоохранения на водном транспорте». - Одесса 1975. – С. 59-60
28. Курако Ю.Л., Попова М.А., Волянский В.Е. Диагностика и лечение ПНМК в условиях дальнего плавания. Сборник кратких тезисов научных докладов республиканской

науч.-практ конф. «Актуальные вопросы здравоохранения на водном транспорте». - Одесса 1975. – С. 60-61.

29. Курако Ю.Л., Волянский В.Е. Некоторые показатели вегетативной и нервносоматической адаптации в условиях работы в открытом море. Науч.-практ. конф. по актуальным вопросам морской медицины Одесса 1978. – С. 16.

30. Курако Ю.Л., Кравченко Н.Ф., Ганчо В.П., Волянский В.Е. и др. Применение физической стимуляции нервно-мышечного аппарата в профилактике ряда неблагоприятных состояний, связанными с длительными морскими рейсами. Науч.-практ. конф. по актуальным вопросам морской медицины Одесса 1978. – С. 17.

31. Курако Ю.Л., Герцев Н.Ф. и др. Методология преподавания курса неотложной неврологической помощи для судовых врачей ФУВ. Науч.-практ. конф. по актуальным вопросам морской медицины Одесса 1978. – С. 10.

32. Нетудыхатка О.Ю., Кравец В.Г., Ефстафьев В.Н. Способ оценки координации движений и тремора моряков / Метод. рекомендации – Одесса, 1988 – 9 с.

33. Курако Ю.Л., Стоянов А.Н. Тремор в клинической неврологии. — Одесса: ОГМУ, 2000. — 128 с.

34. Стоянов А.Н., Скоробреха В.З. Клинико-инструментальная диагностика дрожательных гиперкинезов. Монография - Одесса.: ВМВ, 2017. - 84 с.

35. Стоянов А. Н., Храмцов Д. Н. Тремор. История и современность: практическое пособие - Одесса: ВМВ, 2017. – 95 с.

36. Стоянов О. М. Шкали, тести та опитувальники для оцінки дрижальних гіперкінезів: практичний посібник - Одеса: ВМВ, 2018. - 112 с.

#### **Внесок автора/ authors' contribution**

Автори стверджують про рівний внесок у написання роботи.

#### **Фінансування/Funding**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

#### **Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement**

Не потрібен

#### **Заява про доступність даних / Data Availability Statement**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

#### **Подяка /Acknowledgments**

Автори висловлює подяку за сприяння написанню роботи колективу наукової бібліотеки ОНМУ

#### **Конфлікт інтересів /Conflict of Interest**

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 21.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.3-022.7-06-053.13-053.31

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889288>

*І. Д. Кудін, В. В. Лазуренко*

## **ПРОБЛЕМА ІНФЕКЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ ВАГІТНОЇ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СТАН ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО**

Харківський національний медичний університет

### **Authors' Information**

Кудін І.Д., Illia Kudin <https://orcid.org/0009-0001-7159-4796>

Лазуренко В.В., Viktoriya Lazurenko <https://orcid.org/0000-0002-7300-4868>

**Summary.** Kudin I. D., Lazurenko V. V. **THE PROBLEM OF INFECTIOUS LESIONS IN PREGNANT WOMEN AND THEIR EFFECTS ON THE CONDITION OF THE FETAL AND THE NEWBORN.** - *Kharkiv National Medical University; e-mail: [tatyana.torak@gmail.com](mailto:tatyana.torak@gmail.com).* One of the controversial and unresolved problems in modern obstetrics is infectious lesions of the fetus, the occurrence of which is due to a high level of viral and bacterial morbidity in pregnant women, which leads to significant perinatal morbidity and mortality. The majority of women who have maternal-fetal infection experience various complications of pregnancy and childbirth (abortion, placental dysfunction, polyhydramnios, chorioamnionitis, neurological disorders in the newborn, and others), so the study of infectious lesions of pregnant women and newborns is an urgent task of modern obstetrics. The aim of the work was the analysis of modern world and domestic scientific literature for the last 5 -7 years, devoted to the problem of infectious lesions of pregnant women and their impact on the condition of the fetus and newborn. To achieve the goal, 342 literary sources were analyzed starting from 2017, of which 119 domestic and 223 foreign articles.

**Key words:** pregnancy, infectious lesions, fetal condition, perinatal morbidity

**Реферат.** Кудін І. Д., Лазуренко В. В. **ПРОБЛЕМА ІНФЕКЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ ВАГІТНОЇ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СТАН ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО.** Однією із суперечливих та невирішених проблем у сучасному акушерстві є інфекційні ураження плоду, виникнення яких обумовлено високим рівнем вірусної та бактерійної захворюваності вагітних, що призводить до суттєвої перинатальної захворюваності та смертності. У більшості жінок, які мають материнсько-плодову інфекцію, спостерігаються різноманітні ускладнення вагітності та пологів (невиношування, плацентарна дисфункція, багатоводдя, хоріоамніоніти, неврологічні порушення у новонародженого та інші), тому дослідження інфекційного ураження вагітної та новонародженого є актуальним завданням сучасного акушерства. Метою роботи став аналіз сучасної світової та вітчизняної наукової літератури за останні 5-7 років, присвяченої проблемі інфекційних уражень вагітної та їх впливу на стан плода та новонародженого. Для досягнення мети було проаналізовано 342 літературних джерела, починаючи з 2017 року, з яких 119 вітчизняних та 223 іноземних статей.

**Ключові слова:** вагітність, інфекційні ураження, стан плода, перинатальна захворюваність

Ураховуючи значимість народження здорових дітей - майбутнього потенціалу нашої держави, охорона материнства та дитинства є найбільш важливою складовою в системі охорони здоров'я України. Показники материнської та перинатальної захворюваності та смертності вважаються індикатором соціально-економічного благополуччя країни, а їх зниження включено в головні цілі розвитку тисячоріччя, які визначила ООН згідно рекомендованої ВООЗ програми Європейської політики охорони здоров'я.

Особливу тривогу викликає той факт, що демографічна ситуація в Україні характеризується стійкою депопуляцією в результаті падіння народжуваності при високому рівні смертності населення. В цих умовах зниження перинатальної смертності, збереження життя та здоров'я новонароджених є необхідною умовою демографічного розвитку України та фактором національної безпеки, особливо в умовах воєнного стану.

Однією із суперечливих та невирішених проблем у сучасному акушерстві є інфекційні ураження плоду, виникнення яких обумовлено високим рівнем вірусної та бактерійної захворюваності вагітних, що призводить до суттєвої перинатальної захворюваності та смертності. За даними літератури, частота внутрішньоутробного інфікування плоду (ВІП) становить від 25 до 37% і не має тенденції до зниження [1, 2]. У структурі смертності плодів та новонароджених інфекційна патологія дорівнює, за даними різних авторів, 10-45% перинатальних втрат [3, 4, 5, 6]. Ризик розвитку інфекційних уражень плода залежить від наявності у вагітних генітальних інфекцій, екстрагенітальної патології, інвазивних способів обстеження, нераціональної антибактеріальної терапії. Сучасні наукові дослідження демонструють взаємозв'язок між запальними захворюваннями вагітної та перинатальними ураженнями плоду [7, 8]. У більшості жінок, які мають материнсько-плодову інфекцію (МПІ), спостерігаються різноманітні ускладнення вагітності та пологів (невиношування, плацентарна дисфункція, багатоводдя, хоріоамніоніти, неврологічні порушення у новонародженого та інші) [9, 10, 11, 12], тому дослідження інфекційного ураження вагітної та новонародженого є актуальним завданням сучасного акушерства.

Метою роботи став аналіз сучасної світової та вітчизняної наукової літератури за останні 5-7 років, присвяченої проблемі інфекційних уражень вагітної та їх впливу на стан плода та новонародженого.

Для досягнення мети було проаналізовано 342 літературних джерела, починаючи з 2017 року, з яких 119 вітчизняних та 223 іноземних статей.

Серед вітчизняних науковців заслуговують уваги роботи Нагорної ВФ. (2017), яка вказувала на особливості перебігу вагітності та стану біотопу піхви при внутрішньоутробній інфекції плоду [13]. Ясніковська СМ. та Гошовська АВ (2020) звертають увагу на вплив асоційованої інфекції на розвиток невиношування вагітності [9].

Також Гошовська АВ.(2022) вивчала перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок з інфекціями нижнього статевого тракту. За її даними визначена негативна дія патогенних мікроорганізмів статевої системи на стан плацентарного комплексу та доведена роль бактеріального вагінозу в формуванні порушень розвитку клітин трофобласта вже на ранніх термінах вагітності, визначений ризик виникнення перинатальних ускладнень, пологів на тлі асоційованої інфекції жіночих статевих органів. З'ясований механізм формування розвитку плацентарної дисфункції на тлі урогенітальних інфекцій за рахунок виявлення запальних змін базальної пластинки плаценти. За даними ретроспективного анамнезу гестаційних ускладнень, у жінок на фоні запальних захворювань статевих органів вивчені наслідки інфекції нижнього статевого тракту на подальший перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених, визначені доплерометричні особливості кровопостачання в маткових артеріях у жінок зі статевими інфекціями [14].

Манасова ГС. (2019) довела велике значення дефіциту вітаміну D та рівня прокальцитоніну в прогнозуванні плацентарної дисфункції у вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування [15].

Мирошниченко МС (2023) вказує на етіологічні особливості інфекцій сечової системи у вагітних жінок. Актуальність проблеми зумовлена високою частотою (4-18%) виникнення у вагітних інфекцій сечовивідних шляхів, наслідком яких стають ускладнення гестаційного періоду та пологів. Безсимптомна бактеріурія - це один із найчастіших проявів

інфекції сечових шляхів у вагітних, яка характеризується бактеріальною колонізацією сечовивідних шляхів, спричиняє розвиток пієлонефриту (28% у порівнянні з 1,4% у невагітних жінок), пов'язана з серйозним ризиком акушерської та перинатальної патології, а також необхідністю тривалої адекватної терапії [16].

Рядом вітчизняних авторів доведена роль материнської інфекції у виникненні передчасних пологів та антенатальних втратах плода у вагітних жінок [3, 17].

Серед іноземних авторів звертає на себе увагу роботи Daskalakis G. (2023), яка аналізує зв'язок між інфекцією та передчасними пологами, хоріоамніонітом та неонатальним сепсисом. Особливо це стосується *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Actinomyces*, *Candida spp.* и *Streptococcus spp.* [10].

D'Aiuto C. (2020) та Grant JS. (2020) відмічають зростання в світі інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), особливо хламідіозу, гонореї та трихомоніазу, їх можливий негативний вплив на перебіг вагітності, стан плода та новонародженого та необхідність розробки настанов для низько- та середньо розвинених країн щодо ведення вагітності та пологів у жінок із ІПСШ [18, 19]. Fuchs E. (2020) вказує на вплив ІПСШ (гонорея, хламідіоз, трихомоніаз) у підлітків, що призводить у них до передчасних пологів за рахунок хоріоамніонітів [20]. За даними досліджень в США Gao R. (2021) вказує на взаємозв'язок між материнськими ІПСШ та передчасними пологами, серед яких тримають першість хламідіоз, гонорея та сифіліс [21]. Малярія та сифіліс у вагітних у малорозвинених країнах призводить до передчасних пологів [4]. Brunham RC. (2020) вивчали вплив на плода та новонародженого інфекцій верхнього статевого тракта (бліда трепонема та ВІЛ) [2]. За думкою Baer RJ. (2019), гонорея та сифіліс, на відміну від хламідій, викликають передчасні пологи [22].

Wong YP. (2022) зупиняється на ролі *Gardnerella vaginalis* під час вагітності, її вплив на розвиток плаценти та результати пологів, дію на плода і новонародженого [23]. Bernardo FM. (2021) визначив асоціацію між сечостатевою інфекцією, бактеріальним вагінозом, викликаним *Gardnerella vaginalis*, та довжиною шийки матки (менше 2,5 см) при загрозі передчасних пологів [24].

Ovalle AS. (2021) наголошує на високу частоту загибелі плода через бактеріальну інфекцію, що потребує удосконалення діагностичних методів та покращення клініко-лабораторних заходів для запобігання мертвонародження [8].

Allard MJ. (2019) вказує на роль стрептокока групи В (СГВ) у розвитку хоріоамніоніта, затримці росту плода (ЗРП) та церебральної патології, схожої на церебральний параліч [25]. Barbieri F. (2021) зазначає, що хоча СГВ зустрічається із частотою 0,5-1 на 1000 живонароджених, але неонатальні ускладнення (менінгіт, пневмонія, генералізований сепсис, перинатальна смертність) дуже серйозні, автор вказує на необхідність ранньої профілактики стрептококової інфекції під час пологів (введення жінці антибіотика за 4 години до народження плода) [26]. Allakky A. (2022) звертає увагу на вертикальну трансмісію інфікування новонародженого метіцилін резистентним золотистим стафілококом [27]. Harakuni SU. (2023) вивчав внутрішні органи плода та плаценту при мертвонародженнях та зробив висновок, що *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli/Shigella* найчастіше зустрічалися у внутрішніх органах, а *Ureaplasma urealyticum/parvum* була знайдена в плаценті і мозку плода [5]. Wolf MF. (2021) вказує на вертикальну трансмісію *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*) під час передчасних пологів, що може призвести до неонатального сепсису [28]. Van Gerwen OT. (2021) представив мета-аналіз щодо ролі *Trichomoniasis* для результатів пологів - передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), низька маса тіла новонародженого [29]. Theis KR. (2020) вказує, що мікробний тязар та активація запалення в амніотичній рідині також призводить до ПРПО [30]. Kacerovsky M. (2021) звертає увагу на роль ДНК *Chlamydia trachomatis* в амніотичній рідині у вагітних з ПРПО [31]. Takakura S. (2020) вказує на вплив культур *Mycoplasma/Ureaplasma* в амніотичній рідині на перинатальні наслідки [32].

Woo SJ. (2020) вказує на роль запалення та ангіогенних медіаторів в амніотичній рідині, які асоціюються з розвитком ретинопатії у передчасно новонароджених дітей [33]. Shi H. (2022) пропонує використовувати неінвазивні методи для визначення предикторів

хоріоамніоніту при дослідження сироватки крові вагітних з ПРПО [34]. Rittenschober-Boehm J. (2019) вивчав вплив колонізації пологових шляхів *Ureaplasma parvum* на розвиток спонтанних передчасних пологів [35]. Reuschel E. (2021) експериментально довів роль Г+ бактерій *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalacticae*, *Staphylococcus aureus* як важливих причин передчасних пологів, неонатальних захворювань, менінгіту, сепсису [36].

Відомо, що вірусні інфекції під час вагітності - це виклик, який загрожує здоров'ю як матері так і плода. Chudnovets A. (2021) зазначає про патогенетичний вплив вірусної інфекції через імунні та запальні процеси на стан матері та плода, сприяючи материнській захворюваності, передчасним пологам, ЗРП, аномаліям розвитку плода, іншим ураженням новонародженого в подальшому житті [37]. Herrera-Salazar A. (2022) вказує на роль вірусної інфекції в мертвонароджуваності за даними досліджень в Мексиці [38], а Heydarifard Z. (2022) - на потенціальну роль вірусної інфекції в перериванні вагітності завдяки молекулярним механізмам [39].

Надзвичайно несприятливим вважається первинне інфікування жінок вірусом простого герпесу 2-го типу у пізні терміни вагітності, оскільки ризик інфікування плода у цьому випадку становить близько 40 % , тому Татарчук ТФ. вважає необхідним розглядати сучасні аспекти епідеміології, діагностики та лікування генітального герпесу на прееконцепційному етапі та під час вагітності [17]. Також у патогенезі передчасних пологів має певне значення наявність ЦМВ у цервікальному каналі шийки матки, який реактивується в третьому триместрі вагітності [40].

Heerema-McKenney A. (2018) вказує, що бактеріальна, вірусна та протозойна інфекція у вагітних призводить до антенатальної загибелі плода, ЗРП, аномалій розвитку, передчасних пологів, неонатальної захворюваності та смертності. Тому дуже важливо вивчати мікробіоту плаценти та амніотичної рідини, які можна вважати кордоном для інфекційних агентів, щоб знизити ускладнення вагітності [41]. Bayar E. (2020) відзначає роль мікробіому в розвитку передчасних пологів [42]. Dunlop AL. (2021) також підкреслює важливість вагінальної мікробіоти для ризику передчасних пологів [43]. Cobo T. (2020) вказує на роль мікробіома вагітної в розвитку хоріоамніоніта та передчасних пологів [44]. Bushman FD. (2019) вивчав мікробіом плаценти [45]. Niyibizi J. (2022) вказує на наявність Human papillomavirus (HPV) в плаценті у жінок, інфікованих HPV [46].

Budal EB. (2023) при гістологічному хоріоамніоніті під час екстремально передчасних пологів досліджував мікробний статус цервікального та вагінального каналу (бактерії Г+) та стан новонародженого [47]. Orsaria M. (2021) виявив гостре запалення в плаценті, хоріоваскуліт та хоріоамніоніт, які призводять до ускладнень у плодів, новонароджених і може бути фактором ризику постнатальної смертності [48]. Urushiyama D. (2021) в своєму пілотному дослідженні вказує на значну роль вагінального мікробіому для профілактики хоріоамніоніту, передчасних пологів [49]. Тому вивчення вагінального мікробіому та ознаків його дисбіозу має велике значення в патогенезі передчасних пологів [50]. Coscia A. (2021) вказує, що мікробіота вагітної впливає як на стан матері, так і плода, тому необхідне раннє прикладання до грудей для заповнення кишківника новонародженого лактоміомами [51].

Fouks Y. (2021) вказує на значення інфекційних факторів у мертвонародженні та необхідності розробки діагностичних тестів материнської та фетальної інфекції в профілактиці антенатальної смертності [52]. Conole ELS. (2023) дослідили імуноепігенетичні показники, отримані із слини (DNAm) недоношених новонароджених із енцефалопатією та перинатальними запальними захворюваннями [53]. За даними Манасові ГС. [15], Bakar RZ (2021) [54] та Areia AL. (2021) [55] рівень лейкоцитів, прокальцитоніна та С-реактивного білка (СРБ) вказують на можливість розвитку хоріоамніоніту при ПРПО. Bask JH. (2023) запропонував нові біомаркери (плазмові гаптоглобін та FCGR3A) для малоінвазивної діагностики інтраамніальної інфекції або запалення при ПРПО [56]. Park KH. (2023) ідентифікували біомаркери запалення в цервіковагінальній рідині з гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом у жінок із передчасними пологами. Гаптоглобін, інтерлейкін-6/8, каллістатин, ММП-8 та резистин були ідентифіковані як потенційні запальні біомаркери предиктори гострого хоріоамніоніту та передчасних пологів, які залежить від ступеня запалення [57].

Gomez-Lopez N. (2022) вказує, що передчасні пологи призводять до неонатальної захворюваності та смертності, в основі яких лежать імунні механізми, пов'язані з інтраамніотичним запаленням, яке може бути викликане інфекційною флорою, так і мати стерильний статус. Тому можна розглядати роль Т-клітин та макрофагів у розвитку передчасних пологів [58]. Hussain T. (2022) вказує на необхідність розуміння ролі імунної системи в захисті плода від материнської інфекції під час вагітності та роль CD49a + NK клітин в цих процесах [59].

Busse M. (2020) вказує на зниження регуляторних В-клітин (Breg) і визначив їх імунологічну функцію у вагітних з передчасними пологами [60]. У 2022 році цей же автор в експерименті на мишах продемонстрував, що експресія специфічних клітин (CD19, MyD88, IL10) може бути предиктором передчасних пологів [61]. Cao CJ. (2018) при вивченні цервікальної інфекції *Ureaplasma urealyticum* і *Mycoplasma hominis* методом ПЛР виявив спонтанні переривання вагітності при визначенні антикардіоліпінових антитіл, позитивних імуноглобулінів IgM та IgG, рівня IL-6, TNF- $\alpha$ , простагліцину (PGI2) та *bax/bcl-2*, які були вірогідно вище, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) [62]. Casazza RL. (2020) вказує на захисний та патогенетичний ефект сигналів інтерферону під час вагітності [63].

Cappelletti M. (2020) вказує на значення Toll-подібного рецептору-4 у розвитку запалення та передчасних пологів [64]. Ikeda R. (2021) вказує на важливість Toll-подібного рецептору-2 у розвитку ускладнень вагітності у мишей, інфікованих *Toxoplasma gondii* [65]. Jung E. (2020) розглядає роль синдрому фетальної запальної відповіді в плані акушерських ускладнень [66]. Gimeno-Molina B. (2022) вказує на значну роль нейтрофілів у боротьбі з інфекцією та запаленням під час вагітності, констатовано їх наявність в цервікальному каналі, материнських та фетальних оболонках при доношеній вагітності та передчасних пологах. Представлена роль нейтрофілів у ремодельованні тканин як шлях їх ефективного функціонування для запобігання впливу інфекційних факторів на розвиток передчасних пологів [67].

Fuhler GM. (2020) вказує, що гормональні зміни під час вагітності підтримують розвиток плода та народження здорової дитини. Баланс між імунною толерантністю проти фетальних антигенів та імунітету проти інфекційних агентів потребує підтримки. Взаємодія між гормонами вагітності, імунною системою та мікробіотою дуже важлива під час вагітності, тому що можуть зробити організм вагітної дуже вразливим як для матері, так і для плода. Тому розуміння їх взаємодії під час вагітності може допомогти ідентифікувати ризик перинатальних ускладнень [68].

Останнім часом велика увага приділяється ролі окислювального стресу в розвитку ускладнень вагітності (прееклампсії, акушерських кровотеч), але його значення в генезі перинатальних ускладнень у вагітних з інфекційними ураженнями плода висвітлено недостатньо. Наразі існують докази, що окислювальний стрес, який визначається як дисбаланс між утворенням активних форм кисню/реактивних форм азоту та можливостями антиоксидантної системи, відіграє важливу роль в патофізіології інфекційних захворювань.

Hussain T. (2021) наголошує про роль оксидативного стреса та антиоксидантного балансу під час вагітності [59]. Доведено, що циркулюючі еритроцити, які перенесли окислювальний стрес, піддаються ериптозу - запрограмованій загибелі клітин, характерної тільки для еритроцитів. Про прискорений ериптоз і пошкодження мембран еритроцитів повідомлялося при багатьох соматичних захворюваннях, зокрема цукровому діабеті та патології щитоподібної залози [59, 70], але про ериптоз у вагітних із інфекційними ураженнями результатів наукових досліджень майже не знайдено [71]. Тому, вивчення особливостей ериптозу і, зокрема, стану фосфоліпідного прошарку клітинних мембран циркулюючих еритроцитів та стану лейкоцитів у вагітних із внутрішньоутробним інфікуванням, може бути використано для розробки ранніх діагностичних маркерів інфекційного ураження плода і патогенетичних підходів для їх лікування та оптимізації розродження, що залишається актуальним завданням сучасного акушерства та буде перспективою наших подальших досліджень.

#### **Література/ References:**

1. Корчинська ОО, Балага ОА, Поляк-Товт ВМ. Погляд акушер-гінеколога на

проблеми внутрішньоутробної інфекції. Проблеми клінічної педіатрії. 2022;1:53-64. doi: 10.24144/1998-6475.2022.55.53-64./ *Korchynska OO, Baloga OA, Poliak-Tovt VM. An obstetrician-gynecologist's view on the problems of intrauterine infection. Problems of clinical pediatrics. 2022;1:53-64. doi: 10.24144/1998-6475.2022.55.53-64 (in Ukrainian)*

2. Brunham RC, Paavonen J. Reproductive system infections in women: upper genital tract, fetal, neonatal and infant syndromes. *Pathog Dis.* 2020 Jul 1;78(5):ftaa023. doi: 10.1093/femspd/ftaa023.

3. Громова АМ, Ляховська ТЮ, Кетова ОМ, Нестеренко ЛА, Мартиненко ВБ. Роль інфекції при антенатальних втратах плода у вагітних жінок. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(2):97-101. doi: 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-97-101

4. Aleem S, Bhutta ZA. Infection-related stillbirth: an update on current knowledge and strategies for prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Sep;19(9):1117-1124. doi: 10.1080/14787210.2021.1882849.

5. Harakuni SU, Somannavar MS, Ghanchi NK, Ahmed I, Zafar A, Kim J, et al. Pathogens identified in the internal tissues and placentas of stillbirths: results from the prospective, observational PURPOSE study. *BJOG.* 2023 Sep;130(10):1238-1246. doi: 10.1111/1471-0528.17479

6. McClure EM, Silver RM, Kim J, Ahmed I, Kallapur M, Ghanchi N, et al. Maternal infection and stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(23):4442-4450. doi: 10.1080/14767058.2020.1852206

7. Reiss JD, Peterson LS, Nesamoney SN, Chang AL, Pasca AM, Marić I, et al. Perinatal infection, inflammation, preterm birth, and brain injury: A review with proposals for future investigations. *Exp Neurol.* 2022 May;351:113988. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.113988

8. Ovalle AS, Kakarieka EW. Fetal death from ascending bacterial infection. Diagnostic method, a narrative review. Why is the method that includes placental study, evaluation of clinical and laboratory data efficient in identifying ascending bacterial infection as the cause of fetal death? *Rev Chilena Infectol.* 2021 Jun;38(3):384-392. doi: 10.4067/S0716-10182021000300384.

9. Ясніковська СМ, Гошовська АВ. Вплив асоційованої інфекції на розвиток невиношування вагітності. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2020;19(1):37-41. doi: 10.24061/1727-0847.19.1.2020.6 / *Yasnikovska SM, Goshovska AV. The influence of associated infection on the development of miscarriage. Clinical anatomy and operative surgery. 2020;19(1):37-41. doi: 10.24061/1727-0847.19.1.2020.6 (in Ukrainian)*

10. Daskalakis G, Psarris A, Koutras A, Fasoulakis Z, Prokopakis I, Varthaliti A, et al. Maternal Infection and Preterm Birth: From Molecular Basis to Clinical Implications. *Children (Basel).* 2023 May 22;10(5):907. doi: 10.3390/children10050907

11. Miller FA, Sacco A, David AL, Boyle AK. Interventions for Infection and Inflammation-Induced Preterm Birth: a Preclinical Systematic Review. *Reprod Sci.* 2023 Feb;30(2):361-379. doi: 10.1007/s43032-022-00934-x.

12. Radu MC, Boeru C, Pop-Tudose ME, Necsulescu A, Dumitrescu A, Iancu CF, et al. Human Papillomavirus Infection at the Time of Delivery. *Cureus.* 2021 Jun 1;13(6):e15364. doi: 10.7759/cureus.15364

13. Нагорна ВФ, Москаленко ТЯ, Гриценко АА. Особливості перебігу вагітності та стану біотопу піхви при внутрішньоутробній інфекції плода. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(3):5-9. / *Nagorna VF, Moskalenko TYA, Hrytsenko AA. Peculiarities of the course of pregnancy and the state of the biotope of the vagina in case of intrauterine infection of the fetus. Obstetrics. Gynecology. Genetics. 2017;3(3):5-9. (in Ukrainian)*

14. Гошовська АВ, Горпініч АВ. Ризик виникнення перинатальних ускладнень, пологів на тлі асоційованої інфекції жіночих статевих органів. В: Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Scientific and Practical Conference «Scientific Progressive Methods and Tools». Riga, Latvia. 2022;131:133-138. / *Goshovska AV, Horpinich AV. The risk of perinatal complications, childbirth against the background of an associated infection of the female genital organs. In: Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Conference "Scientific Progressive Methods and Tools". Riga, Latvia. 2022;131:133-138 (in Ukrainian).*

15. Манасова ГСб, Діденкул НВ, Чумак ЗВ, Кузьмин НВ. Значення дефіциту

вітаміну D та рівня прокальцитоніну в прогнозуванні плацентарної дисфункції у вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;2:76-80. / *Manasova GSb, Didenkul NV, Chumak ZV, Kuzmin NV. Significance of vitamin D deficiency and procalcitonin level in predicting placental dysfunction in pregnant women at risk of intrauterine infection. Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 2019;2:76-80. (in Ukrainian)*

16. Мирошниченко МС, Мішин ЮМ, Пасієшвілі НМ, Капустник НВ, Мішина ММ, Мозгова ЮА. Етіологічні особливості інфекцій сечової системи у вагітних жінок: сучасний стан проблеми. Нирки. 2023;12(3):28–33. doi:10.22141/2307-1257.12.3.2023.417 / *Myroshnychenko MS, Mishin YuM, Pasieshvili NM, Kapustnyk NV, Mishina MM, Mozgova YuA. Etiological features of infections of the urinary system in pregnant women: the current state of the problem. Kidneys 2023;12(3):28–33. doi:10.22141/2307-1257.12.3.2023.417 (in Ukrainian).*

17. Татарчук Т, Коньков Д, Анфілова М, Зайченко Г, Адамчук Н, Байда Л. Сучасні аспекти епідеміології, діагностики та лікування генітального герпесу на прекоцепційному етапі та під час вагітності (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;3:73-82. / *Tatarchuk T, Konkov D, Anfilova M, Zaichenko G, Adamchuk N, Bayda L. Modern aspects of epidemiology, diagnosis and treatment of genital herpes at the preconception stage and during pregnancy (Literature review). Women's reproductive health. 2023;3:73-82. (in Ukrainian)*

18. D'Aiuto C, Valderrama A, Byrns M, Boucoiran I. Sexually Transmitted and Blood-Borne Infections in Pregnant Women and Adverse Pregnancy Outcomes. J Obstet Gynaecol Can. 2020 Aug;42(8):977-983. doi: 10.1016/j.jogc.2020.01.023.

19. Grant JS, Chico RM, Lee AC, Low N, Medina-Marino A, Molina RL, et al. Sexually Transmitted Infections in Pregnancy: A Narrative Review of the Global Research Gaps, Challenges, and Opportunities. Sex Transm Dis. 2020 Dec;47(12):779-789. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001258.

20. Fuchs E, Dwiggins M, Lokken E, Unger JA, Eckert LO. Influence of Sexually Transmitted Infections in Pregnant Adolescents on Preterm Birth and Chorioamnionitis. Infect Dis Obstet Gynecol. 2020 Mar 25;2020:1908392. doi: 10.1155/2020/1908392.

21. Gao R, Liu B, Yang W, Wu Y, Wang B, Santillan MK, et al. Association of Maternal Sexually Transmitted Infections With Risk of Preterm Birth in the United States. JAMA Netw Open. 2021 Nov 1;4(11):e2133413. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.33413.

22. Baer RJ, Chambers CD, Ryckman KK, Oltman SP, Rand L, Jelliffe-Pawlowski LL. An Evaluation of Sexually Transmitted Infection and Odds of Preterm or Early-Term Birth Using Propensity Score Matching. Sex Transm Dis. 2019 Jun;46(6):389-394. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000985.

23. Wong YP, Cheah FC, Wong KK, Shah SA, Phon SE, Ng BK, et al. Gardnerella vaginalis infection in pregnancy: Effects on placental development and neonatal outcomes. Placenta. 2022 Mar 24;120:79-87. doi: 10.1016/j.placenta.2022.02.018.

24. Bernardo FMM, Veiga ECA, Quintana SM, Camayo FJA, Batista RFL, Alves MTSSB, et al. Association of genitourinary infections and cervical length with preterm childbirth. Braz J Med Biol Res. 2020 Dec 21;54(1):e10235. doi: 10.1590/1414-431X202010235.

25. Allard MJ, Brochu ME, Bergeron JD, Segura M, Sébire G. Causal role of group B Streptococcus-induced acute chorioamnionitis in intrauterine growth retardation and cerebral palsy-like impairments. J Dev Orig Health Dis. 2019 Oct;10(5):595-602. doi: 10.1017/S2040174418001083

26. Barbieri F, Mastrogiacomo A, Cobellis L. Intrapartum prevention of early onset group b streptococcal infection. Archivio Per Le Scienze Mediche. 2021;180(1-2):54-8. doi: 10.23736/s0393-3660.19.04138-x

27. Allakky A, Ferguson AA, Khan AI, Abuzainah B, Gutlapalli SD, Chaudhuri D, et al. The Potential Threat of Vertical Transmission in Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infection: A Systematic Review 2022. Cureus. 2022 Dec 9;14(12):e32366. doi: 10.7759/cureus.32366.

28. Frank Wolf M, Abu Shqara R, Naskovica K, Zilberfarb IA, Sgayer I, Glikman D, et al. Vertical Transmission of Extended-Spectrum, Beta-Lactamase-Producing

*Enterobacteriaceae* during Preterm Delivery: A Prospective Study. *Microorganisms*. 2021 Feb 27;9(3):506. doi: 10.3390/microorganisms9030506.

29. Van Gerwen OT, Craig-Kuhn MC, Jones AT, Schroeder JA, Deaver J, et al. Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021 Nov;128(12):1907-1915. doi: 10.1111/1471-0528.16774.

30. Theis KR, Romero R, Motomura K, Galaz J, Winters AD, Pacora P, et al. Microbial burden and inflammasome activation in amniotic fluid of patients with preterm prelabor rupture of membranes. *J Perinat Med*. 2020 Feb 25;48(2):115-131. doi: 10.1515/jpm-2019-0398.

31. Kacerovsky M, Romero R, Pliskova L, Bolehovska R, Hornychova H, Matejkova A, et al. Presence of *Chlamydia trachomatis* DNA in the amniotic fluid in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 May;34(10):1586-1597. doi: 10.1080/14767058.2019.1640676.

32. Takakura S, Kodama Y, Yamashita R, Kino E, Kawano N, Tomimori K, et al. Characteristics and influence of Mycoplasma/Ureaplasma cultures in amniotic fluid on perinatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Mar;46(3):389-395. doi: 10.1111/jog.14183.

33. Woo SJ, Park JY, Hong S, Kim YM, Park YH, Lee YE, et al. Inflammatory and Angiogenic Mediators in Amniotic Fluid Are Associated With the Development of Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 May 11;61(5):42. doi: 10.1167/iovs.61.5.42.

34. Shi H, Sun L, Wang Z, Zhang A, Cao H, Zhao W, et al. Non-invasive prediction of histologic chorioamnionitis using maternal serum markers in women with preterm prelabour rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2022 Sep;88(3):e13594. doi: 10.1111/aji.13594.

35. Rittenschober-Böhm J, Waldhoer T, Schulz SM, Pimpel B, Goeral K, Kasper DC, et al. Vaginal Ureaplasma parvum serovars and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jun;220(6):594.e1-594.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.237.

36. Reuschel E, Toelge M, Haeusler S, Deml L, Seelbach-Goebel B, Solano ME. Perinatal Gram-Positive Bacteria Exposure Elicits Distinct Cytokine Responses In Vitro. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 30;22(1):332. doi: 10.3390/ijms22010332.

37. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of Inflammation in Virus Pathogenesis during Pregnancy. *J Virol*. 2020 Dec 22;95(2):e01381-19. doi: 10.1128/JVI.01381-19.

38. Herrera-Salazar A, Flores-Hernández LA, Valdespino-Vázquez MY, Fonseca-Coronado S, Moreno-Verduzco ER. Viral infections in stillbirth: a contribution underestimated in Mexico? *J Perinat Med*. 2022 Apr 4;50(6):786-795. doi: 10.1515/jpm-2021-0348.

39. Heydarifard Z, Zadheidar S, Yavarian J, Shatizadeh Malekshahi S, Kalantari S, Mokhtari-Azad T, et al. Potential role of viral infections in miscarriage and insights into the underlying molecular mechanisms. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022 Mar;62(2):54-67. doi: 10.1111/cga.12458.

40. Begnel ER, Drake AL, Kinuthia J, Matemo D, Huang ML, Ásbjörnsdóttir KH, et al. Cervical cytomegalovirus reactivation, cytokines and spontaneous preterm birth in Kenyan women. *Clin Exp Immunol*. 2021 Mar;203(3):472-479. doi: 10.1111/cei.13558.

41. Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta. *APMIS*. 2018 Jul;126(7):570-588. doi: 10.1111/apm.12847.

42. Bayar E, Bennett PR, Chan D, Sykes L, MacIntyre DA. The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol*. 2020 Aug;42(4):487-499. doi: 10.1007/s00281-020-00817-w.

43. Dunlop AL, Satten GA, Hu YJ, Knight AK, Hill CC, Wright ML, et al. Vaginal Microbiome Composition in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Preterm and Early Term Birth Among African American Women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Apr 29;11:641005. doi: 10.3389/fcimb.2021.641005.

44. Cobo T, Aldecoa V, Figueras F, Herranz A, Ferrero S, Izquierdo M, et al. Development and validation of a multivariable prediction model of spontaneous preterm delivery and microbial invasion of the amniotic cavity in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Sep;223(3):421.e1-421.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.049.

45. Bushman FD. De-Discovery of the Placenta Microbiome. *Am J Obstet Gynecol*.

2019 Mar;220(3):213-214. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1093.

46. Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, Monnier P, Brassard P, Laporte L, et al. Risk factors for placental human papillomavirus infection. *Sex Transm Infect.* 2022 Dec;98(8):575-581. doi: 10.1136/sextrans-2021-055172.

47. Budal EB, Bentsen MHL, Kessler J, Ebbing C, Lindemann PC, Haugen OH, et al. Histologic chorioamnionitis in extremely preterm births, microbiological findings and infant outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2196599. doi: 10.1080/14767058.2023.2196599

48. Orsaria M, Liviero S, Rossetti E, Pittini C, Driul L, Londero AP, et al. Placental acute inflammation infiltrates and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2021 Dec 17;11(1):24165. doi: 10.1038/s41598-021-03655-4.

49. Urushiyama D, Ohnishi E, Suda W, Kurakazu M, Kiyoshima C, Hirakawa T, et al. Vaginal microbiome as a tool for prediction of chorioamnionitis in preterm labor: a pilot study. *Sci Rep.* 2021 Sep 23;11(1):18971. doi: 10.1038/s41598-021-98587-4.

50. Ahrodia T, Yodhaanjali JR, Das B. Vaginal microbiome dysbiosis in preterm birth. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2022;192(1):309-329. doi: 10.1016/bs.pmbts.2022.08.001.

51. Coscia A, Bardanzellu F, Caboni E, Fanos V, Peroni DG. When a Neonate Is Born, So Is a Microbiota. *Life (Basel).* 2021 Feb 16;11(2):148. doi: 10.3390/life11020148.

52. Fouks Y, Many A, Shulman Y, Bak S, Shinar S. The Contribution of an Infectious Workup in Understanding Stillbirth. *Am J Perinatol.* 2021 Mar;38(4):377-382. doi: 10.1055/s-0039-1697668.

53. Conole ELS, Vaher K, Cabez MB, Sullivan G, Stevenson AJ, Hall J, et al. Immuno-epigenetic signature derived in saliva associates with the encephalopathy of prematurity and perinatal inflammatory disorders. *Brain Behav Immun.* 2023 May;110:322-338. doi: 10.1016/j.bbi.2023.03.011.

54. Bakar LZ, Koroğlu N, Turkgeldi LS, Tola EN, Cetin BA, Gedikbasi A. Maternal serum procalcitonin levels in prediction of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Arch Med Sci.* 2019 Jul 11;17(3):694-699. doi: 10.5114/aoms.2019.86191.

55. Areia AL, Areia M, Mota-Pinto A. Procalcitonin in preterm rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Apr;303(4):917-924. doi: 10.1007/s00404-020-05820-y

56. Back JH, Kim SY, Gu MB, Kim HJ, Lee KN, Lee JE, et al. Proteomic analysis of plasma to identify novel biomarkers for intra-amniotic infection and/or inflammation in preterm premature rupture of membranes. *Sci Rep.* 2023 Apr 6;13(1):5658. doi: 10.1038/s41598-023-32884-y.

57. Park KH, Lee KN, Oh E, Im EM. Inflammatory biomarkers in the cervicovaginal fluid to identify histologic chorioamnionitis and funisitis in women with preterm labor. *Cytokine.* 2023 Sep;169:156308. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156308.

58. Gomez-Lopez N, Galaz J, Miller D, Farias-Jofre M, Liu Z, Arenas-Hernandez M, et al. The immunobiology of preterm labor and birth: intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal-fetal homeostasis. *Reproduction.* 2022 Jun 20;164(2):R11-R45. doi: 10.1530/REP-22-0046.

59. Hussain T, Murtaza G, Kalhor DH, Kalhor MS, Yin Y, Chughtai MI, et al. Understanding the Immune System in Fetal Protection and Maternal Infections during Pregnancy. *J Immunol Res.* 2022 Jun 24;2022:7567708. doi: 10.1155/2022/7567708.

60. Busse M, Campe KJ, Redlich A, Oettel A, Hartig R, Costa SD, et al. Regulatory B Cells Are Decreased and Impaired in Their Function in Peripheral Maternal Blood in Pre-term Birth. *Front Immunol.* 2020 Mar 20;11:386. doi: 10.3389/fimmu.2020.00386.

61. Busse M, Langwisch S, Tedford K, Fischer KD, Zenclussen AC. Maternal B cell signaling orchestrates fetal development in mice. *Development.* 2022 Apr 15;149(8):dev199783. doi: 10.1242/dev.199783.

62. Cao CJ, Wang YF, Fang DM, Hu Y. Relation between mycoplasma infection and recurrent spontaneous abortion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Apr;22(8):2207-2211. doi: 10.26355/eurrev\_201804\_14805.

63. Casazza RL, Lazear HM, Miner JJ. Protective and Pathogenic Effects of

Interferon Signaling During Pregnancy. *Viral Immunol.* 2020 Jan/Feb;33(1):3-11. doi: 10.1089/vim.2019.0076.

64. Cappelletti M, Doll JR, Stankiewicz TE, Lawson MJ, Sauer V, Wen B, et al. Maternal regulation of inflammatory cues is required for induction of preterm birth. *JCI Insight.* 2020 Nov 19;5(22):e138812. doi: 10.1172/jci.insight.138812.

65. Ikeda R, Ushio N, Abdou AM, Furuoka H, Nishikawa Y. Toll-Like Receptor 2 is Involved in Abnormal Pregnancy in Mice Infected with *Toxoplasma gondii* During Late Pregnancy. *Front Microbiol.* 2021 Oct 5;12:741104. doi: 10.3389/fmicb.2021.741104.

66. Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug;25(4):101146. doi: 10.1016/j.siny.2020.101146.

67. Gimeno-Molina B, Muller I, Kropf P, Sykes L. The Role of Neutrophils in Pregnancy, Term and Preterm Labour. *Life (Basel).* 2022 Sep 28;12(10):1512. doi: 10.3390/life12101512.

68. Fuhler GM. The immune system and microbiome in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020 Feb-Apr;44-45:101671. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101671.

69. Abdullaieva NA, Tertyshnyk DYU, Posokhov YeO, Lazurenko VV. Eryptosis in patients with gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy. *Azerbaijan Medical Journal.* <http://doi.org/10.34921/amj.2022.4.022> 2022;4:11-6

70. Aliksieieva O, Harkavenko K, Posokhov Y, Prokopyuk V, Lazurenko V, Safonov R. Redox status and cell membrane alterations of circulating leukocytes and erythrocytes in abnormal uterine bleeding. *Problems of Endocrine Pathology.* 2023;80(1):7-16. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.1.01>

71. Kudin I, Lazurenko V, Prokopiuk V, Zhelezniakov O, Panasovskyi M. Eryptosis as a link between bacterial reproductive tract infection and anemia in pregnant women. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 2024: 14(2(52)):70-7. 10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.11

#### **Внесок авторів/ authors' contribution:**

Усі автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію написання та затвердження статті. Всі автори прочитали й погодились 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.

#### **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 29.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

А. М. Біляков, О. Я. Ванчуляк

## ЗНАЧЕННЯ МОРФО-БІОХІМІЧНИХ ЗМІН У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ДЛЯ ОБГРУНТУВАННЯ КИСНЕВОГО ГОЛОДУВАННЯ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ АСФІКСІЇ

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

### Authors' Information

Біляков А. М., <https://orcid.org/0000-0003-0660-9872>

Ванчуляк О. Я., <https://orcid.org/0000-0003-0243-1894>

**Summary.** Bilyakov A. M., Vanchuliak O. Ya. **SIGNIFICANCE OF MORPHO-BIOCHEMICAL CHANGES IN THE BRAIN FOR SUBSTANTIATION OF OXYGEN STARVATION IN MECHANICAL ASPHYXIA.** - *O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv; Bukovyn State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.* - [venik316@gmail.com](mailto:venik316@gmail.com). Mechanical asphyxia is frequent cause of death in forensic medical practice among which cases of death by hanging dominate. For the forensic medical diagnostic of these such a cause of death it is necessary to use specific signs of hanging and to prove the presence of an asphyctic state in the body. The signs for hanging are quite characteristic. But make the diagnosis of the presence of asphyxia in organism during death is difficult. In practice the so-called general asphyctic features are used. However they are not specific for the asphyctic state. The development of the asphyxiation during hanging affects the function of vital organs, including the brain. Disorders of the brain function are caused by a violation of its blood supply. Morphological histological changes in brain tissue at death from mechanical asphyxia are not evidence for an asphyctic state. The biochemical equivalent of the metabolic disorders in the brain substance can be determined by changes in cerebrospinal fluid. Integral exchange changes of its properties were revealed by crystallographic study of liquor. Cerebral fluid crystallography and use of central monoamines analysis in hanging are quite specific for asphyctic state in cases of mechanical asphyxia by hanging. In addition in the medulla the energy substrate for metabolic processes in which is glucose there are changes in a number of regulatory proteins that can also be used as biomarkers for the asphyctic state in the body during death from mechanical asphyxia.

**Key words:** brain, asphyxial state, mechanical asphyxia, hanging.

**Реферат.** Біляков А. М., Ванчуляк О. Я. **ЗНАЧЕННЯ МОРФО-БІОХІМІЧНИХ ЗМІН У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ДЛЯ ОБГРУНТУВАННЯ КИСНЕВОГО ГОЛОДУВАННЯ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ АСФІКСІЇ.** Досить частою причиною смерті в судово-медичній практиці є механічна асфіксія, серед якої домінують випадки смерті від повішення. Для судово-медичного обґрунтування такої причини смерті необхідно використати видові показники повішення та обґрунтувати наявність в організмі асфіктичного стану. Видові показники повішення є досить характерними. Досить складним завданням являється обґрунтування наявності асфіктичного стану в організмі під час вмирання. В практичній діяльності використовують так звані загально-асфіктичні ознаки. Однак, вони не є специфічними для асфіктичного стану. Розвиток асфіктичного процесу під час повішення впливає на функцію, передусім, життєво важливих органів, серед яких є головний мозок. Розлади функції головного мозку обумовлені порушенням його кровопостачання. Морфологічні гістологічні зміни у тканині головного мозку при смерті від механічної асфіксії не є доказовими для асфіктичного стану. Біохімічний еквівалент

обмінних порушень в мозковій речовині може бути з'ясований за змінами в спинномозковій рідині. Інтегральні обмінні зміни її властивостей було виявлено шляхом кристалографічного дослідження ліквору. Кристалографія ліквору та використання аналізу центральних моноамінів при підвищенні є досить специфічними для випадків смерті від механічної асфіксії внаслідок підвищення. Крім того, в мозковій речовині, енергетичним регулятором для метаболічних процесів в якій являється глюкоза, відбуваються зміни у низці субстратних протеїнів, які також можуть бути використані як біомаркери асфіктичного процесу в організмі при смерті від механічної асфіксії.

**Ключові слова:** головний мозок, асфіктичний стан, механічна асфіксія, підвищення.

**Вступ.** В судово-медичній практиці для обґрунтування причини смерті під час проведення судово-медичної експертизи враховують не тільки хворобу чи травму, яка безпосередньо призвела до фатального наслідку, але й також з'ясовують вплив патологічного стану (травми) на функцію інших органів та систем організму. Досить частою причиною смерті являється механічна асфіксія [1], серед якої домінують випадки смерті від підвищення [2]. Для судово-медичного обґрунтування такої причини смерті необхідно використати видові показники підвищення та обґрунтувати наявність в організмі асфіктичного стану. Видові показники підвищення є досить характерними та їх виявлення під час судово-медичної експертизи не є складним завданням для судово-медичного експерта. Зокрема, найбільше значення має странгуляційна борозна та її властивості. Так, при підвищенні вона є типовою та характеризується високим розташуванням на шії, має косовисхідний напрямок, є незамкнутою та нерівномірно виражена на всій поверхні шії. Такі її властивості вказують на її затягування під вагою власного тіла або його частини. Досить складним завданням являється обґрунтування наявності асфіктичного стану в організмі під час вмирання. В практичній діяльності використовують так звані загально-асфіктичні ознаки. Однак, як показала судово-медична практика, вони не є специфічними для асфіктичного стану [3, 4, 5]. Тому, наявність асфіктичного стану може бути обґрунтована виявленням та аналізом морфо-функціональних змін в організмі, які виникають під час вмирання від механічної асфіксії.

**Мета:** обґрунтувати наявність в організмі асфіктичного стану при смерті від механічної асфіксії шляхом дослідження морфо-біохімічних змін у головному мозку.

**Матеріали і методи:** дослідження здійснено за допомогою бібліографічного методу та системного аналізу публікацій щодо судово-медичної діагностики смерті від механічної асфіксії та підвищення. Пошук інформації проводили з використанням Google за такими ключовими словами: «механічна асфіксія», «підвищення». Часовий проміжок пошуку переважно становив 2000-2024 років.

**Результат та обговорення.** Генез настання смерті від підвищення є комплексним [6]. Безумовно, що [2] настання смерті обумовлюється самим розвитком асфіктичного процесу в організмі, порушенням мозкової циркуляції при здавленні вен шії або зупинкою серця внаслідок подразнення петлею гілок *n/vagus*. Крім того, ступінь прояву впливу асфіктичного процесу на настання смерті залежно від танатогенезу є різною. Тому і тривалість вмирання під час підвищення може бути різною, але не дивлячись на це, наявність петлі на шії трактується як механічна асфіксія із обґрунтуванням такої причини смерті.

Загально відомо, що смерть внаслідок розвитку асфіксії під час підвищення перебігає стадійно, під час якої було відмічено візуальні клінічні зміни у дихальній функції легень у вигляді появи задишки, короткочасної зупинки дихання, термінального дихання та його повної зупинки. Крім того, зафіксовано розлади функції ЦНС від оглушеності до втрати свідомості, зміни тону мускулатури тіла з розвитку гіпотензії та адинамії, зникнення рефлексів, зміни у больовій та тактильній чутливості, що вказує на появу змін у функціональній активності головного мозку внаслідок зменшення його кровопостачання та забезпечення киснем. Ці зміни відбуваються паралельно із симптомами порушення дихання. При цьому досить швидко на електроенцефалограмі відбувається десинхронізація електричної активності кори головного мозку, а під час зупинки дихання пригнічується ритм, виникають судоми та розслаблення сфінктерів.

Функціональний аналіз зафільмованих випадків підвищення показав, що після передасфіктичного періоду, який забезпечує нетривалу адаптацію організму людини до її перебування у нових умовах гіпоксії з її переходом у асфіксію, відбувається швидка втрата свідомості та поява конвульсій тіла впродовж перших десятків секунд, за якими з'являються ознаки декортикації. Втрата свідомості на ЕЕГ співпадає із пригніченням основного ритму, та зміною частотних діапазонів мозкових хвиль. Досить швидко відбувається зникнення тону м'язів, що проявляється вже через 2-3 хвилини перебування тіла у петлі. В подальшому впродовж до 8 хвилин виникають поодинокі рухи тіла [7].

Розвиток асфіктичного процесу під час підвищення впливає на функцію, передусім, життєво важливих органів, які були виокремлені у вітальний триніжник Біша, на верхівці якого розташований головний мозок, а на основі – серце та легені, порушення функції яких і впливає на настання смерті.

Порушення функції головного мозку обумовлене здавленням судин ший петлею, яка затягується під вагою власного тіла або його частини, внаслідок чого порушується його кровопостачання, що і призводить до виникнення асфіктичних змін у головному мозку. Крім того, внесок у розвиток асфіксії додається також перекриттям входу в гортань коренем язика, що унеможливує потрапляння повітря в дихальні шляхи.

Так, було обґрунтовано, що вени ший перегинаються від силиздавлення у 2 кг, трахея -15 кг, сила у 5 кг перетискає сонну артерію, а при силі у 30 кг відбувається здавлення судинвертебро-базиллярного кола [8]. Враховуючи, що діюча сила при затягуванні петлі на ший перевищує ці показники, а також те, що кровопостачання головного мозку забезпечується за рахунок кровотоку у сонній артерії та судинах вертебро-базиллярної системи, то безумовно, що при підвищенні важливими компонентами порушення кровотоку у головному мозку є здавлення, передусім, вен ший, а також і сонних артерій залежно від розташування петлі, в той час як артерії вертебро-базиллярного кола залишаються функціонально активними та не здавленими, але не забезпечують головний мозок достатньою кількістю кисню. Так, при концентрації кисню в крові 10-15% проявляється порушення когнітивних та моторних функцій головного мозку, якщо вміст кисню є меншим за 10%, то впродовж до 40 сек втрачається свідомість, а при його концентрації менше 8% взагалі настає смерть [9].

Крім того, в експериментальних роботах на тваринах було доведено, що при підвищенні відбувається активація симпатичної та парасимпатичної систем організму, що отримало назву «мозкового штурму», біохімічна складова якого у вигляді біологічно активних речовин впливає на функції головного мозку, обумовлює зміни його функції та смерть мозку і серця [10].

В судово-медичній практиці досить активно використовують гістологічне дослідження внутрішніх органів. Так, тривіальне гістологічне дослідження головного мозку у випадках смерті від підвищення виявляє ознаки порушення кровообігу, яке проявляється як в оболонках головного мозку, так і в його речовині. Відмічають, що вени м'яких мозкових оболонок є розширеними, повнокривними, в той час як артерії звужені та малокривні. В оболонках можуть бути наявні дрібні вогнищеві та розповсюджені крововиливи. В корі та білій речовині капіляри розширені, переважна більшість артерій звужені та малокривні. В нейронах виявляють гострі дистрофічні зміни, які наявні також і у структурах білої речовини головного мозку. Такі зміни виявляють не тільки при смерті від механічної асфіксії, але й у інших випадках, коли настання смерті є швидкоплинним. Однак, якщо в основі швидкоплинної смерті лежить явище гіпоксії внаслідок зупинки серцевої діяльності, то в основі генезу смерті при механічній асфіксії, передусім, явище асфіксії.

Таким чином, морфологічні гістологічні зміни у тканині головного мозку при смерті від механічної асфіксії, крім ознак порушення кровообігу, реєструють ще гострі дистрофічні зміни у його нейронах, ступінь прояву яких не корелює із причиною смерті. Зважаючи на це та враховуючи реакцію головного мозку на асфіктичний процес, досить показовими є обмінні порушення в його речовині. Наявність так званого «мозкового штурму», реакція організму на розвиток асфіксії, передусім, реалізується в біохімічних змінах, що виникають у мозковій речовині. Відомо, що внаслідок механічної асфіксії в головному мозку виникають різко виражені обмінні порушення, зокрема, з боку

центральных моноамінів, вільних амінокислот, похідних арахідонової кислоти, хімічних елементів. Безумовно, що такі зміни знаходять своє відображення і на біохімічному складі ліквору, функція якого пов'язана із трофічними процесами, які відбуваються у мозковій речовині. Таким чином, біохімічний еквівалент обмінних порушень в мозковій речовині може бути з'ясований за змінами в спинномозковій рідині.

Інтегральні обмінні зміни її властивостей було виявлено шляхом кристалографічного дослідження ліквору [11], оскільки хімічні властивості біологічної рідини впливають на характер її кристалізації із чутливою кристалоутворюючою рідиною. Це обумовлює можливість використання тезіграфії в якості показника функціонального стану біологічної рідини. Кристалографія ліквору при підвищенні виявилася досить специфічною для випадків смерті від механічної асфіксії внаслідок підвищення на відміну від кристалографії ліквору при раптовій смерті. Не дивлячись на те, що морфологічно при механічній асфіксії та раптовій смерті під час судово-медичної експертизи виявляють однакові ознаки швидкоплинної смерті, то біохімічний субстрат змін у лікворі, є різним при смерті від асфіксії внаслідок підвищення та від серцевої смерті, що вказує на інший вплив асфіктичного процесу на обмінні процеси у головному мозку, ніж при смерті від серцевої патології, при якій також виявляють загальноасфіктичні ознаки. Крім того, відображенням такого впливу та змін в обмінних процесах є виявлення у лікворі збільшеного майже у 3 рази вмісту катехоламінів – адреналіну та норадреналіну порівняно із серцевою смертю [12] та використання аналізу центральних моноамінів – адреналіну, норадреналіну, дофаміну, серотоніну у лікворі для визначення причини смерті в судово-медичній практиці [13, 14, 15, 16].

Загально відомо, що мозкова тканина являється високоенергетично залежною, в якій інтенсивно перебігають обмінні процеси, а енергетичним субстратом для головного мозку являється глюкоза. При механічній асфіксії, яка починається із короткочасного розвитку гіпоксії, що швидко переходить у явище асфіксії, відбуваються зміни в обміні глюкози, яка забезпечує головний мозок енергією [17]. Показано [18], що зміни метаболізму глюкози мозаїчно виникають у нейронах різних відділів головного мозку, які синтезують низку регуляторних протеїнів та mRNA. Так, асфіксія, передусім, впливає на функцію нейронів, що проявляється їхньою дисфункцією. Такий процес зачіпає ендоплазматичний ретикулум, в протеїнах якого, зокрема, виникають стресові зміни у протеїні CHOP, Stanniocalcin-2 (STC2), Glucose-Regulated Protein 78, miR-199a, що призводить до апоптозу та порушення регуляції функції клітин головного мозку. Низка таких протеїнів, як CHOP, GRP 78, miR-199a є специфічними для асфіктичного стану та можуть бути використані як його біомаркери [19, 20].

**Висновки.** 1. Головний мозок залучається в патофізіологічні механізми розвитку асфіктичного процесу при смерті від механічної асфіксії, зокрема, від підвищення внаслідок розвитку асфіктичного процесу в організмі, порушення мозкової циркуляції та виникнення «мозкового штурму», біохімічна складова якого обумовлює зміни його функції та смерть мозку.

2. Наявність асфіктичного стану при механічній асфіксії може бути обґрунтована під час проведення судово-медичної експертизи виявленням та аналізом морфо-функціональних змін в головному мозку та в складі ліквору, зміни в якому віддзеркалюють біохімічну патологію в мозковій речовині під час вмирання від механічної асфіксії.

3. Біохімічні зміни у лікворі як у вигляді інтегративної його кристалографії, так і виявлення біологічно активних речовин – нейротрансмітерів, що обумовлюють мозкові функції, є специфічними для розвитку асфіктичного процесу під час вмирання від механічної асфіксії.

4. В якості біомаркерів асфіктичного стану при механічній асфіксії можуть бути використані також показники зміни метаболізму глюкози у нейронах головного мозку та її регуляторні протеїни.

#### **Література/ References:**

1 WHO. MortalityDatabase: CauseofDeathQueryOnline [Internet], 2022. Available: [http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath\\_query/](http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath_query/).

2. Sauvageau, A. Death by Hanging. In: Rutty, G. (eds) Essentials of Autopsy Practice. Springer, London. 2014. [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-5270-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-5270-5_2).
3. Byard R. Issues in the classification and pathological diagnosis of asphyxia. Aust J ForensicSci. 2011. 43(1). 27–38. DOI:10.1080/00450618.2010.482107.
4. Puschel K., Turk E., Lach H. Asphyxia-related deaths. Forensic SciInt. 2004.144 (2-3). 211-214.
5. Saukko P, Knight BH. Knight's Forensic Pathology. 3rd ed. London, England: CRC Press; 2004. <https://doi.org/10.1201/b13642>.
6. Clément R, Redpath M, Sauvageau A. Mechanism of death in hanging: a historical review of the evolution of pathophysiological hypotheses. J Forensic Sci. 2010. 55(5). 1268–71. DOI:10.1111/j.1556-4029.2010.01435.x.
7. McEwen B.J. Nondrowning Asphyxia in Veterinary Forensic Pathology: Suffocation, Strangulation, and Mechanical Asphyxia. Vet Pathol. 2016. 53(5). 1037-48. DOI: 10.1177/0300985816643370.
8. DiMaio V.J, Di Maio D. Forensic Pathology. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 2001.
9. Forensic Analysis of Injury and Death by Asphyxiation. TASA:ID1785.
10. Li D., Mabrouk O.S., Liu T. Asphyxia-activated corticocardiac signaling accelerates onset of cardiac arrest. Proc Natl Acad Sci. 2015. 112.E2073-E082.
11. Тахер Асаад М.А. Судово-медична діагностика життєвості підвищення за кристалографічною структурою біологічних рідин. Автореф. к.м.н, К., 1996, с.15-16. / *Taher Asaad M.A. Forensic diagnosis of survival of hanging by the crystallographic structure of biological fluids. Autoref. Ph.D., K., 1996, p. 15-16.* (in Ukrainian)
12. Біляков А.М. Судово-медичне значення катехоламінів для діагностики життєвості підвищення. Автореф. к.м.н, К, 2002, с.7. / *Bilyakov A.M. Forensic significance of catecholamines for the diagnosis of chronic hangover. Autoref. k.m.n, K, 2002, p.7.* (in Ukrainian)
13. Musshoff F., Menting T., Madea B. Postmortem serotonin (5-HT) concentrations in the cerebrospinal fluid of medicolegal cases. Forensic Science International. 2004.142. 211-219. DOI:10.1016/j.forsciint.2004.02.023.
14. Li Quan, Takaki Ishikawa, Junpei Hara, Tomomi Michiue, Jian-Hua Chen, Qi Wang, Bao-li Zhu, Hitoshi Maeda. Postmortem serotonin level in cerebrospinal and pericardial fluids with regard to the cause of death in medico-legal autopsy. Legal Medicine. 2011. 13.2. 75-78. DOI:10.1016/j.legalmed.2010.11.003.
15. Takaki Ishikawa, Li Quan, Tomomi Michiue, Osamu Kawamoto, Qi Wang, Jian-Hua Chen, Bao-Li Zhu, Hitoshi Maeda. Postmortem catecholamine levels in pericardial and cerebrospinal fluids with regard to the cause of death in medicolegal autopsy. Forensic Science International. 2013. 228.1-3.52-60. DOI:10.1016/j.forsciint.2013.02.008.
16. Irina Damjanjuk, Vesna Popović, Vera Lukić, Ivan Soldatović, Zoran Mihailović, Tatjana Atanasijević. Postmortem serotonin level in cerebrospinal fluids as a marker of the manner of death. Vojnosanit Pregl. 2020. 77(1). 29–34. DOI: 10.2298/VSP170221049D.
17. Suhua Ma, Shengzhong You, Li Hao, Dongchuan Zhang, Li Quan. Fatal mechanical asphyxia induces changes in energy utilization in the rat brain: An (18)F-FDG-PET study. DOI: 10.1016/j.legalmed.2015.02.002.
18. Yikai Hu, Lu Tian, Kaijun Ma, Liujuan Han, Wencan Li, Luyuyan Hu, Geng Fei, Tianye Zhang, Delun Yu, Luyi Xu, Feng Wang, Bi Xiao, Long Chen. ER stress-related protein, CHOP, may serve as a biomarker of mechanical asphyxia: a primary study. Leg Med (Tokyo). 2015. 17.4.239-244. DOI: 10.1007/s00414-021-02770-1.
19. Xueying Feng, Dongchuan Zhang, Qingjin Gong, Zhiyong Zhang, Li Quan. Expression of Glucose-Regulated Protein 78 and miR-199a in Rat Brain After Fatal Ligature Strangulation. Am J Forensic Med Pathol. 2017.38.1.78-82. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000298.
20. Hu Y, Han L, Zhang H, Li W, Wu T, Ma J, Zhang D, Ma K, Xiao B, Yu Y, Xu H, Tian L, Liao X, Chen L. The down-regulation of STC2 mRNA may serve as a biomarker for death from mechanical asphyxia. Leg Med (Tokyo). 2024. 67.102382. DOI: 10.1016/j.legalmed.2023.102382. PMID: 38159418.

**Внесок авторів:** Автори зробили рівний вклад в написання роботи.

**Фінансування:** Це дослідження не мало зовнішнього фінансування.

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

Робота надійшла в редакцію 14.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.11-006.03-056.257-036-092

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889352>

*О. В. Зуб, В. В. Лазуренко*

## **КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОБРОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ**

Харківський національний медичний університет

### **Author's Information**

Зуб О.В./ Zub O.V. <http://orcid.org/0000-0001-6142-5633>

Лазуренко В.В./ Lazurenko V.V. <http://orcid.org/0000-0002-7300-4868>

**Summary.** Zub O. V., Lazurenko V. V. **CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF BENIGN OVARIAN TUMORS IN OBESOUS WOMEN.** - *Kharkiv National Medical University; e-mail: tatyana.torak@gmail.com.* The purpose: to analyze modern sources of Ukrainian and world literature on the pathogenesis, diagnosis and treatment of ovarian tumors, as well as the influence of obesity on the course of the pathology. The authors emphasize the importance of taking into account hormonal and metabolic changes for diagnosis and treatment of ovarian tumors. Benign ovarian tumors in obese women require a special approach to diagnosis and treatment. Changes in the hormonal background and metabolic disorders are key factors affecting the development of these pathologies. To optimize treatment strategies it is necessary to take into account the individual characteristics of patients which can help improve treatment results.

**Key words:** ovarian tumor, obesity, etiopathogenesis, diagnosis, clinical picture, treatment.

**Реферат.** Зуб О. В., Лазуренко В. В. **КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОБРОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ.** Мета роботи – аналіз сучасних джерел української та світової літератури щодо патогенезу, діагностики та лікування пухлин яєчників, а також впливу ожиріння на перебіг захворювання. Автори підкреслюють важливість врахування гормональних та метаболічних змін у процесі діагностики та лікування пухлин яєчників. Доброякісні пухлини яєчників у жінок з ожирінням вимагають особливого підходу до діагностики та лікування. Зміни гормонального фону та метаболічні порушення є ключовими факторами, що впливають на розвиток цих патологій. Оптимізація лікувальних стратегій з урахуванням індивідуальних особливостей пацієток може сприяти поліпшенню результатів лікування.

**Ключові слова:** пухлини яєчників, ожиріння, етіопатогенез, діагностика, клінічна картина, лікування.

Пухлини яєчників (ПЯ) є важливою клінічною проблемою, оскільки їх поява може суттєво вплинути на якість життя жінки. Доброякісні пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників є досить поширеною патологією. Згідно з даними різних дослідників, частота ПЯ постійно зростає і за останнє десятиріччя збільшилася з 6-11 % до 19-25 % від усіх пухлин статевих органів [1].

Особливу увагу привертають до себе пацієнтки з ожирінням, в яких спостерігаються ПЯ, що пов'язано з підвищеним ризиком розвитку різних патологічних станів, включаючи онкологічні захворювання, а також труднощі в діагностиці та лікуванні [2, 3, 4, 5].

Ожиріння може впливати на патогенез ПЯ, зокрема через зміни гормонального фону та метаболізму [6]. Одним із ключових факторів, що впливають на розвиток доброякісних пухлин яєчників (ДПЯ) у жінок з ожирінням, є дисбаланс гормонів. Підвищення рівня естрогенів, пов'язане з ожирінням, є важливим патогенетичним фактором [7]. Андрогени, що виробляються наднирковими залозами та яєчниками, перетворюються в естрогени у жировій тканині за допомогою ферменту ароматази. Цей процес призводить до підвищення рівня естрогенів, що, в свою чергу, сприяє проліферації ендометрія та розвитку ДПЯ. Зміни в гормональному фоні можуть впливати на процеси ангиогенезу та клітинної проліферації, створюючи сприятливі умови для розвитку пухлин [8].

Інші гормональні порушення, такі як підвищення рівня андрогенів та прогестерону, також можуть впливати на утворення ДПЯ. Зокрема підвищення рівня андрогенів може призводити до гіперплазії гранульозних клітин та стимулювати розвиток фолікулярних кіст яєчників. Порушення у виробленні прогестерону можуть призводити до недостатності лютеїнової фази, що також може сприяти розвитку пухлин яєчників [9].

Halandzhiy M. (2022, 2023) розглядає різні аспекти розвитку пухлин яєчників після видалення матки, акцентуючи увагу на важливості контролю гормонального фону після хірургічного втручання. Автори зазначають, що порушення гормонального балансу можуть стати ключовим фактором у розвитку пухлин [10, 11].

Крім статевих гормонів, на розвиток ПЯ можуть впливати і інші гормони. Наприклад, інсуліноподібний фактор росту (IGF) та лептин, рівень яких підвищується при ожирінні, вони можуть стимулювати клітинну проліферацію та інгібувати апоптоз, що сприяє розвитку пухлиноподібних утворень [4].

Markin L. (2020) підкреслює важливість розуміння етіопатогенезу та гістогенезу ПЯ. Порушення обмінних процесів у жінок з ожирінням, зокрема інсулінорезистентність та хронічне запалення, можуть стати пусковим механізмом для розвитку пухлиноподібних утворень. Системне запалення, характерне для ожиріння, може впливати на клітинний метаболізм та сприяти розвитку пухлин через активацію прозапальних цитокінів [12].

Ожиріння супроводжується метаболічними змінами, такими як інсулінорезистентність та гіперінсулінемія. Інсулін також впливає на рівень інсуліноподібного фактору росту (IGF), який пов'язаний з клітинною проліферацією та виживанням клітин. Хронічне системне запалення, характерне для ожиріння, призводить до підвищення рівня прозапальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$  та IL-6, що можуть стимулювати пухлиногенез [13].

Крім того, ожиріння часто супроводжується дисліпідемією, яка також може сприяти розвитку пухлин. Високий рівень холестерину та тригліцеридів може впливати на клітинний метаболізм та сприяти проліферації клітин. Дослідження показують, що дисліпідемія може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку різних типів пухлин, включаючи ДПЯ [7].

Інсулінорезистентність є одним з центральних патогенетичних механізмів, що пояснюють підвищений ризик розвитку пухлин у жінок з ожирінням. У відповідь на інсулінорезистентність, організм збільшує вироблення інсуліну, що веде до гіперінсулінемії. Інсулін діє як фактор росту, стимулюючи проліферацію клітин та інгібуючи апоптоз. Це створює умови для розвитку аномального росту клітин і, відповідно, пухлин. Інсулінорезистентність також пов'язана зі змінами у сигнальній системі IGF. Підвищений рівень IGF-1 сприяє клітинній проліферації і пригнічує апоптоз, що є важливим фактором у розвитку пухлин яєчників. Інсулінорезистентність асоційована з підвищенням рівня прозапальних цитокінів, що, у свою чергу, посилює хронічне запалення.

Це запалення стимулює утворення реактивних форм кисню, які можуть пошкоджувати ДНК і сприяти розвитку пухлин [14, 15, 16, 17].

Розвиток ПЯ обґрунтований кількома теоріями [7, 18, 19]. Серед них найбільш поширені наступні:

1. *Теорія овуляторної травми*. За цією теорією, багаторазова овуляція призводить до травматизації поверхні епітелію яєчників, що може спричинити аномальне відновлення клітин і, в кінцевому підсумку, формування пухлин. Повторні цикли травмування і відновлення епітелію можуть стимулювати появу генетичних мутацій, які стають основою для розвитку як доброякісних, так і злоякісних пухлин.

2. *Гормональна теорія*. Ця теорія підкреслює роль гормонального дисбалансу, особливо естрогенів, у розвитку пухлин яєчників. Підвищений рівень естрогенів стимулює проліферацію клітин ендометрію та яєчників, що може призводити до аномальних клітинних розростань і утворення пухлин. Особливо це стосується жінок з ожирінням, де рівень естрогенів підвищується через перетворення андрогенів у жировій тканині.

3. *Теорія епітеліальної інклюдії*. Ця теорія припускає, що залишкові епітеліальні клітини, які потрапляють в середину яєчника, можуть трансформуватися у пухлинні клітини. Такі клітини, опинившись у нових умовах, починають активно ділитися і формувати пухлини.

4. *Запальна теорія*. Вважається, що хронічне запалення може бути тригером для розвитку пухлин. Ожиріння, зокрема, супроводжується хронічним запаленням низького ступеня, яке стимулює вироблення прозапальних цитокінів, що можуть ініціювати і підтримувати процес пухлиногенезу.

ДПЯ складають 75-80 % від всіх пухлин яєчників [1]. ДПЯ - група захворювань, що характеризується порушеннями проліферації і диференціації клітин яєчників і, як наслідок, надмірним утворенням тканин, що призводить до формування пухлин. За МКХ-10 ДПЯ відносяться до D.39.1В жодному з органів не зустрічається такої гістологічної різноманітності пухлин як в яєчнику. Згідно Міжнародної гістологічної класифікації, пухлини яєчників розділяються на дев'ять груп.

**I. Епітеліальні пухлини:** А. Серозні, муцинозні, ендометріоїдні, мезонефроїдні (світлоклітинні), змішані; а) доброякісні – цистаденома, аденофіброма, поверхнева папілома; б) граничні – проміжні форми цистаденом і аденофібром; в) злоякісні – аденокарцинома, цистаденокарцинома, папілярна карцинома. Б. Пухлина Бренера: а) доброякісна; б) гранична; в) злоякісна.

**II. Пухлини строми статевого тяжа:** А. Гранулезно-текаклітинні пухлини: гранулезоклітинні, група теком-фібром, пухлини, що не класифікуються. Б. Андробластоми, пухлини Сертолі і Лейдіга (диференційовані, проміжні, низькодиференційовані). В. Гінадробластоми. Г. Пухлини, що не класифікуються.

**III. Ліпідно-клітинні пухлини.**

**IV. Герміногенні пухлини:** А. Дисгермінома. Б. Пухлина ендодермального синуса. В. Ембріональна карцинома. Г. Поліембрінома. Д. Хоріонепітеліома. Е. Тератоми (зріла, незріла). Ж. Змішані герміногенні пухлини.

**V. Гонадобластома.**

**VI. Пухлини м'яких тканин (неспецифічні для яєчників).**

**VII. Пухлини, що не класифікуються.**

**VIII. Вторинні (метастатичні) пухлини.**

**IX. Пухлиноподібні і передпухлинні процеси:** лютеома вагітності, гіпертекоз, фолікулярні кісти, кіста жовтого тіла, ендометріоз, запальні процеси, параоваріальні кісти.

Доброякісні пухлини яєчників у жінок зазвичай характеризуються широким спектром клінічних проявів, які можуть варіювати від безсимптомного перебування до наявності значних симптомів, що погіршують якість життя пацієнтки. Клінічні прояви ДПЯ у жінок з ожирінням можуть бути різноманітними. Серед них варто відзначити порушення менструального циклу, хронічний біль у нижній частині живота, відчуття тяжкості або розпирання в області малого тазу, порушення функції сечового міхура та кишечника через компресію, а також зміни у загальному самопочутті. Біль у жінок з ПЯ може бути різноманітним за своєю природою: від тупого, ниючого болю до гострого, нападоподібного

відчуття. Найчастіше біль є постійним, але може виникати і періодично. Такий біль може бути викликаний зростанням пухлини, її тиском на сусідні органи або нервові закінчення. Інколи біль виникає через запальні процеси навколо пухлини або внаслідок перекруту ніжки пухлини. Зазвичай біль локалізується в нижній частині живота або в області таза. У деяких випадках біль може віддавати в поперекову область, стегна або навіть у верхню частину живота, що може створити труднощі у визначенні первинної причини болю. Інтенсивність болю може варіювати залежно від розміру пухлини, швидкості її росту та наявності ускладнень. При перекруті або розриві кісти біль може бути дуже інтенсивним, що вимагає негайного медичного втручання [8].

Порушення менструального циклу при ПЯ може бути у вигляді аменореї, дисменореї або менорагії. Відсутність менструацій може бути наслідком гормонально активних пухлин, які впливають на вироблення естрогенів та прогестерону. Ці пухлини можуть змінювати нормальну функцію яєчників, що призводить до порушення циклу. Хворобливі менструації часто пов'язані з наявністю кісти або іншої доброякісної пухлини, яка тисне на матку або інші органи малого таза, викликаючи спазми та біль під час менструації. Надмірно тривалі або рясні менструації можуть бути результатом впливу пухлини на ендометрій та судинну систему матки. Це може спричинити значну кровотрату, що, у свою чергу, може призвести до анемії [20].

Великі ПЯ можуть викликати помітне асиметричне збільшення об'єму живота. Це особливо виражено при великих кістомах або дермоїдних пухлинах, які можуть містити рідини або щільні тканини. Пацієнтки часто відзначають відчуття важкості або напруження в животі, що посилюється з ростом пухлини. Це може бути пов'язано із збільшенням обсягу внутрішньої рідини або розтягненням зв'язок, що підтримують яєчники. Крім збільшення об'єму живота, може спостерігатися загальна набряклість нижніх кінцівок через тиск пухлини на лімфатичні та венозні судини, що ускладнює відтік рідини [8]. Великі пухлини можуть тиснути на сечовий міхур, викликаючи часті позиви до сечовипускання. Пацієнтки можуть відчувати необхідність сечовипускання навіть при незначному заповненні сечового міхура, що значно порушує якість життя. Тиск пухлини на сечовий міхур або сечоводи може спричинити хворобливе або утруднене сечовипускання. Іноді дизурія може бути пов'язана з супутнім запальним процесом у сечовидільній системі. Пухлини, особливо великого розміру, можуть тиснути на товстий кишечник, що призводить до порушення його прохідності та виникнення запорів. Відчуття розпирання, здуття живота та підвищене газоутворення можуть бути наслідком тиску пухлини на кишечник, що ускладнює нормальне проходження їжі та газів. У деяких випадках великі пухлини можуть викликати тиск на шлунок або інші відділи травного тракту, що призводить до нудоти, втрати апетиту та навіть блювання. Ці симптоми можуть також з'являтися при перекруті пухлини або її розриві [21].

Загальна слабкість, втомлюваність і зниження працездатності можуть бути непрямими ознаками наявності пухлини. Втомлюваність може бути пов'язана як із хронічною анемією через надмірні менструальні кровотечі, так і з загальною інтоксикацією організму. Незважаючи на збільшення об'єму живота, у деяких пацієнток може спостерігатися зниження маси тіла. Це може бути пов'язано з втратами апетиту, порушенням травлення або метаболічними порушеннями, викликаними пухлиною [22].

Серед ускладнень ПЯ, які потребують негайної медичної допомоги, спостерігаються перекурут або розрив пухлини. Раптовий, інтенсивний біль у животі, який часто супроводжується нудотою, блюванням, підвищенням температури тіла характерний для перекруту ніжки пухлини. Останній може спричинити порушення кровопостачання пухлини, що призводить до некрозу тканин. У разі перекруту може виникати захисна реакція у вигляді напруги м'язів живота, що є ознакою гострого абдомінального синдрому.

Для розриву ПЯ також характерний раптовий, різкий біль, який часто супроводжується симптомами внутрішньої кровотечі, такими як блідість, холодний піт, зниження артеріального тиску, тахікардія, запаморочення та навіть втрата свідомості. Розрив ПЯ може призводити до витоку рідини або крові в черевну порожнину, що є небезпечною ситуацією і вимагає негайного медичного втручання. У деяких випадках ПЯ мають безсимптомний перебіг і можуть бути виявлені випадково під час ультразвукового

дослідження або інших діагностичних процедур. Це підкреслює важливість регулярних профілактичних оглядів, особливо у жінок з факторами ризику.

У жінок з ожирінням клінічна картина доброякісних пухлин яєчників може мати певні особливості. Через більшу кількість жирової тканини симптоми можуть бути менш вираженими, що ускладнює діагностику пухлин на ранніх стадіях. Зокрема, біль та дискомфорт можуть бути приглушеними [9]. Ожиріння також може підвищувати ризик ускладнень, таких як перекрут кісти, її розрив або розвиток запальних процесів. Це обумовлено тим, що жирові відкладення можуть створювати додатковий тиск на органи малого тазу [8].

Садуллаєв А.С. і Медведєв М.В. (2020) зазначають важливість застосування різних методів діагностики для визначення ПЯ [14]. Використання УЗД і МРТ дозволяє більш точно оцінити характер пухлини і вибрати оптимальну тактику лікування. Акустичні характеристики внутрішньої структури (ехогенність рідинного компоненту, наявність перегородок і папілярних розростань) допомагають визначити найбільш ймовірний гістоструктурний тип пухлини, а також оцінити ступінь ризику її злоякісності [23].

Трансвагінальне УЗД - один із найбільш ефективних і широко застосованих методів для діагностики ДПЯ з використанням класифікації O-RADS [24, 25]. УЗД дозволяє отримати детальне зображення органів малого тазу, оцінити розмір та структуру пухлини, диференціювати функціональні кісти від інших доброякісних або злоякісних утворень [26]. Додаткове використання доплерометрії під час УЗД дозволяє визначити васкуляризацію пухлини та оцінити кровотік в ПЯ. Це допомагає у диференціації доброякісних та злоякісних пухлин, оскільки останні, як правило, мають більш розвинену судинну систему з аномальними кровоносними судинами [27].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є високоточним методом діагностики, який дозволяє отримати детальні зображення органів малого тазу та оцінити структуру ПЯ. МРТ використовується в тих випадках, коли результати УЗД є неоднозначними або коли необхідно отримати більш детальну інформацію про пухлину. МРТ дозволяє диференціювати різні типи тканин і краще оцінити структуру пухлини, що є важливим для планування хірургічного втручання або вибору іншої тактики лікування [28].

Комп'ютерна томографія (КТ) забезпечує деталізоване зображення органів малого тазу і черевної порожнини. Вона дозволяє оцінити розповсюдженість пухлинного процесу, виявити метастази або інші патологічні зміни. КТ є корисним методом для встановлення стадії пухлинного процесу та планування лікування, особливо якщо є підозра на розповсюдження пухлини за межі яєчників [29].

Визначення рівня онкомаркерів у крові, таких як СА-125, HE4, та інших, є важливим додатковим методом діагностики ПЯ [26, 30]. СА-125 є найбільш відомим маркером, рівень якого може бути підвищений при наявності пухлин яєчників. Однак, він не є специфічним для доброякісних пухлин, тому його слід використовувати у комплексі з іншими методами діагностики. HE4 є більш специфічним маркером для ПЯ і часто використовується разом з СА-125, ROMA, Mucos 1, СРН-I для підвищення точності діагностики [31, 32].

Діагностична лапароскопія є інвазивним методом, який дозволяє безпосередньо оглянути органи малого тазу та провести біопсію підозрілих утворень. Лапароскопія використовується, коли інші методи діагностики не дають достатньо інформації або коли необхідно отримати тканинний матеріал для гістологічного дослідження. Це дозволяє точно визначити характер пухлини і вирішити питання про подальше лікування [22].

Після хірургічного видалення пухлини або при виконанні біопсії отриманий матеріал направляється на гістологічне дослідження. Це є "золотим стандартом" для остаточного підтвердження діагнозу і визначення типу пухлини (доброякісна, злоякісна або граничні). Гістологічне дослідження також дозволяє оцінити ступінь диференціювання клітин і можливу агресивність процесу [19, 33].

Ці методи діагностики є комплексом заходів, які дозволяють точно визначити характер пухлин яєчників, вибрати оптимальну тактику лікування та забезпечити своєчасне виявлення можливих ускладнень [14, 18, 30, 34, 35].

Лікування ДПЯ у жінок з ожирінням потребує індивідуального підходу. Важливо враховувати не лише тип пухлини, але й загальний стан здоров'я пацієнтки, включаючи

наявність супутніх метаболічних порушень. Основні методи лікування ПЯ включають хірургічне видалення ПЯ шляхом лапароскопії або лапаротомії [36]. Медикаментозна терапія ПЯ заключається в застосуванні лікарських препаратів для корекції гормонального фону та зменшення розмірів пухлин. Жінкам з ожирінням необхідно проводити корекцію метаболічних порушень - дієтотерапія, фізичні вправи, медикаментозна корекція інсулінорезистентності та інших метаболічних розладів [37].

Лапароскопія використовується для видалення ПЯ, зберігаючи при цьому здорову тканину яєчника. Цей метод має переваги у вигляді короткого періоду реабілітації, меншого ризику ускладнень та менш виражених рубців. Лапаротомія використовується у випадках, коли пухлина має великий розмір, є підозри на злоякісність. Цей метод зазвичай вибирають у складних випадках, коли лапароскопія не є можливою. Кістектомія передбачає видалення тільки кісти з яєчника, зберігаючи здорову тканину яєчника. Кістектомія рекомендується молодим жінкам, які бажають зберегти репродуктивну функцію. Процедура може бути проведена лапароскопічно або через лапаротомію, залежно від розміру і типу кісти. Оваріектомія — це видалення одного або обох яєчників. Це більш радикальне втручання, яке може бути необхідним у випадках великих або складних пухлин, що не піддаються іншим видам лікування. Видалення обох яєчників призводить до втрати репродуктивної функції і початку штучної менопаузи [38].

Медикаментозне лікування, зокрема гормональна терапія може бути застосована для лікування певних типів гормонально-залежних ПЯ і включає використання препаратів, що пригнічують вироблення естрогенів, таких як агоністи гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ) або анти-естрогени (наприклад, тамоксифен). Гормональна терапія може бути використана як додаткове лікування після хірургічного втручання або в якості основного лікування у пацієток з протипоказаннями до операції. У деяких випадках застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) для зменшення болю та запалення, викликаного пухлиною. Ці препарати допомагають полегшити симптоми, але не впливають на розмір або прогресування пухлини. У деяких випадках, особливо якщо пухлина має малий розмір і не викликає симптомів, лікар може рекомендувати регулярне спостереження без негайного втручання. Це включає регулярні ультразвукові дослідження та моніторинг рівня онкомаркерів, щоб оцінити динаміку росту пухлини. Такий підхід особливо актуальний для функціональних кіст, які часто зникають самостійно протягом кількох менструальних циклів [39].

ДПЯ часто супроводжуються іншими захворюваннями, такими як цукровий діабет та метаболічний синдром. Дослідження показують, що наявність цих захворювань ускладнює діагностику та лікування пухлиноподібних утворень, вимагаючи більш ретельного підходу до вибору лікувальної тактики [40].

Профілактичні заходи та реабілітаційні програми мають велике значення для зниження ризику розвитку ДПЯ у жінок з ожирінням. Бабій Н. В. і Токар П.Ю. (2020) наголошують на важливості інтегрованого підходу до лікування та профілактики запальних процесів додатків матки, що може сприяти зниженню частоти виникнення пухлиноподібних утворень [41]. Жінкам з ожирінням рекомендується дотримуватися збалансованої дієти з акцентом на зниження споживання калорій та насичених жирів. Дослідження показують, що зниження маси тіла на 5-10% може значно зменшити ризик розвитку пухлиноподібних утворень [42]. Крім того, збагачення раціону овочами, фруктами, цільнозерновими продуктами та обмеження вживання червоного м'яса та оброблених продуктів також можуть сприяти зниженню ризику розвитку ПЯ. Регулярна фізична активність допомагає не лише контролювати вагу, але й покращує метаболічний стан організму, що знижує ризик розвитку доброякісних пухлин. Аеробні вправи середньої інтенсивності, такі як швидка ходьба, плавання або їзда на велосипеді, рекомендовані принаймні 150 хвилин на тиждень [37].

Ожиріння часто супроводжується іншими захворюваннями, такими як діабет та гіпертонія, які також можуть сприяти розвитку пухлин. Лікування цих станів, а також регулярний медичний контроль, знижують ризик розвитку пухлинних процесів [43].

Хронічні запальні процеси у малому тазу можуть сприяти розвитку пухлиноподібних утворень. Важливо своєчасно лікувати запальні захворювання додатків матки, щоб

зменшити ризик виникнення пухлин [44].

Реабілітаційні програми включають фізичну та психологічну реабілітацію. Після лікування ПЯ важливо підтримувати фізичну активність для покращення загального стану здоров'я. Індивідуальні програми фізичної реабілітації включають лікувальну фізкультуру, фізіотерапію, масаж та інші методи, спрямовані на відновлення рухової активності та загального стану. Жінкам, які перенесли лікування доброякісних пухлин, необхідна психологічна підтримка. Це може включати консультації з психологом, групову терапію та інші методи, спрямовані на зменшення стресу та покращення психоемоційного стану. Психологічна реабілітація допомагає зменшити тривожність та сприяє адаптації до нових умов життя [45]. Після лікування важливо продовжувати дотримуватися здорового способу життя, включаючи збалансоване харчування та контроль ваги. Це сприяє не лише загальному покращенню стану здоров'я, але й зниженню ризику рецидиву пухлинних утворень.

Таким чином, порівняння досліджень з різних літературних джерел дозволяє виділити ключові аспекти патогенезу та лікування доброякісних пухлин яєчників у жінок з ожирінням. Автори підкреслюють важливість врахування гормональних та метаболічних змін у процесі діагностики та лікування ПЯ.

**Висновок.** Доброякісні пухлини яєчників у жінок з ожирінням вимагають особливого підходу до діагностики та лікування. Зміни гормонального фону та метаболічні порушення є ключовими факторами, що впливають на розвиток цих патологій. Оптимізація лікувальних стратегій з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнток може сприяти поліпшенню результатів лікування.

#### Література/References:

1. Ouldamer L, Body G, Daraï E, Bendifallah S. Borderline Ovarian Tumours: CNGOF Guidelines for Clinical Practice - Epidemiological Aspects and Risk Factors. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020 Mar;48(3):239-247. doi: 10.1016/j.gofs.2020.01.012
2. Huang T, Tworoger SS. Physical Activity as a Risk Factor for Ovarian Cancer. In: *Focus on Gynecologic Malignancies.* Nathan A. Berger, Ann H. Klopp, Karen H. Lu, editors. Springer Link, 2017. p. 223-244. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-63483-8\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-63483-8_13)
3. Khanlarkhani N, Azizi E, Amidi F, Khodarahmian M, Salehi E, Pazhohan A, Farhood B, Mortezae K, Goradel NH, Nashtaei MS. Metabolic risk factors of ovarian cancer: a review. *JBRA Assist Reprod.* 2022 Apr 17;26(2):335-347. doi: 10.5935/1518-0557.20210067
4. Larsson SC, Spyrou N, Mantzoros CS. Body fatness associations with cancer: evidence from recent epidemiological studies and future directions. *Metabolism.* 2022 Dec;137:155326. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155326
5. Patel AV, Patel KS, Teras LR. Excess body fatness and cancer risk: a summary of the epidemiologic evidence. *Surg Obes Relat Dis.* 2023 Jul;19(7):742-745. doi: 10.1016/j.soard.2023.01.025.
6. Halpern B, Mendes TB. Obesity, weight loss and gynecologic neoplasms: a narrative review. *Women Health.* 2022 May-Jun;62(5):372-383. doi: 10.1080/03630242.2022.2066747
7. Lee DY, Lee TS. Associations between metabolic syndrome and gynecologic cancer. *Obstet Gynecol Sci.* 2020 May;63(3):215-224. doi: 10.5468/ogs.2020.63.3.215.
8. Бойко АВ. Фактори ризику розвитку кіст та доброякісних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку [*Boyko AV. Risk factors for the development of cysts and benign ovarian tumors in women of reproductive age*] *Health of woman.* 2019;6(142):68–70. doi 10.15574/HW.2019.142.68
9. Костіков ВВ. Роль ендокринно-метаболічних порушень у патогенезі доброякісних гіперпластичних захворювань матки [*Kostikov VV. The role of endocrine and metabolic disorders in the pathogenesis of benign hyperplastic diseases of the uterus*] *Health of woman.* 2017;10(126):75–78. doi: 10.15574/HW.2017.126.75
10. Halandzhiy M. Пухлини яєчників у жінок після видалення матки з приводу доброякісних захворювань [*Ovarian tumors in women after hysterectomy for benign diseases*]. *Perinatology and reproduction: from research to practice,* 2021;2(3):24-31.

11. Halandzhiy M. Пухлини яєчників після органозберігаючого хірургічного лікування доброякісних новоутворень матки [*Halandzhiy M. Ovarian tumors after organ-preserving surgical treatment of benign uterine neoplasms*]. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 2023;3(2):44-49.
12. Markin L. Etiopathogenesis and histogenesis of ovarian tumors. *Lviv Clinical Bulletin*. 2020, 1(29): 45-51 doi: 10.25040/lkv2020.01.045
13. Lathigara D, Kaushal D, Wilson RB. Molecular Mechanisms of Western Diet-Induced Obesity and Obesity-Related Carcinogenesis-A Narrative Review. *Metabolites*. 2023 May 21;13(5):675. doi: 10.3390/metabo13050675.
14. Садуллаєв АС, Медведєв МВ. Ендометріоми яєчників і оваріальний резерв: (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, [*Sadullaev AS, Medvedev MV. Ovarian endometriomas and ovarian reserve: (literature review). Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology*, 2020;1:85–93. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11491]
15. Al Ashqar A, Patzkowsky K, Afrin S, Wild R, Taylor HS, Borahay MA. Cardiometabolic Risk Factors and Benign Gynecologic Disorders. *Obstet Gynecol Surv*. 2019 Nov;74(11):661-673. doi: 10.1097/OGX.0000000000000718
16. Benedetto C, Salvagno F, Canuto EM, Gennarelli G. Obesity and female malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):528-540. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.01.003
17. Michels KA, McNeel TS, Trabert B. Metabolic syndrome and risk of ovarian and fallopian tube cancer in the United States: An analysis of linked SEER-Medicare data. *Gynecol Oncol* 2019;155(2):294-300.
18. Al Wattar BH, Fisher M, Bevington L, Talaulikar V, Davies M, Conway G, Yasmin E. Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Quality Assessment Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jul 13;106(8):2436-2446. doi: 10.1210/clinem/dgab232.
19. Baandrup L, Faber MT, Aalborg GL, Kjaer SK. Borderline ovarian tumors in Denmark 1997-2018: Time trends in incidence by histology, age and educational level. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Mar;100(3):436-443. doi: 10.1111/aogs.14013
20. Wang S, Wang YX, Sandoval-Insausti H, Farland LV, Shifren JL, Zhang D, et al. Menstrual cycle characteristics and incident cancer: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2022 Jan 28;37(2):341-351. doi: 10.1093/humrep/deab251.
21. Alobaid A, Elamir H, Abuzaid M, Abu-Zaid A. An Extremely Giant Ovarian Mucinous Cystadenoma. *Gulf J Oncolog*. 2019 Jan;1(29):83-86.
22. Dayan D, Janni W, Pfister K, Leinert E. Diagnostics and treatment of benign ovarian masses. *Gynakologe*. 2021;54(10):749-61. doi: [10.1007/s00129-021-04854-w](https://doi.org/10.1007/s00129-021-04854-w)
23. Дубоссарська ЮО, Пузій ОМ, Губар Ю. Клініко-гормональні особливості та оваріальний резерв у жінок з доброякісними утвореннями яєчників. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2016;2: 183-188 [*Dubossarska YuO, Puziy OM, Gubar Yu. Clinical and hormonal features and ovarian reserve in women with benign ovarian tumors. Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*. 2016;2: 183-188].
24. Timor-Tritsch IE, Foley CE, Brandon C, Yoon E, Ciaffarrano J, Monteagudo A, et al. New sonographic marker of borderline ovarian tumor: microcystic pattern of papillae and solid components. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Sep;54(3):395-402. doi: 10.1002/uog.20283.
25. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, et al. P. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*. 2020 Jan;294(1):168-185. doi: 10.1148/radiol.2019191150
26. Wang R, Li X, Li S, Fang S, Zhao C, Yang H, Yang Z. Clinical value of O-RADS combined with serum CA125 and HE4 for the diagnosis of ovarian tumours. *Acta Radiol*. 2023 Feb;64(2):821-828. doi: 10.1177/02841851221087376
27. Kalsoom U, Arooj S, Raja R, Mushtaq R, Masood M. Diagnostic Accuracy of Transvaginal Doppler Ultrasound in Differentiating Malignant and Benign Ovarian Masses. *Annals KEMU*. 2020;26(2):359-63. doi: [10.21649/akemu.v26i2.3927](https://doi.org/10.21649/akemu.v26i2.3927)

28. Dabi Y, Rockall A, Sadowski E, Touboul C, Razakamanantsoa L, Thomassin-Naggara I; EURAD study group. O-RADS MRI to classify adnexal tumors: from clinical problem to daily use. *Insights Imaging*. 2024 Jan 30;15(1):29. doi: 10.1186/s13244-023-01598-0.
29. Albers CE, Ranjit E, Sapra A, Bhandari P, Wasey W. Clinician Beware, Giant Ovarian Cysts are Elusive and Rare. *Cureus*. 2020 Jan 23;12(1):e6753. doi: 10.7759/cureus.6753
30. Струкова А. Клініко - діагностичне значення онкомаркерів при дослідженні пухлин яєчників. Харків: НФАУ, 2023. 69 с. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/29751> [Strukova A. *Clinical - diagnostic value of tumor markers in the study of ovarian tumors*. Kharkiv: NFAU, 2023. 69 p. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/29751>]
31. Barani M, Bilal M, Sabir F, Rahdar A, Kyzas GZ. Nanotechnology in ovarian cancer: Diagnosis and treatment. *Life Sci*. 2021 Feb 1;266:118914. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118914
32. Carreras-Dieguez N, Glickman A, Munmany M, Casanovas G, Agustí N, Díaz-Feijoo B, et al. Comparison of HE4, CA125, ROMA and CPH-I for Preoperative Assessment of Adnexal Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 17;12(1):226. doi: 10.3390/diagnostics12010226
33. Laothamatas I, Fang E, Lee J, Abbas SMH, Ding J, Kagen A, et al. Benign and Malignant Ovarian Teratomas: Multimodality Imaging Findings With Histopathologic Correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2023 Nov-Dec 01;47(6):882-889. doi: 10.1097/RCT.0000000000001509
34. Бойчук ОГ, Гулій ДЯ. Діагностика доброякісних пухлин яєчників під час вагітності. *Вісник морської медицини*. 2021; 2(91):105-6 [34. Boychuk OG, Gulii DYA. *Diagnosis of benign ovarian tumors during pregnancy*. *Journal of marine medicine*. 2021; 2(91):105-6
35. Davenport C, Rai N, Sharma P, Deeks JJ, Berhane S, Mallett S, Saha P, Champaneria R, Bayliss SE, Snell KI, Sundar S. Menopausal status, ultrasound and biomarker tests in combination for the diagnosis of ovarian cancer in symptomatic women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jul 26;7(7):CD011964. doi: 10.1002/14651858.CD011964.pub2
36. Casarin J, Laganà AS, Uccella S, Cromi A, Pinelli C, Gisone B, et al. Surgical treatment of large adnexal masses: a retrospective analysis of 330 consecutive cases. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2020 Dec;29(6):366-374. doi: 10.1080/13645706.2019.1649700
37. El-Sherif A, El-Sherif S, Taylor AH, Ayakannu T. Ovarian Cancer: Lifestyle, Diet and Nutrition. *Nutr Cancer*. 2021;73(7):1092-1107. doi: 10.1080/01635581.2020.1792948.
38. Kondo, W., Zomer, M.T., Bourdel, N., Canis, M. (2018). Ovarian Cysts: Preoperative Evaluation and Laparoscopic Approach. In: Gomes-da-Silveira, G.G., da Silveira, G.P.G., Pessini, S.A. (eds) *Minimally Invasive Gynecology*. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-72592-5\_14
39. Peng XS, Ma Y, Wang LL, Li HX, Zheng XL, Liu Y. Evaluation of the Diagnostic Value of the Ultrasound ADNEX Model for Benign and Malignant Ovarian Tumors. *Int J Gen Med*. 2021 Sep 16;14:5665-5673. doi: 10.2147/IJGM.S328010.
40. Chen Z, Liu Z, Yang H, Liu C, Kong F. Metabolic syndrome and risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 24;14:1219827. doi: 10.3389/fendo.2023.1219827.
41. Бабій НВ, Токар ПЮ. Особливості лікування доброякісних пухлин яєчників на тлі запальних процесів додатків матки. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2020;27:5-8 [41. Babii NV, Tokar PJ. *Peculiarities of treatment of benign ovarian tumors against the background of inflammatory processes of the uterine appendages*. *South Ukrainian medical scientific journal*. 2020;27:5-8 ]
42. Collatuzzo G, Etienne M, Factor SH, Dal Maso L, Polesel J, Crispo A, et al. Effect modification of body mass index on the association between ovarian cysts and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol*. 2022 Jun;78:102129. doi: 10.1016/j.canep.2022.102129
43. L'Espérance K, Abrahamowicz M, O'Loughlin J, Koushik A. Childhood body fatness and the risk of epithelial ovarian cancer: A population-based case-control study in Montreal, Canada. *Prev Med*. 2024 Jan;178:107794. doi: 10.1016/j.ypmed.2023.107794
44. Gunderson CC, Ding K, Dvorak J, Moore KN, McMeekin DS, Benbrook DM. The pro-inflammatory effect of obesity on high grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016

Oct;143(1):40-45. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.103.

45. Wen J, Zhou W, Lin Y. Relationship Between the Ovarian Cyst and Depression: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Int J Womens Health*. 2023 Nov 10;15:1727-1732. doi: 10.2147/IJWH.S415640.

**Внесок авторів / authors' contribution**

Всі автори зробили рівний вклад в написання роботи. 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**

Не потрібен.

**Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 20.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.248-06:616.12-005.4] - 008-036-07-085

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889364>

*Н. А. Мацегора, О. Є. Шпота, А. В. Капрош*

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩИХ СУДИННИХ ТА ПОЛІОРГАННИХ ПОШКОДЖЕНЬ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ У СПОЛУЧЕННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

Одеський Національний медичний університет

**Authors' Information**

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

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

Капрош А. В. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9423-5289>

**Summary.** Matsegora N. A., Shpota O. Ye., Kaprosh A. V. **PATHOGENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF CLINICALLY SIGNIFICANT VASCULAR AND MULTI-ORGAN DAMAGE IN PATIENTS WITH COUGH IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION.** – *The Odessa National Medical University; e-mail: nmatsegora@ukr.net.* The high prevalence of such comorbid conditions as arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) dictates the need to study the impact of COPD on the pathogenesis, course and clinic of associated cardio-respiratory diseases. The article is devoted to the analysis of data from the literature, which highlight the pathogenesis, peculiarities of the course of hypertension in patients with COPD. The obtained results indicate the presence of clinically significant vascular and organ damage, which can play a role both in the pathogenesis of hypertension against the background of COPD, and cause a high cardiovascular risk.

**Key words:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease.

**Реферат.** Мацегора Н. А., Шпота О. Є., Капрош А. В. **ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩИХ СУДИННИХ ТА ПОЛІОРГАННИХ ПОШКОДЖЕНЬ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ У СПОЛУЧЕННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.** Велика поширеність таких коморбідних станів, як артеріальна гіпертонія (АГ) та хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ), диктує необхідність вивчення впливу ХОЗЛ на патогенез, перебіг та клініку асоційованих кардіо - респіраторних захворювань. Стаття присвячена аналізу даних літератури, що висвітлюють патогенез, особливості перебігу АГ у хворих на ХОЗЛ. Отримані результати свідчать про наявність клінічно значущого судинного та органного пошкодження, яке може відігравати роль як у патогенезі АГ на тлі ХОЗЛ, так і зумовлювати високий серцево - судинний ризик.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертонія, хронічна обструктивна хвороба легень

**Вступ.** Поєднана соматична патологія із наявністю кількох соціально значущих захворювань займає в даний час одне з провідних місць, що вимагає вивчення та вироблення нових підходів до діагностики, і лікування таких хворих. Під коморбідністю розуміють одночасне ураження двох чи більше органів та систем людського організму. Відомі два клінічні варіанти: 1) синтропія (ураження органів під впливом загальних патогенетичних факторів); 2) інтерференція (виникнення одного захворювання під впливом іншого).

Останніми роками виник термін мультиморбідність (поліморбідність) як своєрідна альтернатива коморбідності; він має більш «демократичний» характер, маючи на увазі співіснування двох і більше захворювань, за відсутності будь-якої привілейованості одного з них. У цьому пропонується оцінювати клінічну симптоматику як цілісний, сумарний результат поєднаної патології [2, 3].

Медична та соціальна значимість хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ) та артеріальної гіпертензії (АГ) не викликають сумнівів.

**Результати досліджень.** У багатьох дослідженнях відзначається неухильне зростання поширеності як ХОЗЛ, так й АГ у загальній популяції, що робить свій внесок у зростання смертності від серцево-судинної та бронхолегеневої патології у всьому світі. Лідуюче положення щодо поширеності та впливу на прогноз ХОЗЛ займають саме коморбідні серцево-судинні захворювання (ССЗ), серед яких найчастіше зустрічається АГ [4, 5].

Згідно з сучасними уявленнями ХОЗЛ є хронічним гетерогенним захворюванням, яке можна запобігти та лікувати. Воно характеризується персистуючими респіраторними симптомами та обмеженням проведення повітряного потоку, формуванням дихальної обструкції, пов'язаними з розвитком дефектів структури дихальних шляхів та/або альвеол через значний вплив токсичних частинок або газів. Таке хронічне запалення може викликати деструкцію паренхіми (що веде до розвитку емфіземи) та порушує нормальні відновлювальні та захисні механізми, що перешкоджають фіброзу дрібних бронхів [5].

Хронічне обмеження у проведенні повітряного потоку є сумарним результатом хвороби дрібних бронхів (наприклад, обструктивний бронхіоліт) та деструкції паренхіми (емфізема, пневмосклероз), відносний внесок яких варіює від пацієнта до пацієнта. Внаслідок абнормального запалення відбуваються структурні зміни у вигляді звуження повітряних шляхів та руйнування легеневої паренхіми. Втрата структури дрібними дихальними шляхами сприяє посиленню обмежень у проведенні повітряного потоку та дренажу слизу (мукоциліарного кліренсу), формуванню як обструкції, так і рестрикції що виявляється у характерних респіраторних симптомах захворювання: кашель, мокротиння, задишка.

Хронічні респіраторні симптоми можуть передувати розвитку обмеження повітряного потоку і найчастіше пов'язані із загостренням захворювання. Також вони можуть спостерігатися у осіб із нормальними спірометричними показниками, а значна кількість курців без ознак обмеження повітряного потоку мають структурні зміни у вигляді емфіземи, потовщення стінок дихальних шляхів та «повітряних пасток» [6].

Хронічна обструктивна хвороба легень – стан високого серцево-судинного ризику. В

даний час спостерігається значне зростання захворюваності та смертності від ХОЗЛ у світі. За період з 1990 р. по 2023 р. завдяки розвитку в галузі інтервенційної кардіології, розроблення та застосування нових кардіологічних препаратів та профілактичних стратегій смертність від серцево-судинних захворювань у світі в цілому та від інсульту знизилася на 19,9% та 6,9% відповідно, а смертність від ХОЗЛ зросла на 25,5%, особливо у жінок [3]. Аналіз смертності від 235 причин серед 20 вікових груп населення земної кулі у 1990 р. та 2010 р., опублікований у грудні 2012 р. у журналі «Lancet», демонструє, що ХОЗЛ піднялася з 4-го на 3-є місце у списку причин смерті у світі [24]. На даний момент можна констатувати, що хронічна обструктивна хвороба легень – це нозологія, смертність від якої продовжує зростати [20].

Вивчення причин летальності пацієнтів з ХОЗЛ дало підставу говорити і про «нелегеневі» причини, на частку яких припадає близько 50% випадків. Mannino D.M. та ін. проаналізували летальність серед пацієнтів, які померли з діагнозом ХОЗЛ з 1993 по 2023 р. Менше ніж у половині випадків (43,3 %) ХОЗЛ була основною причиною смерті. У в інших випадках летальний результат був наслідком хвороб серцево-судинної системи, пухлин та необструктивних хвороб дихальної системи, до яких віднесені гострий інфаркт міокарда, інші ускладнення ішемічної хвороби серця (ІХС) та рак легені [6].

За даними епідеміологічних досліджень встановлено, що прогресуюче зниження функції легень є настільки ж сильним предиктором серцево-судинної летальності, як і основні кардіоваскулярні фактори ризику. У дослідження The Lung Health Study було включено 5887 курців, віком 35 - 60 років з помірним ступенем бронхіальної обструкції. Для кожного з них 10% зменшення обсягу форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) збільшувало загальну смертність на 14%, серцево-судинну – на 28%, ризик розвитку ІХС – на 20% [1, 7].

Серцево-судинні захворювання – одні з найчастіших і найсерйозніших супутніх захворювань, що розвиваються у хворих на ХОЗЛ, що впливають на якість та тривалість життя цих [12]. За даними різних авторів, ССЗ як причина летальності хворих на ХОЗЛ спостерігаються від 25,0% до 48,8% всіх випадків смерті, дихальна недостатність, 23,3%, рак легень – 20,9%. Ризик розвитку ССЗ у хворих на ХОЗЛ у 2-3 рази вищий, ніж у людей, які не страждають на ХОЗЛ [13]. Частота народження ССЗ у хворих на ХОЗЛ становить 50,0% - 56,5%, у той час як у такій же віковій групі пацієнтів, які не страждають на ХОЗЛ, ССЗ реєструються у 25,6% випадків [1, 3].

Результати Роттердамського дослідження (the Rotterdam study), до якого увійшло 14926 людина (з них 1615 хворих на ХОЗЛ) показали, що наявність ХОЗЛ підвищує ризик раптової серцевої смерті. Особливо високий ризик раптової серцевої смерті мають хворі з частими загостреннями на ХОЗЛ.

Зазначено, що прогресування ХОЗЛ, наростання дихальних порушень погіршує прогноз хворих на ХОЗЛ. Вчені єдині на думці, що зниження ОФВ1 - фактор серцево-судинної летальності [32, 34-40]. Крім цього зазначено, що зниження індексу Тіффно також є незалежним фактором ризику коронарних подій [12-13]. Аналогічні дані, що зниження ОФВ1 – предиктор серцево-судинної смертності отримані у великих епідеміологічних дослідженнях Фрамінгем та Копенгаген, Такахата [34, 42-43].

Таким чином, багато дослідників виділяють ХОЗЛ як незалежний фактор розвитку серцево-судинних ускладнень та смертності. Наявність великої когорти хворих на ХОЗЛ із серцево-судинними захворюваннями певним чином, пов'язано з підвищеною схильністю до розвитку атеросклерозу у цієї категорії пацієнтів. Не виключається існування цілком певного окремого фенотипу хворих на ХОЗЛ із серцево-судинними захворюваннями, у яких атеросклеротичний процес має індивідуальні особливості.

Дослідження, проведені Enriquez J.R. et al., виявили відмінні риси коронарного атеросклерозу у 14 хворих на ХОЗЛ у вигляді багатосудинного типу ураження, з меншою кількістю оклюзій коронарних артерій, але має велику поширеність у порівнянні з хворими, що не страждають на ХОЗЛ [12]. Даний дифузний варіант коронарного атеросклерозу, асоційований з ХОЗЛ, менш перспективний для інтервенційних методів лікування та що має найгірший прогноз, є аргументом на користь наявності окремого клінічного варіанти перебігу ХОЗЛ

Одним із пояснень патологічного дифузного атеросклеротичного ремоделювання коронарних судин є неконтрольована експресія прозапальних цитокинових молекул, активація системи протейназ з підвищеним виробленням металопротейнази, особливо під час загострень ХОЗЛ, які створюють відповідне мікросередовище для пошкодження судинної стінки [12].

Таким чином, зростаюча кількість пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та серцево-судинних захворювань, розширення відомостей про взаємовплив та взаємозалежність коморбідних станів, свідчать про те, що з'явилися нові дані про вплив додаткових факторів на прогноз у хворих на ХОЗЛ, крім рівня ОФВ1, серед яких важлива роль відводиться патології серцево-судинної системи, а також доведена роль ХОЗЛ як незалежного фактора ризику кардіальної патології і визначає необхідність подальшого детального дослідження даної поєднаної патології з метою розробки нових терапевтичних стратегій [15].

Артеріальна гіпертензія – це хронічне соматичне неінфекційне захворювання, яке найчастіше зустрічається у загальній популяції. Поширеність артеріальної гіпертензії серед дорослого населення становить 31,1% (30.0-32.2) [17], вона є одним із основних факторів ризику розвитку ускладнених серцево-судинних захворювань [18].

Незважаючи на вдосконалення підходів до діагностики, ведення артеріальної гіпертензії, постійну корекцію тактики призначення антигіпертензивної терапії (АГТ), проблема контролю артеріального тиску (АТ) у популяції хворих на АГ не втрачає своєї актуальності [1, 2, 4]. За даними великих епідеміологічних досліджень, поширеність АГ у пацієнтів не знижується і становить близько 40%. Частка пацієнтів з цільовими цифрами артеріального тиску - 27-30% серед жінок та 14-18% серед чоловіків [1, 3]. У проспективному епідеміологічному дослідженні (The Prospective Urban Rural Epidemiologic (PURE) study 2022), в якому вивчалася поширеність, обізнаність та контроль АГ у широкій популяції пацієнтів у різних країнах, також наводяться низькі дані щодо контролю АГ серед лікованих хворих – 32,5%. Серед факторів, що впливають на цей показник, провідними є – економічний статус країни, місце проживання (село, місто), освіта пацієнтів [22]. Виникає дисонанс між накопиченим міжнародним досвідом та реальною клінічною практикою. Одним з можливих шляхів подолання ситуації, що склалася, є індивідуалізація підходів до лікування АГ з підбором антигіпертензивних препаратів, виходячи з конкретної клінічної ситуації та враховуючи супутню і асоційовану патологію.

АГ часто асоційована з іншими захворюваннями (такими як діабет, хронічна хвороба нирок, бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень), наявність коморбідної з АГ патології диктує необхідність корекції стратегії менеджменту АГ.

На думку більшості дослідників, основною ланкою патогенезу АГ на тлі ХОЗЛ, як системної, так і легеневої, є гіпоксія. У міру посилення ступеня вентиляційних порушень збільшується відсоток хворих із стійким підвищенням артеріального тиску. Гіпоксія може різними шляхами призвести до розвитку АГ, у тому числі підвищуючи симпатичну вазомоторну активність [7-9].

Встановлено порушення діяльності гіпофіза та глюкокортикоїдної функції надниркових залоз у хворих на ХОЗЛ. Імовірно, це обумовлено гіпоксемією, що знижує чутливість кори надниркових залоз до дії адренкортикотропіну. Глюкокортикоїдна функція надниркових залоз активізується в міру посилення ступеня тяжкості бронхіальної обструкції і є по суті ключовою ланкою в порушенні гомеостазу, що сприяє прогресу АГ при бронхіальній обструкції [10, 11].

Один із патогенетичних механізмів гіпоксичної вазоконстрикції пов'язаний із хронічною гіпоксією головного мозку. Зниження оксигенації нервових центрів та кори головного мозку веде до виникнення застійних осередків збудження у підкіркових структурах, відповідальних за формування вазоконстрикторної домінанти з активацією симпатoadреналової системи (САС). Поряд з гіпоксією збільшення вироблення катехоламінів призводить до включення в патогенез ниркової ланки формування гіпертонії, підвищенню активності юктагломерулярного апарату, гіперпродукції реніну та ангіотензину II і нирковий механізм формування АГ при ХОЗЛ швидко стає домінуючим [12].

Провідна роль гіпоксії у формуванні АГ підтверджується у численних дослідженнях,

присвячених синдрому обструктивного апное уві сні (СОАС). СОАС – стан, що характеризується наявністю хропіння, з періодично повторюваним частковим або повним припиненням дихання в час сну, досить тривалим, щоб призвести до зниження рівня кисню в крові, грубої фрагментації сну та денної сонливості. Серед хронічних наслідків СОАС на першому місці стоїть системна АГ, яка в основному і визначає прогноз пацієнтів із СОАС. Іншими хронічними серцево-судинними ускладненнями СОАС можуть з'явитися легенева гіпертензія, гіпертрофія та дилатація порожнини серця, зміни в згортання крові, ранній розвиток атеросклерозу, інсульту, інфаркту міокарда.

АГ зустрічається більш ніж у половини пацієнтів з СОАС і спостерігається у цій групі в 2 рази частіше, ніж у популяції загалом. За даними епідеміологічних досліджень, до 30% хворих на АГ мають дану патологію того чи іншого ступеня виразності. Обумовлена СОАС типова «ранкова» артеріальна гіпертензія, переважно діастолічна, погано піддається корекції звичайними гіпотензивними препаратами [13, 15].

В основі формування АГ у хворих на СОАС лежать передусім такі фізіологічні механізми, як розвиток гіпоксії, різкі коливання інтраторакального тиску, що виникають під час епізодів апное, що призводять до активації симпатичної нервової системи, та активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи – РААС, локальний ацидоз судинної стінки з розвитком ендотеліальної дисфункції та посиленням вазоконстрикції. Коливання інтраторакального тиску можуть змінити як активність симпатичної системи, так й інших гормонів (простагландини, передсердний натрій-уретичний пептид). Звичайно, не можна повністю ототожнювати розвиток АГ при ХОЗЛ та СОАС, проте слід визнати деякі подібності патогенезу цих патологічних станів [4, 5].

Є нечисленні роботи як експериментального, і клінічного характеру, у яких повідомляється істотну роль компонентів РААС у патогенезі серцево-судинних змін у хворих на ХОЗЛ. В умовах гіпоксії підвищується вміст ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у судинах легень, збільшується його активність, що, можливо, грає роль розвитку гіпоксичної системної АГ [6, 7].

Одним з факторів судинного ушкодження при ХОЗЛ прийнято вважати гіпоксію. Судинна відповідь на гіпоксію включає комплекс міжклітинних взаємодій за участю цитокінів та факторів зростання. Гіпоксія викликає потовщення інтими за рахунок гіпертрофії та гіперплазії ендотелію та субендотеліальних шарів з порушенням ендотеліальних функцій релаксації [8, 9]. У хворих на ХОЗЛ з гіпоксемією рівень ендотеліну-1 в артеріальній крові вище, ніж у хворих на ХОЗЛ без гіпоксемії.

Встановлено підвищення агрегації тромбоцитів, синтезу тромбоксану А<sub>2</sub> та зниження вироблення простагландину на тлі гіпоксії у хворих на ХОЗЛ, що порушує антитромбогенну активність ендотелію. і може бути пов'язано як з впливом гіпоксемії на метаболічну активність мембрани тромбоцитів, і з порушенням функціональної активності ендотелію [18–20].

Відомо, що гіпоксія є однією з причин активації процесів вільнорадикального та перекисного окислення, що служить сполучною ланкою між ХОЗЛ та АГ поряд з дисфункцією ендотелію.

Оксидативний стрес і запалення – взаємопов'язані процеси, які відіграють ключову роль розвитку та прогресуванні як ХОЗЛ, так і АГ.

Запалення відіграє основну роль у патогенезі ХОЗЛ. Є загальноновизнаним і той факт, що куріння – основна причина запального процесу у центральних та периферичних бронхах та легеневій паренхімі. Запалення при ХОЗЛ носить не лише місцевий, а й системний характер. Так, встановлено підвищення концентрації циркулюючих CD8<sup>+</sup>, інтерлейкінів-6, -8, -1β, ФНП-α, лейкоцитарних молекул адгезії (ICAM-1), E-селектину та острофазових білків, включаючи C-реактивний білок (СРБ), у хворих на ХОЗЛ не тільки в період загострення, але та в ремісію [7]. Системний запальний процес при ХОЗЛ призводить до пошкодження ендотелію.

Експресія різних молекул адгезії лежить на поверхні нейтрофілів і ендотелиоцитах одна із значних етапів патогенезу ХОЗЛ [6].

СРБ є як маркером запалення, так і фактором розвитку атеросклерозу, частково активізуючи ендотеліальні та гладком'язові клітини, може негативно впливати на синтез

NO, посилюючи дисфункцію ендотелію. СРБ визнається сурогатним маркером дисфункції ендотелію при різноманітних патологіях, що супроводжуються системним запаленням низької градації [8].

Також існує припущення, що збільшення рівня СРБ може відігравати важливу роль у прогресуванні атеросклерозу у хворих на ХОЗЛ. Системне запалення низької градації присутнє у хворих з помірним та тяжким ступенем бронхіальної обструкції та асоційовано з підвищеним ризиком розвитку кардіальної патології [19].

**Висновки:** На підставі вищенаведеного, не викликає сумніву наявність загальних патогенетичних механізмів при ХОЗЛ та серцево-судинної патології, таких як системне запалення, ендотеліальне ушкодження, порушення балансу оксидативних та антиоксидантних систем.

Необхідне продовження поглиблених досліджень з виявленням можливих механізмів формування АГ та збільшення серцево-судинного ризику при ХОЗЛ.

Крім того, є доцільним вивчення патогенетичних та клініко-функціональних особливостей АГ при ХОЗЛ для оптимізації терапії в даній клінічній групі.

### Література./References:

1. Хронічне обструктивне захворювання легень / Ю. І. Фещенко та ін. Київ: НАМНУ, 2019. 67 с. [ *Chronic obstructive pulmonary disease / Yu. I. Feshchenko et al. Kyiv: NAMNU, 2019. 67 p.* ]

2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень». - 2019, Київ, НАМН України [http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19/pdf19\\_2/5.pdf](http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19/pdf19_2/5.pdf) [Adapted Evidence-Based Clinical Guideline "Chronic Obstructive Pulmonary Disease". - 2019, Kyiv, National Academy of Sciences of Ukraine]

3. Григус І. М. Покращення функції зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 3 ступеня тяжкості у процесі фізичної реабілітації / І. М. Григус, М. І. Майструк // Науковий Часопис НПУ імені М. П. Драгоманова: серія 15 "Науково-педагогічні проблеми фізичної культури (фізична культура і спорт)", 2017. – № 12 (94). – С. 28–32 [Grigus, I.M. Improvement of the function of external breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease of the 3rd degree of severity in the process of physical rehabilitation / I.M. Grigus, M.I. Maistruk // Scientific Journal of the M.P. Drahomanov NPU: series 15 "Scientific and pedagogical problems of physical culture (physical culture and sport)", 2017. – No. 12 (94). – P. 28–32]

4. Снегірев ФГ. ХОЗЛ крізь призму GOLD 2019: актуальні проблеми діагностики і лікування. Український медичний часопис. 2019;2:3-9 [Sneyrev FG. COPD through the prism of GOLD 2019: current problems of diagnosis and treatment. Ukrainian medical journal. 2019;2:3-9]

5. Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. Eur. Respir. J. 2019; 53 (5): 1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>.

6. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? Ther. Adv. Respir. Dis. 2018; 12:1753465817750524. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>.

7. Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015; 10 (1): 95-109. <https://doi.org/10.2147/COPD.S54473>.

8. Agabiti N., Corbo G.M. COPD and bronchodilators: should the heart pay the bill for the lung? Eur. Respir. J. 2017; 49 (5):1700370. <https://doi.org/10.1183/13993003.00370-2017>.

9. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. Eur. Respir. J. 2017; 49 (5): 1602245. <https://doi.org/10.1183/13993003.02245-2016>.

10. Ernst G. Heart-rate variability-more than heart beats? Front. Public. Health. 2017; 5: 240. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00240>.

11. Oba Y., Keeney E., Ghatehorde N., Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a

systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (12): CD012620. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012620.pub2>.

12. Corrao S., Brunori G., Lupo U., Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): 160123. <https://doi.org/10.1183/16000617.0123-2016>.

13. Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. et al. Inhaled the rapies and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20 (6): 737-750. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1570133>.

14. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective / T. Ho, R. P. Cusack, N. Chaudhary [etal.] // *Breathe (Sheff).* – 2019. – No. 15 (1). – P. 24–35. doi: 10.1183/20734735.0346-2018.

15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2018;39(33): 3021-104.

16. Semenzato L., Botton J., Drouin J., Baricault B., Vabre C., Cuenot F., et al. Antihypertensive drugs and COVID-19 risk. *Hypertension.* 2021. 833-842.

17. Cohen J.B., Hanff T.C., William P., Sweitzer N., RosadoSantander N.R., Medina C., et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open label trial. *Lancet Respir. Med.* 2021. 9. 275-284.

18. Lopes R.D., Macedo A.V.S., DeBarros E Silva P.G.M., Moll-Bernardes R.J., DosSantos T.M., Mazza L., et al. Effect of discontinuing vscontinuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on day saline and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA, J. Am. Med Assoc.* 2021. 325. 254-264.

19. International Society of Hypertension (2020) Hypertension Clinical Practice Guidelines (ISH, 2020). Medscape, May

20. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. (2020) 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6): 1334–1357. doi: 10.1161/hypertensionaha.120.15026.

21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // *Medical Communication sResources.* – 2017.

#### **Внесок авторів / authors' contribution**

Всі автори зробили рівний вклад в написання роботи. 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**

Не потрібен.

#### **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 26.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

К. В. Гаркавенко, В. В. Лазуренко

## АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ У ЖІНОК З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Харківський національний медичний університет

### Authors' Information

Гаркавенко К.В. Harkavenko K. <http://doi.org/0000-0003-2636-4067>

Лазуренко В.В., Lazurenko V. <https://orcid.org/0000-0002-7300-4868>

**Summary.** Harkavenko K. V., Lazurenko V. V. **ABNORMAL UTERINE BLEEDING IN WOMEN WITH EXTRAGENITAL PATHOLOGY.** - *Kharkiv National Medical University; e-mail; tatyana.torak@gmail.com.* Abnormal uterine bleeding is a broad term that describes irregularities in the menstrual cycle involving frequency, regularity, duration, and volume of flow outside of pregnancy. Up to one-third of women will experience abnormal uterine bleeding in their life, with irregularities most commonly occurring at menarche and perimenopause. A normal menstrual cycle has a frequency of 24 to 38 days and lasts 2 to 7, with 5 to 80 ml of blood loss. Variations in any of these 4 parameters constitute abnormal uterine bleeding. This activity reviews abnormal uterine bleeding diagnosis and treatment and explains the importance of an interprofessional approach to evaluating and treating abnormal uterine bleeding. **Objectives:** Summarize the etiologies of abnormal uterine bleeding; Describe the epidemiology of abnormal uterine bleeding; Explain the causes of abnormal uterine bleeding related to the structure of the uterus versus the clotting pathway and the disruption of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis; Review the role of the interprofessional team in collaborating to treat women with abnormal uterine bleeding.

**Key words:** Abnormal uterine bleeding, interprofessional approach, hypothalamic-pituitary-ovarian axis.

**Реферат.** Гаркавенко К. В., Лазуренко В. В. **АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ У ЖІНОК ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.** Аномальна маткова кровотеча — це широкий термін, який описує порушення менструального циклу, включаючи частоту, регулярність, тривалість і обсяг виділень поза вагітністю. До однієї третини жінок у своєму житті стикаються з аномальною матковою кровотечею, причому порушення найчастіше виникають під час менархе та перименопаузи. Нормальний менструальний цикл має тривалість від 24 до 38 днів і триває від 2 до 7, з крововтратою від 5 до 80 мл. Зміни будь-якого з цих 4 параметрів є аномальною матковою кровотечею. У цій роботі розглядається діагностика та лікування аномальної маткової кровотечі та пояснюється важливість міжпрофесійного підходу до оцінки та лікування аномальної маткової кровотечі. Мета: узагальнити етіологію аномальних маткових кровотеч; Описати епідеміологію аномальних маткових кровотеч; Пояснити причини аномальної маткової кровотечі, пов'язані зі структурою матки проти шляху згортання крові та порушенням системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники згідно з даних літератури.

**Ключові слова:** аномальна маткова кровотеча, міжпрофесійний підхід, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова вісь.

Поширеність аномальних маткових кровотеч серед жінок репродуктивного віку в усьому світі оцінюється в межах від 3% до 30% [1]. Багато досліджень обмежуються лише тяжкими менструальними кровотечами (ТМК), але якщо врахувати нерегулярні та міжменструальні кровотечі, то поширеність зростає до 35% і більше [2]. Багато жінок не звертаються за медичною допомогою з приводу своїх симптомів, а деякі компоненти діагностики є об'єктивними, тоді як інші - суб'єктивними, що ускладнює визначення точної поширеності [3].

Аномальні маткові кровотечі (АМК) - це термін, який широко описує порушення менструального циклу, що стосуються частоти, регулярності, тривалості та об'єму кровотечі поза вагітність. До третини жінок протягом життя мають аномальні маткові кровотечі, які найчастіше трапляються в період менархе та перименопаузи [1]. Нормальний менструальний цикл має частоту від 24 до 38 днів і триває від 2 до 7 днів, з крововтратою від 5 до 80 мл. Відхилення від будь-якого з цих 4 параметрів є аномальною матковою кровотечею.

Аномальні маткові кровотечі також можна розділити на гострі та хронічні. Гостра АМК - це надмірна кровотеча, яка потребує негайного втручання, щоб запобігти подальшій крововтраті. Гострі АМК можуть виникати самі по собі або накладатися на хронічні АМК, під якими розуміють порушення менструальної кровотечі протягом більшої частини попередніх 6 місяців [4].

АМК буває як за овуляторного, так і ановуляторного циклів. АМК на тлі овуляторного циклу характеризується тяжкими, регулярними менструальними кровотечами, що виникають між 21 і 32-м днями, тоді як в ановуляторних циклах рясна, часто тривала кровотеча відбувається з інтервалом 35 і більше днів [5].

Патофізіологічне обґрунтування АМК наступне. Маткові та яєчникові артерії постачають кров до матки. Ці артерії стають аркуатними артеріями; потім від них відходять радіальні гілки, які постачають кров до двох шарів ендометрію - функціонального та базального. Наприкінці менструального циклу рівень прогестерону знижується, що призводить до ферментативного руйнування функціонального шару ендометрію. Це руйнування призводить до крововтрати і відшарування, що і є менструацією. Функціонуючі тромбоцити, тромбін і звуження артерій, що ведуть до ендометрію, контролюють крововтрату. Будь-яке порушення структури матки (наприклад, лейоміома, поліпи, аденоміоз, злоякісна пухлина або гіперплазія), порушення шляхів згортання крові (коагулопатії або ятрогенно) або порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі (через овуляторні/ендокринні розлади або ятрогенно) може вплинути на менструацію і призвести до аномальної маткової кровотечі [6].

У 2011 р. Міжнародна федерація гінекології та акушерства (FIGO) опублікувала класифікацію PALM-COEIN і клінічні рекомендації з метою надання допомоги клініцистам у встановленні діагнозу, діагностичних заходах і терапії АМК у репродуктивному віці [7]. Впровадження в практику класифікації PALM-COEIN дало змогу стандартизувати як термінологію, так і етіологічну структуру АМК. Згідно з цією класифікацією виділяють 9 категорій АМК. Чотири з них (група PALM) відображають наявність органічних змін і можуть бути діагностовані методами візуальної діагностики та/або морфологічно: поліп - P, аденоміоз - A, лейоміома - L, малігнізація або гіперплазія ендометрія - M. Інші можливі причини АМК не пов'язані з органічною патологією і включені в групу COEIN: коагулопатія - C, овуляторна дисфункція - O, ендометріальна дисфункція - E, ятрогенне - I, ще не класифіковано - N.

У 2018 р. Munro MG та співав. презентували зміни в системі PALM-COEIN [1], але, на думку низки дослідників, нинішнє розуміння механізмів менструальних кровотеч, а також багатьох патологічних процесів АМК є неповним. Будь-який процес, який порушує нормальну ендокринну, паракринну або гемостатичну функції ендометрія, а також будь-яке втручання в скорочувальну здатність міометрія може викликати АМК [8].

У 2018 р. опубліковано оновлений документ Комітету FIGO з порушень менструального циклу (FIGO Menstrual Disorders Committee), до якого внесено зміни термінології для визначення нормальної та аномальної кровотечі. Більш чітко визначено FIGO System 1, що описує 4 параметри менструальних кровотеч (частоту, регулярність,

тривалість та об'єм крововтрати), та FIGO System 2, що характеризує етіологію АМК залежно від наявності органічних причин кровотеч або інших розладів. Удосконалення класифікаційних систем спрямоване як на оптимізацію проведення наукових досліджень, так і покращення якості надання медичної допомоги [1].

Ключові характеристики менструальних кровотеч за термінологією FIGO System 1:

- Нормальним вважається менструальний цикл тривалістю від 24 до 38 днів (часті менструації, що настають через 24 дні і рідкісні – більше ніж через 38 днів).

- Змінено термінологію визначення регулярності менструальних кровотеч: різниця між найтривалішими та короткими циклами має становити 9 днів і менше, а для жінок віком від 26 до 41 року – 7 днів і менше.

- Запропоновано використовувати лише 2 категорії тривалості менструації: нормальна – 8 днів і менше та тривала кровотеча тривалістю більше 8 днів.

- У зв'язку з об'єктивними труднощами вимірювання обсягу кровотечі у клінічній практиці експерти FIGO підтвердили необхідність покладатися на самопочуття жінок та дотримуватися визначення Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення (обсяг кровотечі достатній, щоб негативно вплинути на якість життя жінки) [9].

В оновленій версії рекомендацій аменорея включена до категорії «частота» (раніше вона належала до категорії «регулярність»). Ще раз підтверджено, що терміни «менорагія», «метрорагія», «менометрорагія», «дисфункціональна маткова кровотеча», «гіперменорея» і «гіпоменорея» вважаються застарілими, АМК слід поділяти на рясні менструальні та міжменструальні кровотечі, що представляють спонтанні циклічні які відбуваються між менструаціями [1].

Причини АМК, не пов'язані зі структурними змінами матки, численні, віднесені до категорії COEIN і включають:

- Коагулопатії, переважно пов'язані з хворобою Віллебранда, які, зазвичай, проявляються рясними менструальними кровотечами з менархе.

- Овуляторну дисфункцію, що виникла внаслідок дефіциту прогестерону та надмірного впливу естрогенів. Ця форма АМК може зустрічатися в підлітковому віці, перименопаузі, під час лактації, при станах, що супроводжуються гіперандрогенією (синдромом полікістозних яєчників, вродженою дисфункцією кори надниркових залоз або андроген-продукуючими пухлинами), при гіпоталамічній дисфункції, гіперпролактинемії, захворюваннях щитовидної залози, передчасній недостатності яєчників.

- Порушення функції ендометрію, які частіше виникають на тлі регулярного ритму менструацій, внаслідок активації ангіогенезу, підвищення утворення прозапальних цитокінів, збільшення локального фібринолізу та дисбалансу простагландинів.

- Ятрогенні розлади, що виникають при використанні препаратів, які можуть впливати на ендометрій, процеси коагуляції, овуляцію та спричиняти кровотечу.

- Некласифіковані кровотечі, причиною яких можуть бути артеріовенозні мальформації, «ніша» після кесаревого розтину та деякі інші патологічні стани, не включені до основних категорій.

Міжменструальні кровотечі на тлі регулярного циклу більш характерні для поліпів ендометрію, хронічного ендометриту чи овуляторної дисфункції. Нерегулярні, непрогнозовані тривалі та/або рясні кров'яністі виділення, що частіше виникають після затримок менструації, більш характерні для гіперплазії та раку ендометрію, тобто. відносяться до АМК категорії PALM за класифікацією FIGO [7].

Діагностика причин АМК представляє досить складне завдання з огляду на те, що інформація про різні типи кровотеч, характерних для тієї чи іншої класифікаційної категорії, в літературі представлена недостатньо, а ультразвукова діагностика має різну чутливість і специфічність для виявлення внутрішньоматкової патології, що залежить як від апаратури, так і від навичок лікаря УЗД. Так, наприклад, при оцінці поліпів ендометрію методом ультразвукового трансвагінального дослідження (УЗД) чутливість може варіювати від 19 до 96%, а специфічність – від 53 до 100% [10].

Усім пацієнткам з АМК рекомендовано ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу (по можливості трансвагінальне) для верифікації діагнозу [11]. Це дослідження проводять для оцінки стану ендометрію, міометрію, шийки матки та яєчників. УЗД дозволяє

діагностувати поліпи ендометрію, аденоміоз, міому матки, дифузне потовщення ендометрію, пов'язане з гіперплазією або рак ендометрію, тобто. усі захворювання, що належать до категорії PALM за класифікацією FIGO. УЗД також дозволяє виявити утворення в яєчниках, нішу після кесаревого розтину, артеріо-венозні мальформації (у поєднанні з доплерометрією), тобто. захворювання та порушення, які також можуть стати причиною АМК [12].

Магнітно-резонансна томографія органів малого тазу рекомендується як додатковий метод при АМК для диференціальної діагностики поєднаної патології ендо- та міометрія (міоми, вузлової форми аденоміозу, об'ємних утворень у ділянці придатків матки та ін.) [13].

При діагностуванні внутрішньоматкової патології за даними УЗД рекомендовано провести гістероскопію [14]. Пацієнткам групи високого ризику розвитку гіпер- та неопластичних процесів ендометрію, навіть за відсутності даних про патологію ендометрію за результатами УЗД, рекомендовано проводити біопсію ендометрію з морфологічним дослідженням отриманих зразків тканини. При виявленні поліпів, гіперплазії ендометрію, аденоміозу чи міоми матки, тобто. патології, що становить категорію PALM, подальше ведення пацієнток має визначатись відповідними клінічними рекомендаціями [15].

Недостатня інформативність методів візуальної діагностики та відсутність чітких даних про клінічні індикатори АМК, характерні для тієї чи іншої патології, призводять до використання інвазивних методик обстеження для верифікації діагнозу. Гістологічна оцінка стану ендометрію, безумовно, є найбільш точним методом діагностики, що дозволяє встановити причину АМК і здійснити диференційований підхід до вибору тактики лікування, проте труднощі діагностики причин АМК на догоспітальному етапі часто ведуть до необгрунтованої кількості оперативних втручань, травмуючих жінок [16, 17].

Ультразвукова діагностика, що використовується для виявлення можливих причин АМК, з досить високою ймовірністю (86,6%), дозволяє діагностувати наявність патології ендометрію. Однак даний метод має низьку чутливість при верифікації конкретної нозології, що призводить до розходження між ультразвуковим діагнозом та гістологічним висновком у кожному другому випадку при поліпі та гіперплазії ендометрію. Згідно з даними літератури, чутливість УЗД для діагностики різних форм патології ендометрію, а саме для поліпа становить 54–72%, а для гіперплазії – 58–66% [18].

За даними дослідження Kaveh M. (2020), чутливість та специфічність трансвагінальної ультрасонографії складала 44,4 та 25%; інфузійної соногістерографії – 88,8 та 60,7%; амбулаторна гістероскопія – 100 та 77,7% відповідно. Таким чином, інфузійна соногістерографія суттєво точніше, ніж трансвагінальне ультразвукове дослідження та порівняння за точністю з гістероскопією [14].

Діагноз АМК встановлюється на підставі скарг, анамнестичних даних та фізикального обстеження пацієнток. Виявлення причини маткових кровотеч та їх розмежування залежно від категорії PALM чи COEIN має ключове значення, оскільки може допомогти лікарю призначити адекватне лікування, а пацієнтці у багатьох випадках уникнути хірургічного втручання, аж до гістеректомії [3,4].

При встановленні діагнозу вважають за необхідне спочатку запитати жінку, чи не отримує вона лікарських засобів, які можуть провокувати виникнення АМК:

- препарати статевих гормонів: естрогени, прогестини, у тому числі лікарські засоби, що впливають на їх синтез або є аналогами;
- нестероїдні протизапальні препарати (можуть викликати овуляторні розлади);
- препарати, що впливають на метаболізм дофаміну, включаючи фенотіазини та трициклічні антидепресанти;
- прями оральні антикоагулянти (такі як ривароксабан) та низькомолекулярні гепарини; антикоагулянти непрямої дії (варфарин) та ін.

da Silva Filho AL в 2021 розробили опитувальник, що складається з 7 тверджень, створених для діагностики АМК груп незалежних експертів, які займаються проблемою тяжких менструальних кровотеч [19]:

- «Мої менструації тривають понад 7 днів щомісяця».
- «Мені доводиться змінювати гігієнічні прокладки протягом ночі».

- «Я побоююся неприємних інцидентів, пов'язаних із кровотечею».
- «У більш “важкі” дні я повинна змінювати засоби захисту частіше, ніж через кожні 2 години”.
- «Я наголошую на виділенні великих кров'яних згустків під час менструації».
- «Я відчуваю слабкість чи задишку під час менструації».
- «Я уникаю соціальної активності або змушена використовувати певний одяг у менструальні дні».

Припустити надмірну крововтрату можна за наявності 3 і більше із зазначених показників або сукупності низького рівня феритину в сироватці, наявності згустків у менструальній крові та частоті зміни санітарних засобів захисту. Як зазначалося, суб'єктивна оцінка пацієнткою надмірної крововтрати, яка порушує якість життя, цілком достатня щодо більш поглибленого обстеження, зокрема наявність дефіциту заліза чи залізодефіцитної анемії, і призначення необхідного лікування [20].

Серед причин АМК із категорії COEIN на практиці рідко діагностується такий фактор, як коагулопатія (АМК-С), хоча це порушення є основною причиною тяжких менструальних кровотеч у 20% у підлітковому віці та у 10% жінок репродуктивного віку [1]. Наводяться й вищі значення частоти цього чинника. Так, Seravalli V. (2013) встановили, що в ювенільному віці причиною тяжких менструальних кровотеч незалежно від часу їх першого прояву - до двох років від менархе або пізніше, в 48% спостережень з'явилися різні порушення гемостазу, в основному це тромбоцитарна дисфункція (18%), хвороба Віллебранда (13%), дефіцит факторів коагуляції (12%). Частота зазначених порушень не залежала від термінів виникнення АМК з менархе. Отримані дані є, на думку авторів, переконливою підставою для проведення скринінгу з виявлення порушення системи згортання крові при виникненні АМК [21]. У разі встановлення характеру порушення гемостазу може бути призначене патогенетичне лікування і, таким чином, не знадобиться ні гормонотерапія, ні хірургічне лікування, які в даній ситуації виявилися б надмірними втручаннями.

Хвороба фон Віллебранда є найпоширенішим спадковим геморагічним захворюванням, з оціночною поширеністю в популяції від 0,8% до 1,3% [22, 23]. Вона характеризується кількісним або якісним дефектом фактора Віллебранда (vWF), великого плазмового білка, важливого для адгезії тромбоцитів та захисту фактора VIII від швидкої протеолітичної деградації в кровообігу [24].

Клінічна картина хвороби фон Віллебранда різноманітна. Пацієнти зазвичай відчувають кровотечі з ділянок слизових оболонок, зокрема менорагію або метрорагію. У жінок з хворобою Віллебранда, менорагія є найпоширенішим симптомом кровотечі, що зустрічається у понад 75% випадків [25].

У перехресному дослідженні 19 жінок з сильною кровотечею Goodman-Gruen D. виявила 1 випадок раніше не діагностованої хвороби фон Віллебранда [26]. Крім того, Gill JS, визначив, що група крові 0 (I) асоціюється з нижчими рівнями антигену до vWF [27].

Діагностика хвороби фон Віллебранда важлива перед операцією, щоб запобігти потенційним судинним надзвичайним ситуаціям. Нарешті, члени сім'ї повинні бути перевірені на наявність цього спадкового розладу.

Необхідно брати до уваги і те, що певна частина жінок здатна безперервно використовувати терапію антикоагулянтами з причин різних захворювань, і, отже, негативними наслідками можуть бути маткові кровотечі. Незважаючи на те, що подібні кровотечі обґрунтовано можна віднести до ятрогенних, все ж таки, у групі експертів вирішили найбільш правильним класифікувати подібних жінок, які мають коагулопатію, оскільки вони, як правило, мають ті чи інші порушення системи гемостазу, якщо приймають цю терапію [1].

При розгляді різних вікових категорій, можна побачити, що й механізми розвитку аномальних маткових кровотеч різняться. Наприклад, у молодих жінок і дівчат найчастіше можна виявити порушення гемостазу [28], а старшому віці в перименопаузі порушення практично завжди гормональні (до 90%) і органічні (до 70%), такі як міома матки, аденоміоз, поліп ендометрію [29].

Нерідко до ановуляції та порушень менструального циклу призводять синдром

полікістозних яєчників, метаболічний синдром, надлишкова маса тіла (МТ), ожиріння, гіперпролактинемія, захворювання щитоподібної залози [30].

Дедалі поширенишим захворюванням, яке порушує нормальну гормональну рівновагу в ендометрії, є ожиріння, найбільший несприятливий вплив має вісцеральне відкладення жиру (на талії) [31]. Перетворення андростендіону, що секретується наднирковими залозами, на естрон ароматазою в жировій тканині забезпечує важливе джерело додаткового естрогену для ендометрія [32]. Це призводить до надмірного росту ендометрія, зумовленого естрогенами, і часто спричиняє АМК, пов'язані з відторгненням гіперплазованого функціонального шару.

Існує велика кількість досліджень щодо патофізіологічної складової як структурних, так і неструктурних причин виникнення АМК та серцево-судинних захворювань [33]. Огляд сучасної літератури вказує на те, що існують чітко встановлені фактори ризику, пов'язані з артеріальною гіпертензією, ожиріння та метаболічним синдромом з лейоміомою [34, 35].

Існують також документально підтверджені докази схожого патологічного розвитку лейоміоми з атеросклеротичним захворюванням [36, 37]. Аналогічно, метаболічні фактори ризику, такі як інсулінорезистентність та ожиріння, а також запальні фактори пов'язані з розвитком поліпів ендометрія [38].

Стратегії лікування лейоміом матки та поліпів ендометрію в першу чергу передбачають хірургічне втручання. При вивченні патофізіології розвитку цих порушень їх можна пояснити впливом інсулінорезистентності, розвитком запалення гладком'язового ендотелію, або обома цими факторами [34]. Маючи таке розуміння, клініцисти можуть встановити зв'язок між подібними патологічними проявами, між серцево-судинними захворюваннями та основними причинами аномальних маткових кровотеч, зокрема лейоміоми, поліпи ендометрія, а також ендометріальної та овуляторної дисфункції [39].

В етіопатогенезі аномальних маткових кровотеч, не пов'язаних з гестаційним процесом, важливу роль відіграє екстрагенітальна патологія, оскільки ендометрій як гормонально-залежний орган-мішень тонко реагує на будь-які зміни гормонального статусу на рівні цілісного організму, що своєю чергою обумовлено участю різних органів та систем у метаболізмі статевих гормонів [40]. Наприклад, згідно з літературними даними у багатьох жінок репродуктивного віку, які страждають на ожиріння, менструальний цикл нерегулярний [41, 42]. Надлишок жирової тканини призводить до накопичення стероїдів [43, 44].

Крім того при ожирінні формується інсулінорезистентність, що супроводжується гіперінсулінемією: інтенсивний ліполіз у вісцеральних адипоцитах призводить до виділення великої кількості вільних жирних кислот, переважно в портальну циркуляцію і печінку, де вільні жирні кислоти перешкоджають зв'язуванню інсуліну печінкою та розвиток системної гіперінсулінемії, вільні жирні кислоти також пригнічують гальмівну дію інсуліну на глюконеогенез, сприяючи збільшенню продукції глюкози печінкою – гіперглікемію; проявляються системні порушення вуглеводного, ліпідного обміну, що своєю чергою, впливає на гінекологічні органи – мішені [45].

Існують докази безпосереднього впливу на слизову оболонку тіла матки інсуліну та ІПФР-1 (інсуліноподібного фактора росту 1) як у здорових, так і у хворих з обмінно-ендокринними порушеннями. Рецептори інсуліну та ІПФР-1 виявлені в ендометрії, тому ІПФР-1 може безпосередньо стимулювати проліферацію та диференціювання клітин ендометрію, бути медіатором росту, викликаного естрогенами. Інсулін через подібність рецепторів може мати такий самий проліферативний ефект на ендометрій [46].

Крім того, гіперлептинемія, що супроводжує ожиріння, може бути обумовлена гіперінсулінемією або інсулінорезистентністю [47]. Немаловажну роль грає метаболічна імносупресія, що формується при інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, порушується процес апоптозу, що виправдовує онконастороженість при відповідній супутній гінекологічній патології [48]. Такі жінки, наприклад, перебувають у групі ризику раку ендометрію. Таким чином, простежується тісний взаємозв'язок між наявністю ожиріння, що характеризується обмінно-ендокринними порушеннями, та дисгормонально зумовленою гінекологічною патологією [Ороку АА, 2023].

Існує низка наукових праць, присвячених вивченню впливу фаз менструального

циклу на показники функціонування серцево-судинної системи жінок. Отже, будь-які дисгормональні стани організму жінки позначатимуться як на репродуктивній, так і на інших гормонально залежних системах, зокрема на серцево-судинній системі [35].

Таким чином, простежується тісний взаємозв'язок та взаємозалежність у роботі репродуктивної системи та інших органів та систем, зокрема серцево-судинної системи, стану ендокринної функції та обміну речовин. Цукровий діабет, ожиріння, метаболічний синдром, гіпертонічна хвороба та різні гормональнозалежні порушення функцій жіночих статевих органів, порушення гормонального гомеостазу, що виникають внаслідок функціональних та анатомічних змін у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, призводять до проліферативних процесів в ендометрії, і в подальшому до виникнення в ньому гіперпластичних процесів, які є підґрунтям розвитку аномальних маткових кровотеч.

### Література/References:

1. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. DOI:10.1002/ijgo.12666
2. Davis E, Sparzak PB. Abnormal Uterine Bleeding. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
3. Khafaga A, Goldstein SR. Abnormal Uterine Bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019 Dec;46(4):595-605. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.001.
4. Lebduška E, Beshear D, Spataro BM. Abnormal Uterine Bleeding. *Med Clin North Am.* 2023 Mar;107(2):235-246. doi: 10.1016/j.mcna.2022.10.014.
5. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther.* 2021;38(1):201-25. DOI:10.1007/s12325-020-01564-y
6. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Jul;34:54-65.
7. Munro MG, Critchley HO, Broder MS. FIGO classification system (PALMCOEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
8. Hapangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. *Women's Health.* 2016;12(1):3-13. DOI:10.2217/whe.15.81
9. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline (NG88). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG88/> Accessed: 29.04.2022.
10. Dolan, M.S.; Hill, C.; Valea, F.A. Benign gynecologic lesions: Vulva, Vagina, Cervix, Uterus, Oviduct, Ovary, Ultrasound Imaging of Pelvic Structures. In *Comprehensive Gynecology*, 8th ed.; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2022; pp. 362–408.e6.
11. Stachowiak G, Zając A, Pertynska-Marczewska M, Stetkiewicz T. 2D/3D ultrasonography for endometrial evaluation in a cohort of 118 postmenopausal women with abnormal uterine bleedings. *Ginekol Pol.* 2016;87(12):787-792. doi: 10.5603/GP.2016.0089
12. Heremans R, Van Den Bosch T, Valentin L, Wynants L, Pascual MA, Fruscio R, Testa AC, Bonomo F, Guerriero S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D, Leone FPG; IETA Consortium. Ultrasound features of endometrial pathology in women without abnormal uterine bleeding: results from the International Endometrial Tumor Analysis study (IETA3). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Aug;60(2):243-255. doi: 10.1002/uog.24910.
13. Dason ES, Maxim M, Sanders A, Papillon-Smith J, Ng D, Chan C, Sobel M. Guideline No. 437: Diagnosis and Management of Adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2023 Jun;45(6):417-429.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2023.04.008.
14. Kaveh M, Sadegi K, Salarzaei M, Parooei F. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in evaluating the endometrial polyps in women with abnormal uterine bleeding: a systematic review and metaanalysis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2020;15(3):403-15. DOI:10.5114/wiitm.2020.93791

15. Kumari P, Gaikwad HS, Nath B. Endometrial Cut Off Thickness as Predictor of Endometrial Pathology in Perimenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding: A Cross-Sectional Study. *Obstetrics and Gynecology International*. 2022;2022.
16. Manzoor U, Jahan M, Aslam I, Saleem S, Parveen N, Zain M. The Histopathological Patterns of Endometrium on Endometrial sampling in patients with abnormal uterine bleeding. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2020;14(4):795-7.
17. Vitale SG, Watrowski R, Barra F, D'Alterio MN, Carugno J, Sathyapalan T, et al. Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopausal Women: The Role of Hysteroscopy and Its Impact on Quality of Life and Sexuality. *Diagnostics*. 2022;12(5).
18. Shiva M, Ahmadi F, Arabipoor A et al. Accuracy of two-dimensional transvaginal sonography and office hysteroscopy for detection of uterine abnormalities in patients with repeated implantation failures or recurrent pregnancy loss. *Int J Fertil Steril* 2018; 11 (4):287–92.
19. da Silva Filho AL, Caetano C, Lahav A, et al. The difficult journey to treatment for women suffering from heavy menstrual bleeding: a multinational survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(5):390-8. DOI:10.1080/13625187.2021.1925881
20. Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, et al. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Exp Rev Hematol*. 2018;11(9):727-36. DOI:10.1080/17474086.2018.1502081
21. Seravalli V., Linari S., Peruzzi E.E. et al. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013 Oct; 26 (5): 285-9.
22. Eladly F, Miesbach W. Von Willebrand Disease-Specific Aspects in Women. *Hamostaseologie*. 2022 Oct;42(5):330-336. doi: 10.1055/a-1891-9976
23. Hagberg KW, Jick S, Du P, Truong Berthoz F, Özen G, Tzivelekis S. Impact of von Willebrand Disease on Women's Health Outcomes: A Matched Cohort Database Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2022 Sep;31(9):1262-1270. doi: 10.1089/jwh.2022.0082.
24. Laffan M, Sathar J, Johnsen JM. von Willebrand disease: Diagnosis and treatment, treatment of women, and genomic approach to diagnosis. *Haemophilia*. 2021 Feb;27 Suppl 3:66-74. doi: 10.1111/hae.14050.
25. Kalvehalli Kashinath S, Kouides PA. The diagnosis, natural history, and management of von Willebrand disease in women in the age of guidelines. *Expert Rev Hematol*. 2023 Jun;16(6):435-450. doi: 10.1080/17474086.2023.2166925
26. Goodman-Gruen D, Hollenbach K. The Prevalence of von Willebrand Disease in Women with Abnormal Uterine Bleeding *Journal of women's health & gender-based medicine* Volume 10, Number 7, 2001. 677-680
27. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987;69:1691.
28. Kabra R, Fisher M. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022 May;52(5):101185. doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101185.
29. Dreisler E, Frandsen CS, Ulrich L. Perimenopausal abnormal uterine bleeding. *Maturitas*. 2024 Jun;184:107944. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107944.
30. Venkatesh SS, Ferreira T, Benonisdottir S, Rahmioglu N, Becker CM, Granne I, et al. Obesity and risk of female reproductive conditions: A Mendelian randomisation study. *Plos Medicine*. 2022;19(2).
31. Heuberger LS, Gobbi S, Weber SC, Graf G, Tobler PN, Asarian L, Geary N, Roth M, Leeners B. Is It Worth It? Obesity Affects Snack Food Valuation Across the Menstrual Cycle. *Front Neurosci*. 2022 Feb 16;16:800976. doi: 10.3389/fnins.2022.800976
32. Lizcano F, Guzmán G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *Biomed Res Int*. 2014;2014:757461. doi: 10.1155/2014/757461.
33. Kirschen, G.W.; AlAshqar, A.; Miyashita-Ishiwata, M.; Reschke, L.; El Sabeh, M.; Borahay, M.A. Vascular biology of uterine fibroids: Connecting fibroids and vascular disorders. *Reprod. Camb. Engl*. **2021**, 162, R1–R18.
34. Laughlin-Tommaso, S.K.; Fuchs, E.L.; Wellons, M.F.; Lewis, C.E.; Calderon-Margalit, R.; Stewart, E.A.; Schreiner, P.J. Uterine Fibroids and the Risk of Cardiovascular Disease in the Coronary Artery Risk Development in Young Adult Women's Study. *J. Womens*

Health **2019**, 28, 46–52.

35. Dwivedi AK, Dubey P, Cistola DP, Reddy SY. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-analysis Studies. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Mar 12;22(4):25. doi: 10.1007/s11886-020-1273-y.

36. Alashqar A, El Ouweini H, Gornet M, Yenokyan G, Borahay MA. Cardiometabolic profile of women with uterine leiomyoma: a cross-sectional study. *Minerva Obstet Gynecol*. 2023 Feb;75(1):27-38. doi: 10.23736/S2724-606X.22.04952-1.

37. Xu H, Ma Y, Long Y, Liu R, Cheng Z, Xie X, Han X, Wang X. Uterine leiomyoma causes an increase in systolic blood pressure: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 May 10;15:1373724. doi: 10.3389/fendo.2024.1373724.

38. AlAshqar A, Patzkowsky K, Afrin S, Wild R, Taylor HS, Borahay MA. Cardiometabolic Risk Factors and Benign Gynecologic Disorders. *Obstet Gynecol Surv*. 2019 Nov;74(11):661-673. doi: 10.1097/OGX.0000000000000718.

39. Tatlici TK, Cetin N, Korpe B, Kose C, Korkmaz V. Association between uterine leiomyoma and fragmented QRS waves: a prospective case-control study. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2024 May 3;70(4):e20231359. doi: 10.1590/1806-9282.20231359.

40. Vygivska LA, Blahoveshchenskyi RY, Blahoveshchenskyi YV, Radzischevska YB, Guz IA, Buhaiova OV, Pliekhova OO. Characteristics of the hormonal background in women with abnormal uterine bleeding and extragenital disorders. *Wiad Lek*. 2024;77(7):1346-1353. doi: 10.36740/WLek202407107

41. Itriyeva K. The effects of obesity on the menstrual cycle. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022 Aug;52(8):101241. doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101241.

42. Marinelli S, Napoletano G, Straccamore M, Basile G. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed*. 2022 Aug 31;93(4):e2022278. doi: 10.23750/abm.v93i4.13466.

43. Salem AM. Variation of Leptin During Menstrual Cycle and Its Relation to the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis: A Systematic Review. *Int J Womens Health*. 2021 May 10;13:445-458. doi: 10.2147/IJWH.S309299.

44. Roman Lay AA, Pereira A, Garmendia Miguel ML. Association between obesity with pattern and length of menstrual cycle: The role of metabolic and hormonal markers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 May;260:225-231. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.02.021.

45. Ko SH, Jung Y. Energy Metabolism Changes and Dysregulated Lipid Metabolism in Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2021 Dec 20;13(12):4556. doi: 10.3390/nu13124556

46. Chang CW, Sung YW, Hsueh YW, Chen YY, Ho M, Hsu HC, Yang TC, Lin WC, Chang HM. Growth hormone in fertility and infertility: Mechanisms of action and clinical applications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 14;13:1040503. doi: 10.3389/fendo.2022.1040503. PMID: 36452322; PMCID: PMC9701841.

47. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol*. 2020 May;36(5):671-682. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.066.

48. Sessions-Bresnahan DR, Heuberger AL, Carnevale EM. Obesity in mares promotes uterine inflammation and alters embryo lipid fingerprints and homeostasis. *Biol Reprod*. 2018 Oct 1;99(4):761-772. doi: 10.1093/biolre/iy0107.

49. Opoku AA, Abushama M, Konje JC. Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023 Jun;88:102348. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102348.

50. Preethi L, Mylanikunathil Saji A, Chandran L, Suresh A, Indra S, Sabarathinam S. Pandemic-induced stress and obesity leading to abnormal uterine bleeding: A prospective study. *Health Science Reports*. 2022;5(2).

#### **Внесок авторів/ authors' contribution:**

Усі автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію написання та затвердження статті. Всі автори прочитали й погодились 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.

**Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 11.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ІХ Національний конгрес Українського наукового товариства патофізіологів відбувся з 19 по 21 вересня у м. Івано – Франківськ. Конгрес був присвячений 100-річчю Української патологічної фізіології.

В роботі Конгресу прийняли участь представники усіх регіональних осередків товариства. Були розглянуті найбільш актуальні проблеми патофізіологічної науки та її викладанню в сучасних умовах. Особлива увага була приділена розвитку фундаментальних досліджень та клінічної патофізіології, що повино забезпечити прогрес клінічної медицини.

УДК 615.322.61.57.014

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889429>

<sup>1</sup>А. П. Левицький, <sup>2</sup>А. І. Гоженко, <sup>3</sup>І. О. Селіванська, <sup>4</sup>В. В. Величко, <sup>5</sup>Ю. А. Шумивода

### **АЛІМЕНТАРНО-ДИСБІОТИЧНІ АСПЕКТИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ І ПОРАНЕНИХ**

<sup>1</sup>Одеський національний технологічний університет

<sup>2</sup>ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»

<sup>3</sup>Одеський національний медичний університет

<sup>4</sup>КНП «Одеська обласна клінічна лікарня»

<sup>5</sup>Міжнародний гуманітарний університет

#### **Authors' Information**

Левицький А. П. <https://orcid.org/0000-0002-1966-542X>

Гоженко А. І. <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>

Селіванська І. О. <https://orcid.org/0000-0002-9273-4401>

Величко В. В. <https://orcid.org/0000-0001-5038-8312>

**Summary.** <sup>1</sup>Levytsky A. P., <sup>2</sup>Gozhenko A. I., <sup>3</sup>Selivanska I. O., <sup>4</sup>Velichko V. V., <sup>5</sup>Shumyvoda Yu. A. **ALIMENTARY-DYSBIOTIC ASPECTS OF THE REHABILITATION OF SICK AND WOUNDED PATIENTS** – <sup>1</sup>*Odessa National Technology University*; <sup>2</sup>*SE "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine"*; <sup>3</sup>*Odessa National Medical University*; <sup>4</sup>*Odessa Regional Clinical Hospital*; <sup>5</sup>*International Humanitarian University*; e-mail: [irina.selivanskaya@gmail.com](mailto:irina.selivanskaya@gmail.com). Rehabilitation, as a physiological process of restoring the body's health after an illness or injury, is insufficiently defined from the point of view of pathophysiology, which causes the ineffectiveness of existing methods of its implementation. The purpose of the work is to develop effective methods for the rehabilitation of patients and wounded on the basis of determining the main pathophysiological links in the pathogenesis of diseases and injuries. Based on the fact that in the pathogenesis of both infectious and non-infectious diseases, the main role is played by the microbial factor at the expense of pathogenic microbes (bacteria, viruses) and at the expense of conditionally pathogenic bacteria of the endogenous microbiota, we believe that the first link of rehabilitation should be antidybiotic therapy. The latter is carried out with the use of prebiotics, probiotics and

normalization of nutrition, first of all, eliminating the non-adequate fat nutrition (NAFN). The main cause of NAFN is the hot (more than 10%) consumption of fats with a high content (more than 40%) of aphysiological fatty acids, such as palmitic (palm oil, animal fats) and linoleic (common sunflower, corn, soybean, rapeseed oil), and as well as fried (over 150 °C) oils and fats with a high content of unsaturated fatty acids. It is recommended to replace the consumption of oils with a high content of linoleic acid with oils with a high content (more than 70%) of oleic acid (olive oil, high-oleic sunflower oil "Olyvka"). To implement adequate fat nutrition (AFN), it is also necessary to additionally consume fats (lipids) with a high content of  $\omega$ -3 long-chain ( $C_{20}$ - $C_{22}$ ) polyunsaturated (5-6 double bonds) fatty acids (LCPUFA), use fish oil or appropriate dietary supplements ("Liposan-forte"), or a number of pharmaceuticals that contain individual LCPUFA. In the body with  $\omega$ -3 LCPUFA formed a number of eicosanoids and docosanoids, which have an anti-inflammatory and reparative effects. Additionally, it is necessary to use antioxidant preparations (tocopherol,  $\beta$ -carotene, lycopene, bioflavonoids, ascorbic acid (dietary supplements "Katomas," "Lysozim-forte," "Squalene-Olivka") and protease inhibitors (dietary supplement "Ingiptrot C").

**Key words:** rehabilitation, dysbiosis, adequate fat nutrition.

**Реферат.** Левицький А. П., Гоженко А. І., Селіванська І. О., Величко В. В., Шумивода Ю. А. **АЛІМЕНТАРНО-ДИСБІОТИЧНІ АСПЕКТИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ І ПОРАНЕНИХ.** Реабілітація, як фізіологічний процес відновлення здоров'я організму після перенесеної хвороби або травми, недостатньо визначена з позицій патофізіології, що обумовлює неефективність існуючих способів її реалізації. Мета роботи полягає в розробці ефективних способів здійснення реабілітації хворих і поранених на основі визначення головних патофізіологічних ланок патогенезу хвороб і травм. Виходячи з того, що в патогенезі як інфекційних, так і неінфекційних хвороб основну роль відіграє мікробний фактор за рахунок патогенних мікробів (бактерій, вірусів), так і за рахунок умовно патогенних бактерій ендогенної мікробіоти, ми вважаємо, що першою ланкою реабілітації повинна бути антидисбіотична терапія. Остання здійснюється з використанням пребіотиків, пробіотиків та нормалізації харчування, перш за все шляхом усунення недоліків неадекватного жирового харчування (НАЖХ). Головною причиною НАЖХ є надмірне (більше 10 %) споживання жирів з високим вмістом (більше 40 %) афізіологічних жирних кислот, таких, як пальмітинова (пальмова олія, більшість тваринних жирів) і ліолева (звичайна соняшникова, кукурудзяна, соєва, ріпакова олії), а також смажених (більш 150 °C) олій і жирів з високим вмістом ненасичених жирних кислот. Рекомендовано замінити споживання олій з високим вмістом ліолевої кислоти на олії з високим вмістом (більше 70 %) олеїнової кислоти (оливкова олія, високоолеїнова соняшникова олія «Оливка»). Для здійснення адекватного жирового харчування (АЖХ) необхідно також додатково споживати жири (ліпіди) з високим вмістом  $\omega$ -3 довголанцюгових ( $C_{20}$ - $C_{22}$ ) поліненасичених (5-6 подвійних зв'язків) жирних кислот (ДЛПНЖК), використовувати риб'ячий жир і відповідні дієтичні добавки («Ліпосан-форте»), або низку фармпрепаратів, які містять окремі ДЛПНЖК. В організмі з  $\omega$ -3 ДЛПНЖК утворюється низка ейкозаноїдів і докозаноїдів, які здійснюють антизапальну і репаративну дію. Додатково необхідно використовувати препарати антиоксидантів (токоферол,  $\beta$ -каротин, лікопін, біофлавоноїди, аскорбінову кислоту (дієтичні добавки «Катомас», «Лізоцим-форте», «Сквален-Оливка») та інгібіторів протеаз (дієтична добавка «Інгіпрот С»).

**Ключові слова:** реабілітація, дисбіоз, адекватне жирове харчування.

Реабілітація – це фізіологічний процес відновлення здоров'я організму після перенесеної хвороби, хірургічної операції, травми або поранення.

Як відомо, причиною хвороби можуть бути мікроби (бактерії, віруси, найпростіші). Це так звані інфекційні хвороби. Але існує велика кількість неінфекційних хвороб (атеросклероз, ожиріння, цукровий діабет, кардіоміопатія, неалкогольний стеатогепатит і багато інших) основною причиною яких є дисбіотичний синдром, що виникає в результаті кишкового дисбактеріозу та імунодефіциту [1].

Лікування інфекційних хвороб здійснюється шляхом застосування антимікробних препаратів (антибіотиків, сульфаніламідів та інші).

Після проведеного лікування інфекційної хвороби, як правило, в організмі виникає дисбактеріоз, який часто переходить в дисбіотичний синдром [1].

Тому першою ланкою реабілітації хворих після перенесеної інфекційної хвороби стає антидисбіотична терапія. Суть останньої полягає в нормалізації стану ендогенної мікробіоти за допомогою пребіотиків і пробіотиків [2].

Обов'язковою є і імуностимулююча терапія з використанням антиоксидантів, інгібіторів протеаз та інших імуностимуляторів [3].

Лікування неінфекційних хвороб здійснюється, головним чином, шляхом використання лікарських засобів, які впливають на метаболізм (жирів, холестерину, цукру), а також різні симптоматичні засоби. На жаль, як правило, лікування хворих на неінфекційні хвороби не включає в себе застосування антидисбіотичних засобів, хоча саме дисбіотичний синдром є головною причиною розвитку неінфекційних хвороб. Тому реабілітація хворих на неінфекційні хвороби повинна починатись з проведення антидисбіотичної терапії [4].

Відомо, що в патогенезі інфекційних хвороб значну роль відіграє запалення, характерними рисами якого є збільшення проникності гісто-гематичних бар'єрів, активація гідролітичних процесів (протеолізу, ліполізу), активація вільнорадикального окислення, перш за все, ліпідів.

Активация ферментів оксогенезу призводить до утворення з арахідонової кислоти ( $C_{20:4}$ ,  $\omega-6$ ) цілої низки прозапальних медіаторів (простагландини, лейкотрієни, тромбоксани) [5, 6].

Арахідонова кислота легко утворюється в організмі з лінолевої кислоти ( $C_{18:2}$ ,  $\omega-6$ ), яка є головною жирною кислотою таких рослинних олій, як звичайна соняшникова, кукурудзяна, соєва, ріпакова. Тому для здійснення інгібіції запального процесу необхідно суттєво обмежити споживання відповідних рослинних олій.

Проведені нами дослідження показали, що головним чинником запальних процесів є кишковий ендотоксин ліпополісахарид (ЛПС) [7]. Його здатність викликати запалення перевищує аналогічну дію інших патогенів (гідразин,  $CCl_4$ , продукти пероксидації ліпідів) в тисячі разів.

ЛПС утворюється грамнегативними умовно патогенними бактеріями [8] і легко всмоктується з кишечника у кров разом з жирами [7]. Тому в процесі реабілітації важливо обмежити споживання жирів.

Фактором, який здійснює елімінацію ЛПС із крові, є фермент лізоцим [1]. Тому і в процесі лікування, і в процесі реабілітації необхідно застосовувати лізоцим. Оскільки до цього часу відсутні фармпрепарати лізоциму для внутрішньовенного введення, ми запропонували використовувати сублінгвальні препарати лізоциму, такі як лізобакт і, особливо, лізоцим-форте [9]. Останній препарат містить лізоцим разом зі своїми стабілізаторами (біофлавоноїдами).

Невелика молекулярна маса лізоцима дозволяє йому проникати через слизову оболонку порожнини рота у кров і зв'язуватись з ЛПС з наступним його виведенням із організму через нирки [9].

Біофлавоноїди не тільки є стабілізаторами лізоцима завдяки своїм антипротеолітичним властивостям, але й інгібіторами процесів пероксидації ліпідів [10, 11], причому самим активним за цими показниками є біофлавоноїд кверцетин. Є низка препаратів з вмістом кверцетину, а саме корвітин, квертулін, леквін [12].

Ми вважаємо, що як джерело кверцетину краще використовувати наш препарат лізоцим-форте, який містить достатню кількість кверцетину.

Фінальним етапом реабілітації є репарація тканинних структур, пошкоджених в процесі захворювання (або поранення) і його лікування.

В процесах репарації, перш за все, необхідно відновити цілісність біомембран, а саме забезпечити їх ліпідний склад за рахунок довголанцюгових поліненасичених жирних кислот (ДЛПНЖК) [13]. Для людини і більшості тварин ці кислоти є есенціальними і повинні поступати в організм з їжею. Головним джерелом ДЛПНЖК є риба́чий жир і низка фармпрепаратів з вмістом окремих ДЛПНЖК, а саме ейкозапентаєнової ( $C_{20:5}$ ,  $\omega-3$ ) і

докозагексаєнної (C<sub>22:6</sub>, ω-3).

Нами запропонована дієтична добавка «Ліпосан-форте» з вмістом повного набору ДЛПНЖК: α-ліноленової (C<sub>18:3</sub>, ω-3), ейкозапентаєнної, докозапентаєнної (C<sub>22:5</sub>, ω-3) і докозагексаєнної. Стабільність цих кислот забезпечується в препараті «Ліпосан-форте» завдяки наявності антиоксидантів: α-токоферолу, β-каротину і високоолеїнової соняшникової олії [14].

Нещодавно нами встановлено, що високоолеїнова соняшникова олія стимулює ендогенний біосинтез ДЛПНЖК ω-3 ряду [15]. Важливо підкреслити, що звичайна соняшникова олія, яка містить значну кількість (до 60 %) лінолевої кислоти (C<sub>18:2</sub>, ω-6) суттєво пригнічує ендогенний біосинтез ω-3 ДЛПНЖК [16].

В зв'язку з цією обставиною в період реабілітації необхідно обмежити споживання звичайної соняшникової олії і перейти на споживання високоолеїнових олій (оливкової або високоолеїнової соняшникової олії «Оливка») [17].

ω-3 ДЛПНЖК є субстратом для біосинтезу в організмі антизапальних ейкозаноїдів і докозаноїдів [6]. Ці медіатори стимулюють репаративні процеси в організмі: біосинтез білків, остеогенез, нейро-ендокринна регуляція.

Важливо підкреслити, що в період реабілітації необхідно збільшити споживання повноцінних білків з повним набором есенціальних амінокислот. Це білки яйця, молока, риби, м'яса. З рослинних білків ідеальними є білки з насіння амаранту [18, 19]. Вони майже повністю відповідають за амінокислотним складом еталонному білку FAO і до того ж позбавлені глютенів, які викликають целиацію.

Нами запропонована дієтична добавка «МАФ» (мука амарантова ферментована), яка містить до 20 % білків і майже 40 % пребіотиків [20].

Високий вміст амінокислоти триптофану в білках амаранту забезпечує в організмі біосинтез фермента лізоцима і ефективного кардіопротектора 3-гідроксіндолпропіонової кислоти [19].

Процеси реабілітації, і особливо процеси репарації, потребують активації тканинного дихання, для чого необхідно підвищення рівня кисню. З цією метою розроблено препарат «Сквален-Оливка», в якому сквален із амаранта володіє антигіпоксантичними властивостями [19].

Таким чином, представлені нами матеріали свідчать, про вирішальну роль аліментарних і дисбіотичних факторів у здійсненні реабілітації хворих і поранених. В якості таких факторів нами розроблена низка дієтичних добавок з лікувально-профілактичними властивостями, а саме «Лізоцим-форте», «Ліпосан-форте», «Сквален-Оливка», «МАФ» (мука амарантова ферментована).

Закінчується розробка нового лікувально-профілактичного препарату з бобів сої, а саме полівалентного інгібітора протеаз (препарат «Інгіпрот С»), який пригнічує дію значної кількості протеолітичних ферментів: трипсину, хімотрипсину, еластази, колагенази і ряду мікробних протеаз.

### Література/References:

1. Левицкий А.П. Дисбиотический синдром: этиология, патогенез, клиника, профилактика, лечение. Вісник стоматології. 2019; 10: 14–20. (In Russian). [Levitsky A.P. *Disbiotic syndrome: etiology, pathogenesis, clinic, prevention and treatment. Dentistry Bulletin.* 2019; 10: 14–20].
2. Левицкий А.П., Волянский Ю. Л., Скидан К. В. Пребиотики и проблема дисбактериоза. – Харьков: ЭДЭНА, 2008. – 100 с. (In Russian). [Levitsky A.P., Volyanskiy Yu.L., Skidan K.V. *Prebiotics and the problem of dysbacteriosis.* – Kharkov: EDENA, 2008: 100]
3. González-Becerra K, Ramos-Lopez O, Barrón-Cabrera E, et al. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids in Health and Disease.* 2019; 18: 178.
4. Luci C, Bourinet M, Leclère PS, et al. Chronic Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 597648. doi: 10.3389/fendo.2020.597648.
5. Unger RH. Lipotoxic Disease. *Annu Rev. Med.* 2002; 53: 319–336.
6. Tvřizická E, Žák A, Vecka M, et al. Fatty Acids in Human Metabolism. *Physiology and*

Maintenance. 2009; II: 274–302.

7. Wang X, Quinn P. Endotoxins: Structure, Function and Recognition. Series: [Subcellular Biochemistry](#); v. 53. Springer, 2010: 415. DOI: [10.1007/978-90-481-9078-2](https://doi.org/10.1007/978-90-481-9078-2)

8. Makarenko OA, Levitsky AP, Bocharov AV. Lipopolisaccharid disrupts the function of the liver in dysbiosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018;8(10):405–411. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2334038>

9. Levitsky AP, Stepan VT, Pustovoi PI. Comparative nephrotoxic effect on rats of different pathogens. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(10):212–218. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.019>

10. Горчакова Н.О., Беленічев І.Ф., Бухтіярова Н.В., та ін.. Антиейджингові ефекти антиоксидантів із групи біофлавоноїдів. В кн. «[Синтез теорії і практики у навчально-методичному і клінічному забезпеченні здорового способу життя](#)». [Матеріали наукового конгресу з міжнародною участю, залученням молодих вчених, студентів](#). – Київ, 2022. – С. 47–49. [Gorchakova N.O., Bjelenichev I.F., Buhtijarova N.V., et al. *Antiaging effects of antioxidants from the group of bioflavonoids. In the book "Synthesis of theory and practice in educational, methodological and clinical provision of a healthy lifestyle." Materials of the scientific congress with international participation, involving young scientists and students. Kyiv, 2022: 47–49*].

11. Makarenko O, Levitsky A. Biochemical mechanisms of the therapeutic and prophylactic effects of bioflavonoids. *Journal Pharmacy and Pharmacology*. 2016; 4(8): 451-456.

12. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Селиванская И.А. [и др.]. Квертулин (витамин Р, пребиотик, гепатопротектор) - Одесса: КПОГТ, 2012. - 20 с. [Levitsky A.P., Makarenko O.A., Selivanskaya I.A., et al. *"Querthulin", Vitamin P, prebiotic, hepatoprotector*. – Odessa, KPOGT, 2012: 20]

13. Levitsky AP. The role of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the formation of the structure and functions of biomembranes. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(6):101–107.

14. Патент на корисну модель № 108571 МПК (2016.01) А61К 31/00, А61Р 9/00. Препарат незамінних жирних кислот «Ліпосан». А.П. Левицький, І.В. Ходаков, Ю.А. Левицький [та ін.]. По заявці u201513093 від 30.12.2015 р. Бюл. № 14 від 25.07.2016. (In Ukrainian). [Levitsky AP, Khodakov IV, Levitsky YuA, et al. *Preparation of irreplaceable fat acids of "Liposan". Patent of Ukraine 108571. IPC A61P 9/00. Publ.: 25.07.2016. Bul. № 14*].

15. Levitsky AP, Levitsky YuA., Selivanska IA, et al. High oleic sunflower oil decreases endogenous biosynthesis of energy fatty acids and increases endogenous biosynthesis of  $\omega$ -3 long-chain PUFA. *Grain Products and Mixed Fodder's*. 2022; 22(4(88)): 36–40. DOI: <https://doi.org/10.15673/>

16. Levitsky AP, Selivanskaya IA, Lapinskaya AP, et al. Influence of fat-free, fat and sucrose diets on the indicators of lipid metabolism in rats. *Pharmacology OnLine; Archives* - 2021 - vol. 2 – 361-365.

17. Levitsky AP, Potapova IL. Fatty food, fatty acids, Healthy sunflower olive. *Intern. Journ. Food a Nutrition. Sciences*. 2015;4(3): 15–20.

18. Soriano-García M, Arias-Olguín II, Montes JPC, et al. Nutritional functional value and therapeutic utilization of Amaranth. *J Anal Pharm Res*. 2018;7(5): 596–600. DOI: [10.15406/japlr.2018.07.00288](https://doi.org/10.15406/japlr.2018.07.00288)

19. Levitsky A, Burdo O, Velychko V, et al. Therapeutic and preventive properties of amaranth seeds. *Phytotherapy. Journal*. 2024;1:33–40, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-33>.

20. Ciudad-Mulero M, Fernández-Ruiz V, Matallana-González MC, Morales P. [Dietary fiber sources and human benefits: The case study of cereal and pseudocereals](#). *Advances in food and nutrition research*. 2019;90:83–134. doi: 10.1016/bs.afnr.2019.02.002

#### **Внесок авторів/Authors' contribution:**

Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи.

#### **Фінансування /Funding:**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

## **Заява про доступність даних / Data Availability Statement:**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

## **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest:**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 03.08.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889434>

*Г. Ф. Степанов, Є. С. Дубна, Л. О. Терещенко, Е. С. Бурячківський*

## **ФУНКЦІОНУВАННЯ ЧОВНИКОВИХ МЕХАНІЗМІВ ТРАНСПОРТУ ВІДНОВЛЕНИХ ЕКВІВАЛЕНТІВ У РІЗНИХ ВИДАХ М'ЯЗІВ НАЩАДКІВ ІНТАКТНИХ ТВАРИН**

Одеський національний медичний університет,  
*medchem@ukr.net*

### **Authors information**

Степанов Г.Ф.

<https://orcid.org/0000-0002-8242-8689>

Дубна Є.С.

<https://orcid.org/0009-0009-2390-8269>

Терещенко Л.О.

<https://orcid.org/0000-0002-1416-2858>

Бурячківський Е.С.

<https://orcid.org/0000-0001-7637-674X>

**Summary.** Stepanov H. F., Dubna Ye. S., Tereshchenko L. O., Buriachkivskiy E. S. **SHUTTLE MECHANISMS FUNCTIONING FOR RESTORED EQUIVALENTS TRANSPORT IN DIFFERENT TYPES OF MUSCLES OF INTACT ANIMALS DESCENDANTS.** *Odesa National Medical University.* Oxaloacetate is the “cross-point” of many metabolic pathways of protein and carbohydrate metabolism. The MDG mitochondrial form functions as a component of the Krebs cycle, reversibly catalyzing L-malate to oxaloacetate dehydrogenation with the simultaneous NADH from NAD<sup>+</sup> formation. One of the mechanisms of protons transport from the sarcoplasm, where they accumulate under loading, towards mitochondria, where they are involved in tissue respiration with the release of a significant amount of energy, is NAD-dependent malate dehydrogenase work which plays a special role in muscle bioenergetics. The purpose of the work is to investigate the state of the enzymatic systems that ensure the shuttle function of the transport of reduced equivalents inside muscles of 1-month-old rats born from intact animals. NAD-dependent MDH activity in the cytoplasm of the heart of intact rats was proved to be higher than in the cytoplasm of the muscles. The predominant activity of direct MDG was demonstrated in the mitochondria of the myocardium of descendants born from intact animals when compared with the corresponding index in the mitochondria of sexually mature animals. In the blood of intact 1-month-old rats, the activity of the direct and reverse malate dehydrogenase reaction is slightly higher compared to similar indicators in the blood of intact animals. The authors suppose that the obtained data analysis indicates the benefit and reasonability of the use in post-radiation dysfunctions complex pharmacological treatment drugs that are able to normalize intracellular homeostasis, eliminate acidotic changes initiated by radiation exposure, and which have inherent protective properties in relation to the muscle system.

**Key words:** muscles, mitochondria, oxaloacet, NAD- and NADPH-dependent malate dehydrogenases, ionizing radiation, pathophysiological mechanisms

**Резюме.** Степанов Г. Ф., Дубна Є. С., Терещенко Л. О., Бурячківський Е. С. **ФУНКЦІОНУВАННЯ ЧОВНИКОВИХ МЕХАНІЗМІВ ТРАНСПОРТУ ВІДНОВЛЕНИХ ЕКВІВАЛЕНТІВ У РІЗНИХ ВИДАХ М'ЯЗІВ НАЩАДКІВ ІНТАКТНИХ ТВАРИН.** Оксалооцет є «точкою перетину» багатьох метаболічних шляхів обміну білків і вуглеводів. Мітохондріальна форма МДГ функціонує як компонент циклу Кребса, оборотно каталізуючи дегідрування L-малату до оксалооцту при одночасному утворенні НАДН з НАД<sup>+</sup>. Одним із механізмів транспорту протонів із саркоплазми, де вони накопичуються за умов навантаження, до мітохондрій, де вони залучаються до тканинного дихання з вивільненням значної кількості енергії є функціонування НАД-залежної малатдегідрогенази, яка посідає особливе місце в біоенергетиці м'язів. Мета роботи - дослідити стан ензиматичних систем, які забезпечують човникову функцію транспорту відновлених еквівалентів у м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від інтактних тварин. Доведено зростання активності НАД-залежної МДГ у цитоплазмі серця інтактних щурят, ніж у цитоплазмі м'язів. Продемонстровано переважну активність прямої МДГ у мітохондріях міокарда нащадків, народжених від інтактних тварин при порівнянні з відповідним показником у мітохондріях статевозрілих тварин. У крові інтактних 1-місячних щурят активність прямої та зворотної малатдегідрогеназної реакції дещо вища порівняно з аналогічними показниками крові інтактних тварин. Аналіз отриманих даних, за думкою авторів, свідчить на користь та доцільність застосування при комплексному фармакологічному лікуванні пострадіаційних дисфункцій препаратів, які здатні нормалізувати внутрішньоклітинний гомеостаз, усунути ацидотичні зміни, ініційовані радіаційним впливом, та яким притаманні захисні властивості стосовно м'язової системи.

**Ключові слова:** м'язи, мітохондрії, оксалооцет, НАД- і НАДФ-залежні малатдегідрогенази, іонізуюче опромінення, патофізіологічні механізми

## Вступ

Оксалооцет є «точкою перетину» багатьох метаболічних шляхів обміну білків і вуглеводів. Завдяки його центральній ролі в енергетичному обміні, оксалооцет був названий біоенергетичним лікарським препаратом, спеціально розробленим для підвищення рівня енергії клітин, має протективну, промітохондріальну дію [1]. Крім цього, варто відзначити ферментативні перетворення малату, що забезпечуються малатдегідрогеназами, у зв'язку з ключовим положенням даного метаболіту в циклі трикарбонових кислот, малатоксалооцтовому циклі, а також його важливою роллю в біохімічній адаптації організму до гіпоксії, дії ІВ та підтримці життєдіяльності організму.

Мітохондріальна форма МДГ функціонує як компонент циклу Кребса, оборотно каталізуючи дегідрування L-малату до оксалооцту при одночасному утворенні НАДН з НАД<sup>+</sup>. Інші форми малатдегідрогенази беруть участь у глюконеогенезі, підтримці окиснювально-відновного гомеостазу та інших метаболічних шляхах [2].

Здатність малату дифундувати в мітохондрії, передаючи відновлювальні еквіваленти в електрон-транспортний ланцюг і підвищувати коефіцієнт дихального контролю мітохондрій серця, а також високий вміст малатдегідрогенази порівняно з іншими дегідрогеназами субстратів циклу Кребса підкреслюють її важливе місце у регуляції редокс-потенціалу кардіоміоцитів поряд зі здатністю малату відігравати істотну роль у первинній реакції на стресові впливи через можливість його швидкої утилізації [3-4].

Оскільки одним із механізмів транспорту протонів із саркоплазми, де вони накопичуються за умов навантаження, до мітохондрій, де вони залучаються до тканинного дихання з вивільненням значної кількості енергії є функціонування НАД-залежної малатдегідрогенази [5], яка посідає особливе місце в біоенергетиці м'язів, цікавим стало дослідити відмінності в активності цього ферменту в міокарді та скелетному м'язі нащадків, народжених від інтактних тварин, вивчити також зв'язок між НАД-залежною і НАДФ-залежною малатдегідрогеназами у м'язах, що допоможе поглибити відомості про механізми

впливу іонізуючої радіації на м'язову систему нащадків, народжених від опромінених у різних дозах тварин.

**Мета роботи** – дослідити стан ензиматичних систем, які забезпечують човникову функцію транспорту відновлених еквівалентів у м'язовій тканині 1-місячних щурят, народжених від інтактних тварин.

### **Матеріал і методи**

Дослідження проведені на 1-місячних щурятах,

Дослідження були проведені на інтактних статевозрілих щурах масою 180-220 г лінії Вістар 1-місячних білих щурятах, народжених інтактними тваринами, масою 30-32 г, 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 та умовами, затвердженими Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №32Д від 17.03.2016 р.).

Тварини були розподілені на групи таким чином:

1. Інтактні статевозрілі тварини.
2. 1-місячні щурята, отримані від інтактних тварин.

У кожній групі було 7-10 тварин.

Тварин виводили із досліду через евтаназію під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом. Після розтину тварин збирали кров, видаляли серце і передню групу м'язів стегна. Кров для отримання сироватки центрифугували її при 3000 г протягом 10 хвилин. Видалені серцевий і скелетні м'язи промивали охолодженим 0,9% фізіологічним розчином NaCl, подрібнювали і гомогенізували у 9-кратному об'ємі 0,32 моль сахарози на 0,05 моль трис-буфері, рН 7,36 в гомогенізаторі з тефлоновими поверхнями і піддавали диференційному центрифугуванню у рефрижераторній центрифугі PC-6. Осаджували ядра при 1000g протягом 10 хв., потім мітохондрії при 12000g протягом 20 хв, ресуспендували у гомогенізаторі у середовищі виділення, що містив 0,1% розчин тритона X-100 з розрахунку 1 мл 0,1% розчину тритона на 500мг тканини і залишали у льоду на 30-35 хв.

Оскільки МДГ каталізує взаємоперетворення малату в оксалооцет, то вивчалася активність як у напрямку малат-оксалооцет (пряма реакція), так і оксалооцет-малат (зворотна реакція).

Принцип визначення активності прямої реакції [6] полягає у окисненні малату до оксалооцту у присутності НАД, активність ферменту оцінювали за швидкістю відновлення НАД, яка реєструється спектрофотометрично за зростанням оптичної щільності при 340 нм.

Активність МДГ визначали в мітохондріальному супернатанті, мітохондріях міокарда та скелетних м'язах і виражали у міокарді та цитоплазмі скелетного м'яза у мкмоль утвореного НАДН на мг білка у пробі за 1 хв інкубації, у мітохондріях скелетного м'яза – у нмоль утвореного НАДН на мг білка за 1 хв інкубації.

Принцип визначення активності зворотної реакції [7] полягає у відновленні оксалооцту до малату в присутності НАДН, активність ферменту виражали у мкмоль втраченого НАДН на мг білка у пробі за 1 хв інкубації.

НАДФ-залежна МДГ каталізує взаємоперетворення малату в піруват, тому вивчалася активність ферменту як у напрямку малат-піруват (пряма реакція), так і піруват-малат (зворотна реакція).

Принцип виявлення активності прямої реакції [8] полягає в окисному декарбоксилюванні малату в піруват у присутності НАДФ. Активність ферменту оцінювали за швидкістю відновлення НАДФ спектрофотометрично за зростанням оптичної щільності при 340 нм і виражали у нмоль утвореного НАДФН на мг білка за 1 хв інкубації.

Принцип виявлення активності зворотної реакції полягає у карбоксилюванні пірувату в малат у присутності НАДФН і  $\text{HCO}_3^-$ . Активність ферменту оцінювали за швидкістю окиснення НАДФ, яка реєструвалась спектрофотометрично за втратою оптичної щільності

при 340 нм і виражали у нмоль окисненого НАДФ на мг білка у пробі за 1 хв інкубації.

Вміст малату та оксалооцту визначали за методом [6] і виражали у мкмоль на 1 г тканини (для малату) та у нмоль на 1 г тканини (для оксалооцту).

Вміст аденозинтрифосфату (АТФ) визначали за методом [9]. Вміст аденозиндифосфату (АДФ) і аденозинмонофосфату (АМФ) у тканинах визначали в одній пробі за допомогою сполучених реакцій [9]. Всі показники енергетичного обміну виражали у мкмоль на 1 г досліджуваної тканини.

Отримані дані піддавалися статистичній обробці способом оцінки середньої за допомогою «таблиць Т» з використанням критерію  $\chi^2$  та комп'ютерних програм [10]. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0,05$ .

## Результати

Під час проведення експерименту було встановлено, що активність ферменту НАД-залежної МДГ, яка виявлена за утворенням оксалооцту (пряма реакція) в цитоплазмі міокарду та в скелетному м'язі інтактних щурят нижча від такої у статевозрілих тварин, особливо це характерно для скелетного м'язу, а також спостерігається значно більша активність ферменту у цитоплазмі міокарда порівняно зі скелетним м'язом нащадків, народжених від інтактних тварин, причому велике значення мають і компартменти клітини, у яких визначається активність (табл. 1).

Таблиця 1.

### Активність НАД- і НАДФ-залежних малатдегідрогеназ та вміст метаболітів реакції у тканинах нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин (n=10)

Досліджувані речовини	Активність ферментів і метаболітів (M±m)				
	Міокард		Скелетний м'яз		Кров
	Цитоплазма	Мітохондрії	Цитоплазма	Мітохондрії	
НАД-МДГ (пряма реакція)	0,582±0,052	0,286±0,023*	0,214±0,014*#	47,37±3,24#	1,932±0,164
НАД-МДГ (зворотна реакція)	2,461±0,021*	0,216±0,032	1,065±0,026* #	54,18±3,61*#	4,372±0,362
Пряма/зворотна реакція	0,236	1,324	0,201	0,874	0,442
НАДФ-МДГ (пряма реакція)	14,36±0,84		7,364±0,586#		
НАДФ-МДГ (зворотна реакція)	21,14±1,08		9,38±0,26* #		
Малат	0,336±0,029		0,118±0,011* #		0,107±0,011*
Оксалооцет	47,43±3,17		39,18±2,84		15,72±1,32

Примітки:

1. Активність НАД-МДГ у міокарді та цитоплазмі скелетного м'язу виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації;

2. Активність НАД-МДГ у мітохондріях скелетного м'язу, сироватці крові, а також НАДФ-МДГ у тканинах виражена у нмоль/мг білка за 1 хв інкубації;

3. Вміст малату виражено у нмоль/г, оксалооцту – у нмоль/г тканини;

4. \* –  $p < 0,05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками у інтактних тварин;

5. # –  $p < 0,05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в міокарді.

Так, у цитоплазмі серця інтактних щурят активність НАД-залежної МДГ у 2,7 раза вища, ніж у цитоплазмі м'язів, але дещо нижча від такої у інтактних статевозрілих тварин, а

в мітохондріях міокарда вона у 6 разів перевищує функцію ферменту в мітохондріях м'язів інтактних щурят.

Звертає на себе увагу і той факт, що активність прямої малатдегідрогеназної реакції у мітохондріях міокарда нащадків, народжених від інтактних тварин, у 2 рази перевищує цей показник у мітохондріях статевозрілих тварин на фоні незначного збільшення активності мітохондріальної фракції цього ферменту в скелетному м'язі інтактних щурят порівняно з їхніми батьками (табл. 2).

Таблиця 2.

**Активність НАД- і НАДФ-залежних малатдегідрогеназ та вміст метаболітів реакції у тканинах інтактних тварин (n=10)**

Ферменти і метаболіти	Міокард		Скелетний м'яз		Кров
	Цитоплазма	Мітохондрії	Цитоплазма	Мітохондрії	
НАД-МДГ (пряма реакція)	0,603± 0,014	0,141± 0,009	0,248± 0,008*	43,72± 2,60*	1,874±0,177
НАД-МДГ (зворотня реакція)	2,146± 0,125	0,210± 0,013	1,752± 0,095*	65,88± 2,80*	3,777±0,286
НАДФ-МДГ (пряма реакція)	13,43± 0,62		7,299± 0,555*		
НАДФ-МДГ (зворотня реакція)	21,41± 1,19		11,94± 0,57*		
Малат	0,405±0,023		0,318±0,028*		0,144±0,008
Оксалооцет	43,90±1,96		31,94±1,73*		15,54±1,12

Примітка: \* -  $p < 0.05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідним показником у міокарді

Необхідно відмітити, що активність МДГ у серці та скелетних м'язах нащадків, народжених від інтактних тварин, значно вища в цитоплазмі, ніж у мітохондріях, причому більше виражено це в скелетних м'язах. Якщо відношення активності цитоплазматичної форми ферменту до мітохондріальної у міокарді становить 2, то в скелетних м'язах – 4,5.

Вивчення НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції в напрямку оксалооцет – малат (зворотна реакція) показало, що загальна закономірність співвідношення між активністю ферменту в серці й скелетних м'язах, а також між окремими компартментами клітини у нащадків, народжених від інтактних тварин, виявлена для прямої малатдегідрогеназної реакції, зберігається й для зворотної реакції.

Це, насамперед, більш висока активність ферменту в міокарді в порівнянні зі скелетними м'язами. Якщо в цитоплазмі серця активність МДГ в 2,3 рази вища, ніж у цитоплазмі скелетних м'язів (для прямої реакції відношення становило 2,7), то в мітохондріях міокарда активність ферменту майже в 4 рази вище такої у відповідному компартменті скелетної мускулатури й дещо відрізняється від подібного співвідношення для прямої реакції (відношення дорівнювало 6).

Про це ж свідчить і відношення прямої малатдегідрогеназної реакції до зворотної в цитоплазмі тканин. У міокарді дане співвідношення майже у 1,2 рази вище, ніж у скелетному м'язі, а у мітохондріях – у 1,5 рази. Активність малатдегідрогеназної реакції нащадків, народжених від інтактних тварин, в напрямку оксалооцет – малат вища в цитоплазмі серця й скелетних м'язах, ніж у мітохондріях цих тканин.

Порівнюючи активність зворотної малатдегідрогеназної реакції інтактних щурят з їхніми батьками, слід зазначити, що на фоні зростання активності її в цитоплазмі й мітохондріях серцевого м'язу, спостерігається вірогідне її зменшення у цитоплазмі й мітохондріях скелетного м'язу, де активність цього ферменту більш ніж в 1,6 рази в цитоплазмі та більш ніж в 1,2 рази перевищує цей показник у статевозрілих тварин порівняно з їхніми нащадками.

У крові активність прямої та зворотної малатдегідрогеназної реакції дещо вища порівняно з аналогічними показниками крові інтактних тварин.

Концентрація малату і оксалооцту в тканинах нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин, також різна. У міокарді вміст малату вірогідно перевищує концентрацію його в скелетних м'язах, так само як і оксалооцту, однак, якщо в серці міститься малату приблизно в 2,85 рази більше, ніж у м'язах, то оксалооцту лише в 1,2 рази, внаслідок чого відношення малат/оксалооцет у міокарді становить 7,084, а в скелетних м'язах 3,012.

Дуже цікавим є порівняння вмісту даних метаболітів з інтактними статевозрілими тваринами, де вміст малату в міокарді дещо нижчий порівняно з аналогічним показником в міокарді статевозрілих тварин, а ось в скелетному м'язі вміст малату майже в 2,7 рази менший порівняно з їхніми батьками. На фоні цього спостерігається збільшення вмісту оксалооцту в усіх видах м'язів нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин порівняно з їхніми батьками. Таким чином співвідношення малат/оксалооцет у 1,3 рази в серцевому та в 3,3 рази менше у скелетному м'язі інтактних щурят порівняно з їхніми батьками. Усі ці зміни знаходять своє відображення і у змінах концентрації даних метаболітів у крові нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин, де на фоні незначного збільшення вмісту оксалооцту спостерігається зменшення вмісту малату майже в 1,35 рази порівняно з інтактними статевозрілими тваринами.

Важливе значення має вивчення активності НАДФ-залежної декарбоксилювальної малатдегідрогенази (НАДФ-МДГ) у м'язовій тканині нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин, що виконує сполучну роль між гліколізом, глюконеогенезом і циклом трикарбонових кислот, у забезпеченні їх метаболітами (див. табл. 6.9).

Активність ферменту як з перетворення малату в піруват (пряма реакція), так і пірувату в малат (зворотна реакція) більш виражена в міокарді і майже в 2 рази (пряма реакція) та в 2,2 рази (зворотна реакція) перевищує активність у скелетних м'язах, що ще раз свідчить про більшу інтенсивність окисних процесів у серцевому м'язі.

Порівнюючи активність НАДФ-залежної декарбоксилювальної малатдегідрогенази у м'язовій тканині нащадків, народжених від інтактних тварин, з показниками їхніх батьків, слід зазначити, що активність даного ферменту з перетворення малату в піруват (пряма реакція) дещо вища, а ось активність зворотної НАДФ-залежної декарбоксилювальної малатдегідрогеназної реакції знижена, особливо це характерно для скелетних м'язів щурят, де її активність у 1,3 рази менша порівняно з показником скелетного м'язу статевозрілих інтактних тварин.

Вміст АТФ, АДФ і АМФ у м'язовій тканині інтактних 1-місячних щурят характеризуються тим, що концентрація АТФ дещо менша порівняно з дорослими тваринами (табл. 3).

Таблиця 3.

**Вміст АТФ, АДФ, АМФ у тканинах статевозрілих тварин та їхніх нащадків  
(мкмоль/г; n=8)**

Група тварин	Досліджувані тканини	Досліджувані речовини (M±m)		
		АТФ	АДФ	АМФ
Інтактні тварини	Скелетний м'яз	3,200± 0,260	0,425± 0,050	0,276± 0,030
	Серцевий м'яз	5,290± 0,480	0,271± 0,030	0,151± 0,015
Народжені від інтактних тварин	Скелетний м'яз	2,860± 0,240	0,392± 0,035	0,223± 0,020
	Серцевий м'яз	4,930± 0,370	0,238± 0,020	0,102± 0,009*

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних тварин.

Концентрація АДФ і АМФ також менша від цих показників у статевозрілих тварин. Високий вміст АТФ та дещо низький рівень АДФ і АМФ у серцевому м'язі у порівнянні з скелетним, насамперед, пов'язаний зі значним вмістом мітохондрій, у яких інтенсивно

функціонують процеси тканинного дихання, що забезпечують цей м'яз більш високим вмістом АТФ на відміну від скелетного м'яза, де пул АТФ поповнюється головним чином гліколітичним шляхом [11].

Таким чином, у нащадків, народжених від інтактних тварин, на відміну від скелетного м'яза, активність циклу трикарбонних кислот, зокрема НАД-залежної МДГ, у міокарді досить значна як у цитоплазмі, так і у мітохондріях тканини, а також активність НАДФ-залежної малатдегідрогенази, що виконує зв'язувальну роль між гліколізом і циклом трикарбонних кислот у забезпеченні їх метаболітами. Як наслідок цього, міокард характеризується і більшим пулом аденілових нуклеотидів за рахунок АТФ.

Порівнюючи функціонування човникових механізмів транспорту відновлених еквівалентів у мітохондріях м'язів нащадків інтактних тварин із їхніми батьками, потрібно звернути увагу на той факт, що, незважаючи на високу активність прямої малатдегідрогеназної реакції у мітохондріях нащадків, народжених від інтактних тварин, незначне зростання активності зворотної малатдегідрогеназної реакції в міокарді інтактних щурят, спостерігається зменшення активності НАД-залежної малатдегідрогеназної реакції в напрямку оксалоацет – малат у скелетному м'язі; зворотної НАДФ-залежної декарбокислювальної малатдегідрогеназної реакції у цих тканинах, і особливо це характерно для скелетного м'яза. Це позначається на вмісті метаболітів, де на фоні дещо зниженої концентрації малату в міокарді, спостерігається майже в 2,7 раза зменшення його в скелетному м'язі, і як наслідок, збільшується вміст оксалоацету в усіх видах м'язів нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин.

Аналізуючи отримані результати, можна дійти висновку, що функціонально енергетичний обмін та човникова функція транспорту відновлених еквівалентів у м'язовій тканині 1-місячних інтактних щурят значно слабші, ніж у статевозрілих тварин, а вища концентрація ферментів у крові, можливо, пов'язана з посиленням проникності цитоплазматичних мембран тканин у порівнянні зі статевозрілими тваринами, крім цього, дещо більший вміст оксалоацету в крові свідчить про неспроможність тканин як фіксувати цей метаболіт, так і використовувати його в енергетичних цілях.

## **Висновки**

1. У цитоплазмі серця інтактних щурят активність НАД-залежної МДГ у 2,7 раза вища, ніж у цитоплазмі м'язів, але дещо нижча від такої у інтактних статевозрілих тварин, а в мітохондріях міокарда вона у 6 разів перевищує функцію ферменту в мітохондріях м'язів інтактних щурят.

2. Активність прямої МДГ у мітохондріях міокарда нащадків, народжених від інтактних тварин, у 2 рази перевищує цей показник у мітохондріях статевозрілих тварин на фоні незначного збільшення активності мітохондріальної фракції цього ферменту в скелетному м'язі інтактних щурят порівняно з їхніми батьками.

3. Активність МДГ у серці та скелетних м'язах нащадків, народжених від інтактних тварин, значно вища в цитоплазмі, ніж у мітохондріях, причому більше виражено це в скелетних м'язах. Якщо відношення активності цитоплазматичної форми ферменту до мітохондріальної у міокарді становить 2, то в скелетних м'язах – 4,5.

4. На фоні зростання активності зворотної МДГ в цитоплазмі й мітохондріях серцевого м'язу інтактних 1-місячних щурят спостерігається вірогідне її зменшення у цитоплазмі й мітохондріях скелетного м'язу, де активність цього ферменту більш ніж в 1,6 раза в цитоплазмі та більш ніж в 1,2 раза перевищує цей показник у статевозрілих тварин порівняно з їхніми нащадками.

5. У крові інтактних 1-місячних щурят активність прямої та зворотної малатдегідрогеназної реакції дещо вища порівняно з аналогічними показниками крові інтактних тварин.

6. Вміст малату в міокарді інтактних 1-місячних щурят дещо нижчий порівняно з аналогічним показником в міокарді статевозрілих тварин, а ось в скелетному м'язі вміст малату майже в 2,7 раза менший порівняно з їхніми батьками. На фоні цього спостерігається збільшення вмісту оксалоацету в усіх видах м'язів нащадків, народжених від інтактних статевозрілих тварин порівняно з їхніми батьками.

7. Активність НАДФ-МДГ у інтактних 1-місячних щурят як з перетворення малату в піруват (пряма реакція), так і пірувату в малат (зворотна реакція) більш виражена в міокарді і майже в 2 рази (пряма реакція) та в 2,2 рази (зворотна реакція) перевищує активність у скелетних м'язах, що ще раз свідчить про більшу інтенсивність окисних процесів у серцевому м'язі.

#### **Література/References:**

1. Kolotyeva NA, Gilmiyarova FN, Averchuk AS, Baranich TI, Rozanova NA, Kukla MV, et al. Novel approaches to the establishment of local microenvironment from resorbable biomaterials in the brain in vitro models. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 28;24(19):14709.

2. Huang J, Niazi AK, Young D, Rosado LA, Vertommen D, Bodra N, et al. Self-protection of cytosolic malate dehydrogenase against oxidative stress in Arabidopsis. *J Exp Bot.* 2018 Jun 19;69(14):3491-3505.

3. William Marshall, Marta Lapsley, Andrew Day, Kate Shipman. *Clinical Chemistry.* Elsevier, 2020. 432 p.

4. Гонський ЯІ, Максимчук ТП. Біохімія людини: підручник. Гонський ЯІ, редактор. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. 736 с.

5. *Medical Biochemistry/* Baynes J., Dominiczak M.. Saunders, Elsevier, 2018 712 p.

6. Stepanov G. F. Pathophysiological mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants of irradiated animals to altering influence of ionizing radiation. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023;48(1):225-242.

7. Lapovets L.E., Lebed G.B., Yastremska O.O. *Clinical laboratory diagnostics.* Kyiv: "Medicine". 2019. 472 [In Ukrainian]

8. Gietl C. Malate dehydrogenase isoenzymes: cellular locations and role in the flow of metabolites between the cytoplasm and cell organelles. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1100(3):217-34.

9. Kodali S.T., Kauffman P., Kotha S.R., Yenigalla A., Veeraraghavan R., Pannu S.R. et al. *Oxidative Lipidomics: Analysis of Oxidized Lipids and Lipid Peroxidation in Biological Systems with Relevance to Health and Disease / Measuring Oxidants and Oxidative Stress in Biological Systems.* Cham : Springer. 2020. Chapter 5. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-47318-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-47318-1_5).

10. Чекотовський Е. В. Статистичні методи на основі Microsoft Excel 2016: навч. посіб. Київ : Знання, 2018. 408 с. [ *Chekotovskiy E. V. Statistical methods based on Microsoft Excel 2016: training. manual Kyiv: Znannia, 2018. 408 p.* ]

11. Ferrier D. *Lippincott illustrated reviews: biochemistry.* 7th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. 560 p.

#### **Внесок авторів/Authors' contribution:**

Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи.

#### **Фінансування /Funding:**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

#### **Заява про доступність даних / Data Availability Statement:**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

#### **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest:**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 04.09.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

С. О. Щепанський, І. В. Лушнікова, І. О. Осадченко, Г. Г. Скибо

## ЗМІНИ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ У ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ ТА ОЦІНКА СТРУКТУРНИХ ЗМІН У ГІПОКАМПІ

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна.

### Authors' Information

Щепанський С. О. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-3927-9112>

Лушнікова І. В. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6428-8646>

Скибо Г. Г. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2187-6178>

**Summary.** Shepanskiy S. O., Lushnikova I. V., Osadchenko I. O., Skibo G. G. **CHANGES IN BEHAVIORAL REACTIONS IN RATS IN MODELING POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER AND ASSESSMENT OF STRUCTURAL CHANGES IN THE HIPPOCAMPUS.** - *O. O. Bogomolets Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: [serhiisme@biph.kiev.ua](mailto:serhiisme@biph.kiev.ua).* Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a serious problem that affects the physical and mental health of people around the world, including in Ukraine, where its prevalence is increasing as a result of the war. The mechanisms of PTSD, its course, functional disorders, and structural changes in the body are currently insufficiently understood, so this research area is relevant. The creation of an experimental model of PTSD in rats using the method of single prolonged stress (SPS), the study of behavioral reactions in an elevated cross-shaped maze showed that rats exposed to SPS showed an increased level of anxiety compared to the control group. Histology analysis of the hippocampal sections revealed significant structural changes in its various areas. Thus, SPS induces substantial changes in the behavior and structure of the hippocampus in rats, which confirms the effectiveness of this model for further studying the mechanisms of PTSD development and the search for therapeutic approaches to correcting the relevant pathological conditions.

**Key words:** Post-traumatic stress disorder, structural changes in the body, method of single prolonged stress, behavioral reaction.

**Реферат.** Щепанський С. О., Лушнікова І. В., Осадченко І. О., Скибо Г. Г. **ЗМІНИ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ У ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ ТА ОЦІНКА СТРУКТУРНИХ ЗМІН У ГІПОКАМПІ.** Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) є серйозною проблемою, яка впливає на фізичне та психічне здоров'я людей у всьому світі, зокрема в Україні, де його поширення зростає внаслідок війни. Механізми виникнення ПТСР, його перебіг, функціональні порушення та структурні зміни в організмі на сьогоднішній час недостатньо досліджені, тому цей науковий напрямок є актуальним. Створення експериментальної моделі ПТСР на щурах за методом одноразового довготривалого стресу (ОДС), дослідження поведінкових реакцій в припіднятому хрестоподібному лабіринті показали, що щури, які зазнали ОДС, демонстрували підвищений рівень тривожності порівняно з контрольною групою. Гістологічний аналіз зрізів гіпокампа виявив значні структурні зміни в різних його зонах. Отже, ОДС викликає суттєві зміни в поведінці та структурі гіпокампа у щурів, що підтверджує ефективність цієї моделі для подальшого вивчення механізмів розвитку ПТСР та пошуку терапевтичних підходів до корекції відповідних патологічних станів.

**Ключові слова:** посттравматичний стресовий розлад, структурні зміни в організмі, метод одноразового тривалого стресу, поведінкова реакція.

## Вступ

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) може розвинутися у людини та тварини після травматичних подій. ПТСР характеризується чотирма основними кластерами симптомів: 1 – стійке, нав'язливе повторне переживання травми, 2 – уникнення пов'язаних із травмою подразників, 3 – негативні зміни в пізнанні та настрої та 4 – зміни в збудженні та реактивності [1]. Важливість проблеми ПТСР у світі та в Україні полягає в її все більшому поширенні та впливі на фізичне та психічне здоров'я людей, а також на суспільство в цілому. В умовах війни, конфліктів та стресів, що виникають в умовах природних катастроф, ризик розвитку ПТСР значно збільшується. Дослідження на тваринах в умовах моделювання стресових розладів, дозволяють глибше зрозуміти патологічні процеси, що відбуваються в мозку при ПТСР, та надають перспективи для розробки нових підходів до терапії, спрямованих на відновлення функціонування мозку та нормалізацію психічного стану.

**Мета роботи** – створення та характеристика експериментальної моделі ПТСР на щурах, на основі аналізу поведінкових реакцій щурів після стресових подій та визначення за цих умов структурних змін у гіпокампі.

## Матеріали та методи дослідження

**Тварини:** в досліджах використовували самців щурів Вістар масою 200-250 гр. Тварини утримувалися у приміщенні з контрольованою температурою (22-25°C) та з 12/12-годинним циклом світла темряви по 3 в кожній клітці. Їжу та воду надавали *ad libitum*. Зі щурами пасивно контактували протягом семи днів, щоб вони звикли до експериментаторів. Здійснювали моделювання ПТСР (див. нижче). Поведінкові тести виконувалися під час світлої фази циклу. Усі експерименти з тваринами проводилися відповідно до встановлених біоетичних стандартів. Після завершення поведінкових тестів (на 23 день з початку експерименту), під ефірним наркозом проводили транскардіальну перфузію тварин охолодженим фосфатним буферним розчином (PBS). Надалі, після декапітації за допомогою гільйотини, вилучали гіпокамп для подальших гістологічних досліджень.

**Експериментальні групи:** у дослідженні було використано дві групи по 3 тварини у кожній; перша група - контрольна, яка не проходила процедуру моделювання ПТСР; друга група – експериментальна, яка проходила процедуру моделювання ПТСР, модель одноразового довготривалого стресу (ОДС). Схематичне зображення етапів дослідження показано на Рис.1.

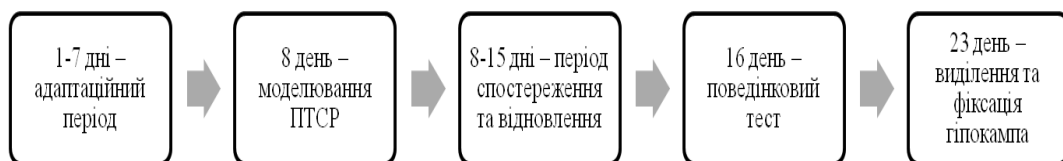


Рис. 1. Схематичне зображення етапів дослідження

**Моделювання ПТСР:** Одноразовий довготривалий стрес - це тваринна модель ПТСР, яка вперше була запропонована Liberzon *et al.* (1997, 1999) [2, 3]. Спочатку щурів тримали іммобілізованими протягом 2 годин у спеціальному прозорому пластмасовому футлярі. Відразу після цього їх поміщували в круглий басейн з водою (діаметром 60 см, 24°C), де протягом 20 хвилин вони були змушені плавати. Надалі тварини відпочивали (відновлювалися) протягом 15 хвилин. На останньому етапі щурів піддавали дії діетилового ефіру, до втрати ними свідомості, після чого залишали у спокійному стані протягом 7 днів.

**Поведінковий тест: припіднятий хрестоподібний лабіринт (ПХЛ).** ПХЛ був виготовлений з полімерного матеріалу, що складається з двох протилежних відкритих рукавів (50 см × 10 см), двох протилежних закритих рукавів (50 см × 10 см × 40 см) і

центральної області розміром 10 см × 10 см. Хрестоподібний-лабіринт встановили на металевій основі, висота якої складала 60 см над підлогою. Тварину поміщали в центральну зону мордочкою до відкритих рукавів. Підрахунок входу/лазання щура на відкритих/закритих рукавах та час проведений щурами на кожному з рукавів. Процес реєстрували протягом 5-хвилинної тестової сесії за допомогою відеокамери. Вхід визначався як розміщення чотирьох лап на відкритому рукаві. Оцінювали чотири параметри поведінки в хрестоподібному лабіринті: (1) час, проведений у відкритих рукавах; (2) час, проведений у закритих рукавах; (3) кількість входів у відкриті рукави; (4) кількість входів у закриті рукави. [4].

**Гістологічне дослідження:** Тканину гіпокампа фіксували у 4% формальдегіді протягом 24 години, промивали PBS та зберігали у розчині 30% сахарози на фосфатному буфері до подальшої обробки. Для зневоднення матеріалу використовували етиловий спирт висхідної міцності. Заливку тканини у парафін проводили по стандартній процедурі. Парафінові блоки закріплювалися на мікротомі та отримували зрізи товщиною 5 мікрон. Зрізи розташовували на предметному склі, яке було змащене сумішшю білка з гліцерином. Надалі проводилося фарбування зрізів гематоксиліном та еозином за стандартною методикою, після чого вони фіксувалися покривним скельцем. Гістологічні препарати аналізували за допомогою світлового мікроскопа. Проводили підрахунок клітин у таких зонах гіпокампа: CA1, CA3, зубчастій фасції, радіальній зоні (Рис.2, А). Оцінювали щільність нормальних та конденсованих клітин у згаданих зонах.

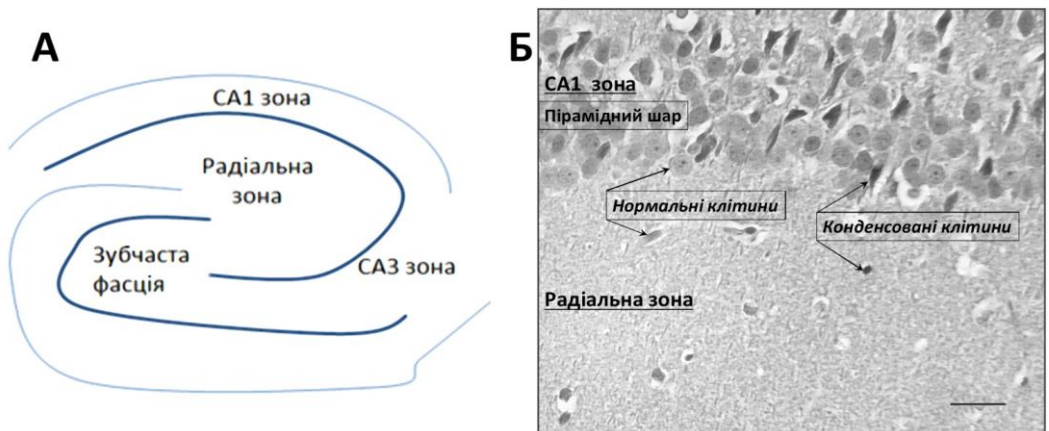


Рис. 2. Схематичне розташування зон гіпокампа (А) та мікрофотографія CA1 і радіальної зон (Б). На фото відмічено приклади нормальних та конденсованих клітин. Масштаб – 100 мкм

### Результати та їх обговорення

Однією з головних цілей цього дослідження було підтвердити ефективність дії моделі ПТСР на щурах. Щоб досягти цієї мети, ми оцінили результати поведінкових тестів, а також наявність морфологічних змін у структурі гіпокампа.

В даному дослідженні оцінювали поведінкові реакції щурів в умовах припіднятого хрестоподібного лабіринту (ПХЛ). При проведенні тесту ПХЛ ми визначали рівень тривожності у контрольній групі щурів та групі щурів, які піддавалися ОДС. Аналізували кількість входів та час перебування щурів у відкритих та закритих рукавах лабіринту. Показано, що кількість входів у закриті рукави відрізняється незначно у контрольній і експериментальній групах, тоді як виявлено достовірну різницю у кількості входів щурів у відкриті рукави (Рис. 3А). Щури дослідної групи набагато рідше входили у відкриті рукави в порівнянні з контрольною групою. Крім того, виявлено, що щури контрольної групи перебували на відкритих рукавах лабіринту значно більше часу, ніж щури після стресу, які переважну кількість часу перебували у закритих рукавах лабіринту (Рис. 3Б). Дані результати свідчать про те, що у дослідних щурів рівень тривожності значно підвищений,

підтверджуючи ефективність використаної моделі.

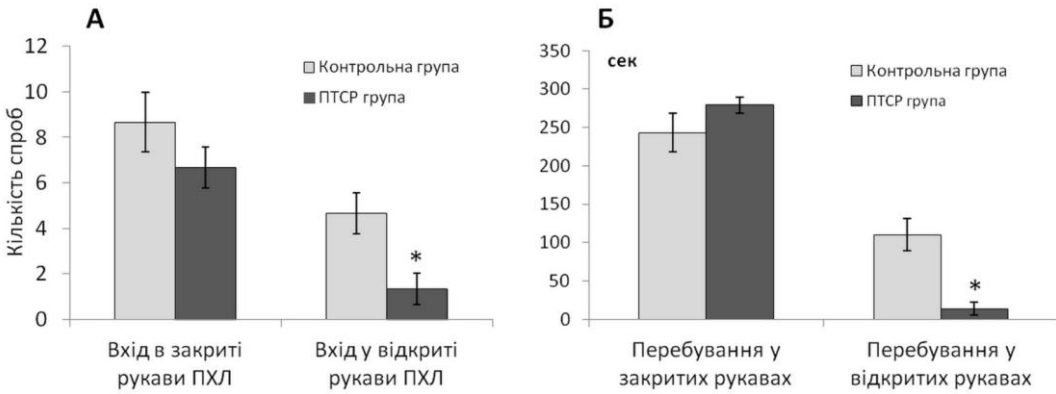


Рис. 3. Результати оцінки кількості спроб входу (А) та часу перебування (Б) шурів у відкритих та закритих рукавах припіднятого хрестоподібного лабіринту за нормальних умов та після одноразового тривалого стресу

В літературі немає даних про морфологічні зміни в мозку при ПТСР, тому ми провели гістологічне дослідження структурних особливостей гіпокампа, функції якого можуть бути асоційовані з порушеннями навчання, пам'яті та певними емоційними розладами.

У цій роботі ми аналізували стан клітин у різних зона гіпокампа, зокрема оцінювали щільність нормальних і конденсованих (пошкоджених) пірамідних нейронів СА1 і СА3 зони, гранулярних нейронів зубчастої фасції та гліальних клітин радіальної зони (Рис. 2А,Б).

Результати, приведені на рис.4 вказують, що в порівнянні з контрольними тваринами, у шурів після ОДС спостерігалось суттєве зменшення щільності нормальних пірамідних нейронів СА1 зони, збільшення щільності конденсованих нейронів у СА3 зоні та збільшення конденсованих гліальних клітин у радіальному шарі гіпокампа у порівнянні з контрольними тваринами (Рис. 4).

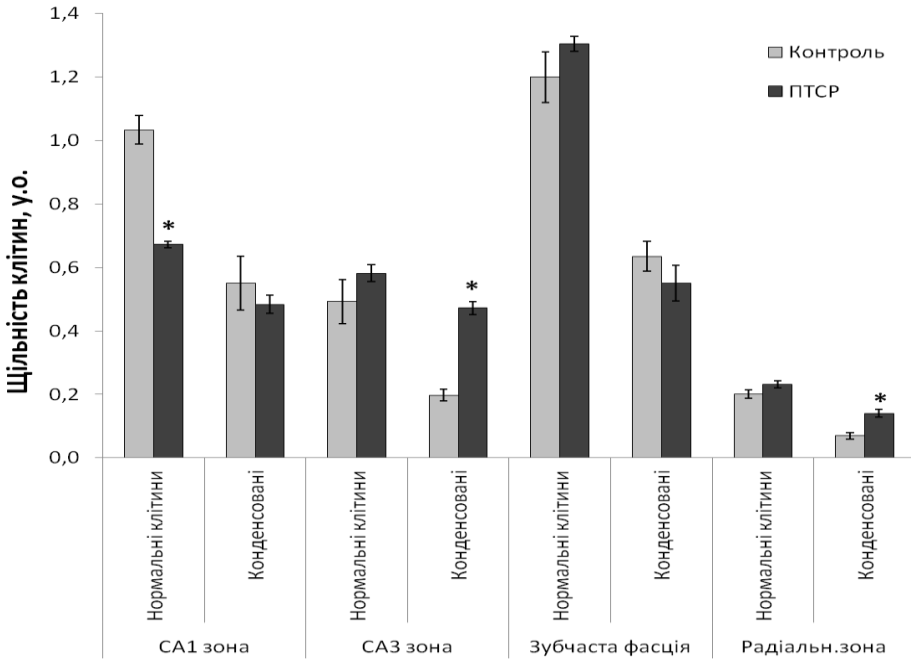


Рис. 4. Кількісна оцінка стану гіпокампальних клітин за нормальних умов та після одноразового довготривалого стресу

## **Висновки**

Показано, що одноразовий довготривалий стрес викликає значні зміни як у поведінці тварин, так і в структурі гіпокампа, що підтверджує ефективність даного підходу для моделювання посттравматичного стресового розладу на щурах.

Поведінкові тести, показали, що щури, які були піддані ОДС, демонструють підвищений рівень тривожності порівняно з контрольною групою.

Гістологічне дослідження зрізів гіпокампа підтвердило наявність суттєвих деструктивних змін в цій структурі внаслідок моделювання ПТСР за допомогою ОДС.

Отже, отримані результати свідчать, що модель ОДС індукує у тварин поведінкові прояви, характерні для ПТСР, які супроводжуються структурними змінами у мозку, а дана модель може бути використана для подальших досліджень механізмів розвитку мозкових порушення при ПТСР та пошуку терапевтичних підходів до корекції відповідних патологічних станів.

## **Література/References:**

1. Американська психіатрична асоціація. (2013). *Діагностичний і статистичний посібник з психічних розладів: DSM-5* (5-те вид.). Арлінгтон, Вірджинія : Американська психіатрична асоціація [ *American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 (5th ed.). Arlington, VA : American Psychiatric Association.* [Google Scholar]
2. Liberzon I, Krstov M, Young EA. Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 443–453. [Crossref] [PubMed] [Google Scholar]
- 3 Liberzon, I. et al (1999). Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: Relevance to post-traumatic stress disorder. *Journal of Neuroendocrinology*, 11(1), 11–17. [PubMed] [Web of Science®] [Google Scholar]
4. Zarrindast MR, Taheri S, Rezayof A. Ефекти гістамінергічних агентів у прилеглому ядрі щурів у підвищеному тесті плюс-лабіринт тривоги. *Iran J Психіатрія*. 2010 рік; 5 :11–17. [ Безкоштовна стаття PMC ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]

## **Внесок авторів/Authors' contribution:**

Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи.

## **Фінансування /Funding:**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

## **Заява про доступність даних / Data Availability Statement:**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

## **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest:**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 05.09.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ  
«ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ»**

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам:

1. Стаття надсилається до редакції в одному примірники, що підписаний усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу. Відомості про авторів додаються на окремому аркуші.

2. Основні рубрики (розділи) журналу: „Організація медико-профілактичної служби”, „Гігієна, санітарія та професійні хвороби”, „Клінічна практика та профілактична медицина”, „Медичні та екологічні проблеми приморських регіонів”, „Нові медичні технології”, „Експериментально-теоретичні питання біології та медицини”, «Історія медицини», „Лекції”, „Огляди літератури”, „Інформація, хроніка, ювілеї.” Мова журналу - українська, російська, англійська.

3. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (-ів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) ORCID (спів-) авторів;
- е) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- ж) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- з) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- й) формулювання цілей статті або постановка завдання (обов'язково!);
- к) виклад основного матеріалу дослідження з повним аналізом отриманих наукових результатів;
- л) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- м) література;
- н) три резюме-російською, українською та англійською мовами обсягом до 800 друкованих знаків за такою схемою: ініціали та прізвище автора (-ів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 сторінок, оглядів-10-12 сторінок. Загальний обсяг не містить перелік літератури, резюме, ключові слова, відомості про авторів. У відомостях про авторів обов'язково навести е-почту.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші, ширина полів лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого-1 см. Статті треба друкувати на комп'ютері, шрифт Times New Roman, кегль -14, півтора інтервалу. До матеріалів слід додати диск/дискету.

7. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках - більш ранні публікації. Як правило, оригінальні роботи містять не більше 10 джерел, огляди – не більше 25. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з порядком згадки. На кожную роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

8. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

ЗМІСТ	CONTENT
<p align="center"><b>МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ</b></p>	<p align="center"><b>EMERGENCY MEDICINE</b></p>
<p>Гур'єв С. О., Деркач Р. В.  <b>КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ЦИВІЛЬНИХ ПОСТРАЖДАЛИХ З ТРАВМАТИЧНИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ В РЕЗУЛЬТАТІ СУЧАСНИХ БОЙОВИХ ДІЙ</b> .....5</p>	<p>Guriev S. O., Derkach R. V.  <b>CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STRUCTURE OF CIVILIAN VICTIMS WITH TRAUMATIC INJURIES AS A RESULT OF MODERN COMBAT ACTIONS</b> .....5</p>
<p align="center"><b>COVID-19</b></p>	<p align="center"><b>COVID-19</b></p>
<p>Дінь Тхі Суан Ні, Носенко О. М.  <b>СЕКСУАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК АКТИВНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПОМІРНИЙ АБО ТЯЖКИЙ COVID-19, ЩО УСКЛАДНИВСЯ АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ</b>..... 12</p>	<p>Din Tkhi Suan Ni, Nosenko O. M.  <b>SEXUAL HEALTH OF WOMEN OF ACTIVE REPRODUCTIVE AGE WHO HAVE HAD MODERATE OR SEVERE COVID-19 COMPLICATED BY ABNORMAL UTERINE BLEEDING</b> .....12</p>
<p>Лісовий В. М., Панасовський М. Л. Семчишин Ю. Р.  <b>ВПЛИВ SARS-CoV-2 НА ФЕРТИЛЬНІСТЬ ЧОЛОВІКІВ</b> ..... 21</p>	<p>Lisovyi V., Panasovskiy M. Semchyshyn Y.  <b>IMPACT OF SARS-COV-2 ON MEN'S FERTILITY</b> ..... 21</p>
<p align="center"><b>ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ</b></p>	<p align="center"><b>ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE</b></p>
<p>Анчев А. С., Бірюков В. С.  <b>ЯКІСТЬ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ - ГЛОБАЛЬНА ВИМОГА</b> .....31</p>	<p>Anchev A. S., Biryukov V. S.  <b>QUALITY OF MEDICAL SERVICES IS A GLOBAL REQUIREMENT</b>.....31</p>
<p>Варфоломеев Є. А., Плетенецька А. О. Бондар С. С.  <b>ГЕНДЕРНІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВИПАДКІВ МЕХАНІЧНОЇ АСФІКСІЇ ЧЕРЕЗ ПОВІШЕННЯ</b> .....38</p>	<p>Varfolomeiev Y. A., Pletenetska A. O. Bondar S. S.  <b>GENDER AND AGE CHARACTERISTICS OF CASES OF MECHANICAL ASPHYXIA DUE TO HANGING</b> .....38</p>
<p align="center"><b>МЕДИЧНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ПРИМОРСЬКИХ РЕГІОНІВ</b></p>	<p align="center"><b>MEDICAL AND ECOLOGIC PROBLES OF SEACOAST REGIONS</b></p>
<p>Золотарьова Н. А., Карпенко Ю. І.  <b>ПОНЯТТЯ ГІПЕРМОБІЛЬНОСТІ СУГЛОБІВ ТА ГІПЕРМОБІЛЬНОГО СИНДРОМУ: МЕТОД СПРОЩЕНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПОШИРЕНІСТЬ У ПОПУЛЯЦІЇ</b> ..... 45</p>	<p>Zolotareva N. A., Karpenko Yu. I.  <b>THE CONCEPT OF JOINT HYPERMOBILITY AND HYPERMOBILITY SYNDROME: A METHOD OF SIMPLIFIED DIAGNOSTIC AND PREVALENCE IN THE POPULATION</b> ... 45</p>

- Бойко А. І., Щирін О. Л.  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ БІПОЛЯРНОЇ  
 ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЇ  
 РЕЗЕКЦІЇ/КОАГУЛЯЦІЇ ПРИ  
 ЛІКУВАННІ СКВАМОЗНОЇ  
 МЕТАПЛАЗІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ  
 СЕЧОВОГО МІХУРА .....52**
- Носенко О. М., Демидчик Р. Я.  
**ВИРАЖЕНІСТЬ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО  
 СТРЕСУ В ЖІНОК З ІМПЛАНТА-  
 ЦІЙНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ .....59**
- Авраменко А. О., Магденко Г. К.  
 Смоляков С. М., Дерменжі О. В.  
 Короленко Р. М.  
**МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ  
 РЕАКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ  
 ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАН-  
 НЯМ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ  
 ПОМПИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ  
 НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ.....69**
- Огоренко В. В., Лященко Ю. В.  
 Мамчур О. Й.  
**ВЗАЄМОВПЛИВ КЛІНІКО-ПСИХО-  
 ПАТОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ  
 ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З  
 ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИМИ  
 РОЗЛАДАМИ З ДИСОМНІЄЮ .....75**
- Железняков О. Ю., Лазуренко В. В.  
 Васильєва І. А., Дмитрієва С. А.  
 Пелих І. М.  
**КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК  
 РОЗРОДЖЕННЯ ВАГІТНОЇ З  
 ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ  
 ДІАБЕТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ .....82**
- Колов Г. Б.  
**КЛІНІКО-НОЗОЛОГІЧНА  
 ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ  
 УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ  
 ПЕРЕЛОМАХ ВЕРХНЬОЇ КІНЦІВКИ  
 .....89**
- Boyko A. I., Shchyrin O. L.  
**EFFICIENCY OF BIPOLAR  
 TRANSURETHRAL RESECTION/  
 COAGULATION IN THE TREATMENT  
 OF SQUAMOUS METAPLASIA OF THE  
 MUCOUS MEMBRANE OF THE  
 URINARY BLADDER .....52**
- Nosenko O. M., Demidchik R. Ya.  
**EXPRESSION OF OXIDATIVE STRESS  
 IN WOMEN WITH IMPLANTATION  
 FAILURE.....59**
- Avramenko A. A., Magdenko G. K.  
 Smolyakov S. N., Dermenzhi O. V.  
 Korolenko P. M.  
**MECHANISM OF FORMATION OF  
 REACTIVE PANCREATITIS AFTER  
 TREATMENT USING PROTON PUMP  
 INHIBITORS IN PATIENTS WITH  
 CHRONIC NEATROPHIC  
 GASTRITIS.....69**
- Ogorenko V., Liashchenko Y.  
 Mamchur O.  
**INTERACTION OF CLINICAL-  
 PSYCHOPATHOLOGICAL FEATURES  
 AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS  
 WITH ANXIETY-DEPRESSIVE  
 DISORDERS WITH DYSSOMNIA .....75**
- Zhelezniakov O., Lazurenko V.  
 Vasylyeva I., Dmitrieva S.  
 Pelykh I. A  
**CLINICAL CASE OF DELIVERY OF A  
 PREGNANT WOMAN WITH  
 GESTATIONAL DIABETES DUE TO  
 OBESITY .....82**
- Kolov G. B.  
**CLINICAL AND NOSOLOGICAL  
 CHARACTERISTICS OF INFECTIOUS  
 COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH  
 UPPER EXTREMITY FRACTURES  
 .....89**

**НОВІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ**

Волобуєв О. Є., Михайличенко Б. В.  
**ТРОПОНІН І В ПЕРИКАРДІАЛЬНІЙ  
 РІДИНІ ЯК БІОМАРКЕР АСФІК-  
 ТИЧНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ СМЕРТІ  
 ВІД МЕХАНІЧНОЇ АСФІКСІЇ** .....96

Валькевич Д. В., Бабієнко В. В.  
**ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА  
 ЕФЕКТИВНОСТІ СОНЯЧНОЇ  
 ДЕЗІНФЕКЦІЇ ПИТНОЇ ВОДИ**  
 .....101

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-  
 ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ  
 ТА МЕДИЦИНИ**

Гоженко А. І., Сірман В. М.  
 Тюленева О. А., Роговий Ю. Є.  
**ПАТОГІСТОЛОГІЧНА  
 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСТРОЇ  
 СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ У ЩУРІВ  
 З ВОДНИМ І СОЛЬОВИМ РЕЖИМОМ  
 ПИТТЯ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ КЛІТИН  
 ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ**.....107

Тірон О. І., Вастьянова Л. Р.  
 Левіна О. О., Ніц П. М.  
**МОРФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ  
 ПАРЕНХИМИ ЩИТОПОДІБНОЇ  
 ЗАЛОЗИ У СТАДІЇ ГОСТРОЇ  
 ОПІКОВОЇ ТОКСЕМІЇ ПРИ ОПІКУ  
 ШКІРИ** .....118

Вастьянов Р. С., Стоянов О. М.  
 Добровольський В. В., Плакіда О. Л.  
 Талалаєв К. О., Бабієнко В. В.  
 Гавриченко Д. Г.  
**ЗМІНИ РЕАКЦІЙ ТВАРИН В ТЕСТІ  
 ПОРСОЛТА В ДИНАМІЦІ  
 ВІДТВОРЕННЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ  
 ТРАВМИ ПРИ МОДУЛЯЦІЇ  
 АКТИВНОСТІ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ  
 НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ**...127

Чулак Ю. Л., Чулак О. Л.  
**КОРЕГУЮЧИЙ ВПЛИВ ОЛІЇ  
 АМАРАНТУ НА СТРУКТУРНІ  
 ПРОЯВИ ЗАГОСННЯ ОПІКОВОЇ  
 ТРАВМИ** .....135

**NEW MEDICAL TECHNOLOGIES**

Volobuyev O. Ye., Mykhailychenko B. V.  
**TROPONIN I IN PERICARDIAL FLUID  
 AS A BIOMARKER FOR ASPHYXIAL  
 PROCESS IN DEATH DUE TO  
 MECHANICAL ASPHYXIA** .....96

Valkevich D. V., Babienko V. V.  
**HYGIENIC ASSESSMENT OF THE  
 EFFICIENCY OF SOLAR  
 DISINFECTION OF DRINKING WATER**  
 .....101

**EXPERIMENTAL AND TEORETICAL  
 ASPECTS OF BIOLOGY AND  
 MEDICINE**

Gozhenko A. I., Sirman V. M.  
 Tyuleneva O. A., Rogovii Yu. E.  
**PATHOHISTOLOGICAL  
 CHARACTERISTICS ACUTE SULEMA  
 NEPHROPATHY IN RATS WITH A  
 WATER AND SALT DRINKING  
 REGIME AFTER INJECTION OF  
 FETAL LIVER CELLS**.....107

Tiron O. I., Vastyanova L. R.  
 Levina O. O., Nits P. M.  
**MORPHOLOGICAL DISORDERS OF  
 THYROID GLAND PARENCHYMA IN  
 THE STAGE OF ACUTE TOXEMIA  
 AFTER SKIN BURN**  
 .....118

Vastyanov R. S., Stoyanov O. M.  
 Dobrovolskyi V. V., Plakida O. L.  
 Talalayev K. O., Babienko V. V.  
 Gavrychenko D. G.  
**ANIMALS' REACTIONS CHANGES IN  
 THE PORSOLT TEST IN BRAIN  
 TRAUMA DYNAMICS IN CONDITIONS  
 OF MONOAMINERGIC  
 NEUROMEDIATOR SYSTEMS  
 ACTIVITY MODULATION** .....127

Chulak Y. L., Chulak O. L.  
**THE CORRECTING EFFECT OF  
 AMARANTU OIL ON THE  
 STRUCTURAL MANIFESTATIONS OF  
 HEALING BURN INJURIES**.....135

Остапенко І. О., Кірчев В. В.  
 Волохова Г. О., Ляшенко С. Л.  
 Бабій В. П., Колесниченко О. О.  
 Вастьянов М. Р.  
**ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ  
 РОЗДІЛЬНОГО ТА СУМІСНОГО  
 ВВЕДЕННЯ ВОРТІОКСЕТИНУ З  
 ПРОТИСУДОМНИМИ  
 ПРЕПАРАТАМИ ЗА УМОВ КІНДЛІНГ-  
 ІНДУКОВАНОЇ МОДЕЛІ  
 ХРОНІЧНОГО ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗУ**  
 .....141

Ostapenko I. O., Kirchev V. V.  
 Volokhova G. O., Lyashenko S. L.  
 Babiy V. P., Kolesnychenko O. O.  
 Vastianov M. R.  
**COMPARATIVE EFFICACY OF  
 SEPARATE AND COMBINED  
 ADMINISTRATION OF  
 VORTIOXETINE WITH  
 ANTICONVULSIVE DRUGS IN  
 CONDITIONS OF KINDLING-INDUCED  
 MODEL OF CHRONIC  
 EPILEPTOGENESIS** .....141

**ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ**

**HISTORY OF MEDICINE**

Стоянов О. М., Сон А. С.  
**У ВИТОКІВ НЕВРОЛОГІЇ У  
 СТРУКТУРІ МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ  
 (ДО 100-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ  
 ВИДАТНОГО НЕВРОЛОГА ЮРІЯ  
 ЛЬВОВИЧА КУРАКО)**  
 .....150

Stoyanov O. M., Son A. S.  
**AT THE ORIGINS OF NEUROLOGY IN  
 THE STRUCTURE OF MARINE  
 MEDICINE (TO THE 100<sup>TH</sup>  
 ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF  
 THE OUTSTANDING NEUROLOGIST  
 YURI LVOVICH KURAKO** .....150

**ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ**

**REVIEWS**

Кудін І. Д., Лазуренко В. В.  
**ПРОБЛЕМА ІНФЕКЦІЙНИХ  
 УРАЖЕНЬ ВАГІТНОЇ ТА ЇХ ВПЛИВ  
 НА СТАН ПЛОДА ТА  
 НОВОНАРОДЖЕНОГО**  
 .....160

Kudin I. D., Lazurenko V. V.  
**THE PROBLEM OF INFECTIOUS  
 LESIONS IN PREGNANT WOMEN AND  
 THEIR EFFECTS ON THE CONDITION  
 OF THE FETAL AND THE NEWBORN**  
 .....160

Біляков А. М., Ванчуляк О. Я.  
**ЗНАЧЕННЯ МОРФО-БІОХІМІЧНИХ  
 ЗМІН У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ДЛЯ  
 ОБГРУНТУВАННЯ КИСНЕВОГО  
 ГОЛОДУВАННЯ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ  
 АСФІКСІЇ** .....170

Bilyakov A. M., Vanchuliak O. Ya.  
**SIGNIFICANCE OF MORPHO-  
 BIOCHEMICAL CHANGES IN THE  
 BRAIN FOR SUBSTANTIATION OF  
 OXYGEN STARVATION IN  
 MECHANICAL ASPHYXIA**.....170

Зуб О. В., Лазуренко В. В.  
**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ  
 ОСОБЛИВОСТІ ДОБРОЯКІСНИХ  
 ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК З  
 ОЖИРІННЯМ**.....175

Zub O. V., Lazurenko V. V.  
**CLINICAL AND PATHOGENETIC  
 FEATURES OF BENIGN OVARIAN  
 TUMORS IN OBESOUS WOMEN**  
 .....175

Мацегора Н. А., Шпота О. Є.  
 Капрош А. В.  
**ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ  
 РОЗВИТКУ КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩИХ  
 СУДИННИХ ТА ПОЛІОРГАННИХ  
 ПОШКОДЖЕНЬ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ  
 У СПОЛУЧЕННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ  
 ГІПЕРТЕНЗІЮ**  
 ..... 184

Matsegora N. A., Shpota O. Ye.  
 Kaprosh A. V.  
**PATHOGENETIC ASPECTS OF THE  
 DEVELOPMENT OF CLINICALLY  
 SIGNIFICANT VASCULAR AND  
 MULTI-ORGAN DAMAGE IN  
 PATIENTS WITH COUGH IN  
 COMBINATION WITH ARTERIAL  
 HYPERTENSION** ..... 184

Гаркавенко К. В., Лазуренко В. В.  
**АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ  
У ЖІНОК ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ  
ПАТОЛОГІЄЮ** .....191

Harkavenko K. V., Lazurenko V. V.  
**ABNORMAL UTERINE BLEEDING IN  
WOMEN WITH EXTRAGENITAL  
PATHOLOGY** .....191

**МАТЕРІАЛИ ІХ НАЦІОНАЛЬНОГО  
КОНГРЕСУ ПАТОФІЗІОЛОГІВ  
УКРАЇНИ З МІЖНАРОДНОЮ  
УЧАСТЮ «ПАТОЛОГІЧНА  
ФІЗІОЛОГІЯ – ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНИ»**

**THE MATERIALS OF THE NATIONAL  
CONGRESS OF  
PATHOPHYSIOLOGISTS OF UKRAINE  
WITH INTERNATIONAL  
PARTICIPATION "PATHOLOGICAL  
PHYSIOLOGY – FOR HEALTH  
PROTECTION OF UKRAINE"**

Левицький А. П., Гоженко А. І.  
Селіванська І. О., Величко В. В.  
Шумивода Ю. А.  
**АЛІМЕНТАРНО-ДИСБІОТИЧНІ  
АСПЕКТИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ І  
ПОРАНЕНИХ** .....201

Levytsky A. P., Gozhenko A. I.  
Selivanska I. O., Velichko V. V.  
Shumyvoda Yu. A.  
**ALIMENTARY-DYSBIOTIC ASPECTS  
OF THE REHABILITATION OF SICK  
AND WOUNDED PATIENTS** .....201

Степанов Г. Ф., Дубна Є. С.  
Терещенко Л. О., Бурячківський Е. С.  
**ФУНКЦІОНУВАННЯ ЧОВНИКОВИХ  
МЕХАНІЗМІВ ТРАНСПОРТУ  
ВІДНОВЛЕНИХ ЕКВІВАЛЕНТІВ У  
РІЗНИХ ВИДАХ М'ЯЗІВ НАЩАДКІВ  
ІНТАКТНИХ ТВАРИН**..... 206

Stepanov H. F., Dubna Ye. S.  
Tereshchenko L. O., Buriachkivskiy E. S.  
**SHUTTLE MECHANISMS  
FUNCTIONING FOR RESTORED  
EQUIVALENTS TRANSPORT IN  
DIFFERENT TYPES OF MUSCLES OF  
INTACT ANIMALS DESCENDANTS**..206

Щепанський С. О., Лушнікова І. В.  
Осадченко І. О., Скибо Г. Г.  
**ЗМІНИ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ У  
ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ  
ПОСТТРАВМАТИЧНОГО  
СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ ТА ОЦІНКА  
СТРУКТУРНИХ ЗМІН У ГІПОКАМПІ**  
.....214

Shepanskiy S. O., Lushnikova I. V.  
Osadchenko I. O., Skibo G. G.  
**CHANGES IN BEHAVIORAL  
REACTIONS IN RATS IN MODELING  
POST-TRAUMATIC STRESS  
DISORDER AND ASSESSMENT OF  
STRUCTURAL CHANGES IN THE  
HIPPOCAMPUS** .....214

**ІНФОРМАЦІЯ**

**INFORMATION**

.....219

.....219