

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

ВІСНИК
*медичних
і біологічних
досліджень*

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

BULLETIN
*of Medical
and Biological
Research*

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

2⁽¹²⁾
2022

Головний редактор

Лариса Федонюк, Україна

Відповідальний секретар

Надія Петрик, Україна

Редакційна колегія:

Акімова Віоріка, Україна

Бургес-Пінто Елізабет, Канада

Воронцова Лоліта, Україна

Господарський Ігор, Україна

Деміхова Надія, Україна

Криницька Інна, Україна

Куц Оксана, Україна

Лаповець Любов, Україна

Лихацький Петро, Україна

Мавлянова Зілола, Узбекистан

Мартинюк Лілія, Україна

Папаіонаїдоу Параскеві, Греція

Хара Марія, Україна

Чіхладзе Рамаз, Грузія

Шідловський Олександр, Україна

Ястремська Світлана, Україна

Editor-in-Chief

Larysa Fedoniuk, Ukraine

Managing Editor

Nadiia Petryk, Ukraine

Editorial Board:

Akimova Viorika, Ukraine

Burgess-Pinto Elizabeth, Canada

Vorontsova Lolita, Ukraine

Hospodarskyi Ihor, Ukraine

Demikhova Nadiya, Ukraine

Krynytska Inna, Ukraine

Kushch Oksana, Ukraine

Lapovets Lyubov, Ukraine

Lykhatskyi Petro, Ukraine

Mavlyanova Zilola, Uzbekistan

Martyniuk Liliya, Ukraine

Papaioannidou Paraskevi, Greece

Khara Mariya, Ukraine

Chikhladze Ramaz, Georgia

Shidlovskyi Oleksandr, Ukraine

Yastremska Svitlana, Ukraine

DOI:10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2

Вісник медичних і біологічних досліджень

Науково-практичний журнал

Bulletin of Medical and Biological Research

Scientific-practical Journal

Виходить щоквартально
Published 4 times per year

Заснований у вересні 2019 р.
Founded in September 2019

Свідоцтво про державну
реєстрацію: серія КВ № 23992-13832Р
від 11.05.2019 р.

Certificate of state registration:
series KB No. 23992-13832P of May 11, 2019

Передплатний індекс: 76108
Subscription index: 76108

Рекомендовано до видання вченою радою
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
(протокол № 6 від 31 травня 2022 р.)

Журнал включено у "Перелік наукових фахових видань
України, в яких можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів
доктора і кандидата наук" (категорія Б),
**галузь знань – охорона здоров'я (спеціальності –
222, 223), біологія (спеціальність – 091 біологія)**

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Журнал "Вісник медичних і біологічних досліджень"
Видавництво "Укрмедкнига"
Майдан Волі, 1
46001, м. Тернопіль
УКРАЇНА

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:

Journal "Bulletin of Medical and Biological Research"
Publishing House "Ukrmedknyha"
Maidan Voli, 1
46001, Ternopil
UKRAINE

Tel.: (0352) 43-49-56
(0352) 52-80-09

<http://www.tdmu.edu.ua>

E-mail: journal@tdmu.edu.ua
fedonyuklj@tdmu.edu.ua

Редагування і коректура – Оріся Шпак, Віта Марченко
Технічний редактор – Світлана Демчишин
Комп'ютерна верстка – Зоряна Яскілка

Підп. до друку 01.06.2022. Формат 60x84/8. Друк офсет.
Гарнітура Arimo. Ум. друк. арк. 9,30. Обл.-вид. арк. 9,80.
Тираж 600 пр. Зам. № 103.

Видавець і виготовлювач

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
Україна, 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 7242 від 02.02.2021 р.

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних
матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності
за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації,
використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні по-
вністю чи частково матеріалів журналу "Вісник медичних і біо-
логічних досліджень" посилення на журнал обов'язкове.

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Анінго Д. Ч., Левенець О. О., Коваль Д. Б., Островерха К. Л., Лой Г. Я., Кланца М. П., Черняшова В. В., Олещук О. М. КАРДІОПРОТЕКТИВНА ДІЯ МЕТФОРМІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІЗОПРОТЕРЕНОЛІНДУКОВАНОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА 5

Васильченко В. С. КІЛЬКІСНІ ЗМІНИ ІНДОКСИЛУ СУЛЬФАТУ ЗА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК 11

Венгер О. П., Шкробот В. В., Іваніцька Т. І., Дуже Х. В., Герасимюк К. О. ДОСВІД НАДАННЯ ДОПОМОГИ ВНУТРІШНЬО ПЕРЕМІЩЕНИМ ОСОБАМ, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЯ У КНП «ТЕРНОПІЛЬСЬКА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНА ЛІКАРНЯ» ТОР 17

Друцул-Мельник Н. В., Іванова Л. А., Колоскова О. К., Гарас М. Н. ДО ПИТАННЯ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ У ДІТЕЙ В ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ COVID-19 24

Кульбіцька В. В., Небесна З. М. СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ЕНДОКРИНОЦИТІВ КІРКОВОЇ РЕЧОВИНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЧЕРЕЗ 14 ДІБ ПІСЛЯ ЗМОДЕЛЬОВАНОЇ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ 30

Покровська Н. К., Крехтиук В. А., Склярєва О. Є., Магійович С. Р., Склярєв Є. Я. ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ 35

Фік В. Б., Савка І. І., Матківська Р. М. ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ У ПАРОДОНТІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОПІОЇДНОМУ ВПЛИВІ УПРОДОВЖ ШЕСТИ ТИЖНІВ ТА ПІСЛЯ ЙОГО ЧОТИРИТИЖНЕВОЇ ВІДМІНИ 39

Ціпкало А. І., Марущак М. І. ЗВ'ЯЗОК ДИСПОЗИЦІЙНОГО ОПТИМІЗМУ ІЗ ЗАДОВОЛЕННЯМ РОБОТОЮ МЕДИЧНИХ СЕСТЕР, ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ ПОЗМІННО, ТА ФАКТОРИ, ЩО НА НЬОГО ВПЛИВАЮТЬ 44

Шурко М. М., Лоповець Л. Є., Акімова В. М., Башта Г. В. ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ В ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, УСКЛАДНЕНУ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ 53

Original research

Aningo D. Ch., Levenets O. O., Koval D. B., Ostroverkha K. K., Loi H. Ya., Klantsa M. P., Chernyashova V. V., Oleshchuk O. M. CARDIOPROTECTIVE ACTION OF METFORMIN IN EXPERIMENTAL ISOPROTERENOL-INDUCED MYOCARDIAL INFARCTION

Vasylchenko V. S. QUANTITATIVE CHANGES IN INDOXYL SULFATE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Venger O. P., Shkrobot V. V., Ivanitska T. I., Duve K. V., Herasymyuk K. O. THE EXPERIENCE OF PROVIDING ASSISTANCE TO INTERNALLY DISPLACED PERSONS TREATED IN THE MUNICIPAL NON-PROFIT ENTERPRISE TERNOPIIL REGIONAL CLINICAL PSYCHONEUROLOGICAL HOSPITAL OF TERNOPIIL REGIONAL COUNCIL

Drutsul-Melnyk N. V., Ivanova L. A., Koloskova O. K., Garas M. N. IMMUNOPROPHYLAXIS OF INFECTIOUS DISEASES IN CHILDREN DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Kulbitska V. V., Nebesna Z. M. SUBMICROSCOPIC CHANGES OF ENDOCRINOCYTES OF THE ADRENAL GLAND 14 DAYS AFTER THE SIMULATED BURN INJURY

Pokrovska N. K., Krekhtiuk V. A., Sklyarova H. Ye., Mahiiiovych S. R., Sklyarov E. Ya. DIAGNOSTIC VALUE OF CERTAIN PRO-INFLAMMATORY MARKERS OF CORONAVIRUS INFECTION DEPENDING ON THE NATURE OF THE LUNG TISSUE DAMAGE

Fik V. B., Savka I. I., Matkivska R. M. PATHOMORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS IN THE PERIODONTIUM UNDER EXPERIMENTAL OPIOID EXPOSURE FOR SIX WEEKS AND AFTER ITS FOUR-WEEK WITHDRAWAL

Tsipkalo A. I., Marushchak M. I. RELATIONSHIP BETWEEN DISPOSITION OPTIMISM AND JOB SATISFACTION OF SHIFT NURSES AND FACTORS AFFECTING IT

Schurko M. M., Lapovets L. Ye., Akimova V. M., Bashta H. V. FEATURES OF CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH CHD COMBATED BY METABOLIC SYNDROME

Огляди

Бойцанюк С. І., Манащук Н. В., Пацкань Л. О.,
Чорній Н. В. ПІДТРИМУЮЧА ТЕРАПІЯ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАРОДОНТИТУ 57

Лук'янчук В. Д., Гордійчук Д. О., Шевчук О. О.
КЛЮЧОВІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ЛЕГЕНЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ COVID-19 ТА ШЛЯХИ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ 62

Міклашевська О. А. ЕНДОМЕТРІОЗАСОЦІЙОВАНІ ДИСПЛАЗІЇ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ: ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ 75

Reviews

Boitsaniuk S. I., Manashchuk N. V., Patskan L. O.,
Chornii N. V. MAINTENANCE CARE IN THE TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE

Lukianchuk V. D., Hordiychuk D. O., . Shevchuk O. O
KEY LINKS IN PATHOGENESIS OF RESPIRATORY FAILURE IN COVID-19 AND PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Miklashevaska O. A. ENDOMETRIOSISASSOCIATED BREAST DYSPLASIA FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ORIGINAL RESEARCH

УДК 615.252.349.7+615.22]:615.015.4:616.127-005.8-092.9
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.12890

Д. Ч. Анінго, О. О. Левенець, Д. Б. Коваль, К. Л. Островерха, Г. Я. Лой, М. П. Кланца,
В. В. Черняшова, О. М. Олещук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

КАРДІОПРОТЕКТИВНА ДІЯ МЕТФОРМІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІЗОПРОТЕРЕНОЛІНДУКОВАНОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

Кардіопротективна дія метформіну при експериментальному ізопротереноліндукованому інфаркті міокарда

Д. Ч. Анінго, О. О. Левенець, Д. Б. Коваль,
К. Л. Островерха, Г. Я. Лой, М. П. Кланца,
В. В. Черняшова, О. М. Олещук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Інфаркт міокарда (ІМ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) виникає частіше, ніж у популяції, та характеризується більш несприятливим прогнозом. «Метформін» – препарат першої лінії для лікування ЦД 2 типу, який відомий вираженою кардіопротективною дією.

Мета дослідження – вивчити кардіопротективні ефекти метформіну, зокрема антигіпертрофічного та антифібротичного, та його вплив на експресію прогіпертрофічного білка BNP за умов інфаркту міокарда, індукованого ізопротеренолом.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 50 білих статевозрілих щурах-самцях. ІМ моделювали за допомогою 2 ін'єкцій Iso (100 мг/кг) з інтервалом у 24 год. Лікування метформіном (200 мг/кг) проводили упродовж 7 днів, починаючи з першого дня експерименту. Гістологічні зрізи міокарда забарвлювали гематоксилином та еозином. Експресію BNP досліджували за допомогою набору реагентів Rat BNP ELISA Kit (Elabscience). Статистичну обробку проводили методом однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з попарним порівнянням груп за критерієм Бонфероні.

Результати. У щурів, які отримували ін'єкції Iso, відбувалося двократне збільшення площі кардіоміоцитів з $(230,30 \pm 3,64)$ мкм² у (C) групі до $(490,6 \pm 8,93)$ мкм² у групі (Iso). Лікування метформіном попередило гіпертрофічні зміни у кардіоміоцитах при ІМ, оскільки їх площа залишалася на 58 % меншою. У щурів з ІМ концентрація BNP сироватки крові зростала на 77 %: $(191,90 \pm 8,20)$ пг/мл в групі (Iso) проти $(108,0 \pm 8,36)$ пг/мл у групі контролю (C). Лікування метформіном сприяло зниженню концентрації BNP на 29 % до $(136,10 \pm 2,76)$ пг/мл у тварин з ІМ. Введення Iso призвело до масивного фіброзування у

Cardioprotective action of metformin in experimental isoproterenol-induced myocardial infarction

D. Ch. Aningo, O. O. Levenets, D. B. Koval,
K. K. Ostroverkha, H. Ya. Loi, M. P. Klantsa,
V. V. Chernyashova, O. M. Oleshchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: loy@tdmu.edu.ua

Summary. Myocardial infarction (MI) occurs more frequently in patients with diabetes mellitus (DM) than in the general population and is characterized by a less favorable prognosis. Metformin is a first-line drug for the treatment of type 2 diabetes, which is known for its pronounced cardioprotective effect.

The aim of the study – to investigate the antihypertrophic and antiapoptotic effects of metformin and its effect on the expression of brain natriuretic peptide (BNP) in isoproterenol (Iso) induced MI.

Materials and Methods. The study was performed on 50 white adult male rats. MI was induced by 2 injections of Iso (100 mg/kg) with 24 hours interval. Treatment with metformin (200 mg/kg) was performed for 7 days from the first day of the experiment. Histological sections of the myocardium were stained with hematoxylin and eosin. BNP expression was examined using the Rat BNP ELISA Kit (Elabscience). Statistical comparison of multiple groups was performed by one-way ANOVA followed by a Bonferroni post hoc test.

Results. Rats receiving Iso injections had a twofold increase in cardiomyocyte areas from (230.30 ± 3.64) μm^2 in (C) group to (490.6 ± 8.93) μm^2 in (Iso) group. Metformin treatment prevented hypertrophic changes in cardiomyocytes in MI, as their area remained 58 % smaller. In rats with MI, serum BNP concentrations increased by 77 %: (191.90 ± 8.20) pg/ml in group (Iso) vs (108.0 ± 8.36) pg/ml in control group (C). Metformin treatment reduced BNP concentrations by 29 % to (136.10 ± 2.76) pg/ml in rats with MI. Iso administration resulted in massive accumulation of fibrotic tissue from (0.19 ± 0.01) % in (C) group to (32.08 ± 2.46) % in (Iso)

міокарді з $(0,19 \pm 0,01)$ % у (С) групі до $(32,08 \pm 2,46)$ % у групі (Iso). Метформін зменшив накопичення фіброзної тканини у щурів з ІМ майже у 10 разів.

Висновки. При ізопротереноліндукованому ІМ у щурів метформін запобігає серцевій гіпертрофії, пригнічує експресію прогіпертрофічного маркера BNP та зменшує накопичення фіброзної тканини.

Ключові слова: метформін; інфаркт міокарда; гіпертрофія; фіброз.

ВСТУП

Інфаркт міокарда (ІМ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) виникає частіше, ніж у популяції, та характеризується більш несприятливим прогнозом. Одним із основних наслідків ІМ є недостатність лівого шлуночка, який піддається гіпертрофічному та фіброзному ремоделюванню. Крім того, неабияку роль у прогресуванні шлуночкового ремоделювання та СН відіграє стресіндукована реактивація фетальних генів у пошкодженому міокарді [1].

Постінфарктні структурні зміни у серці, які об'єднують під терміном «ремоделювання міокарда», включають гіпертрофію, інтерстиціальний фіброз, прогресуюче стоншення стінок і дилатацію камери шлуночка, які врешті призводять до прогресування кардіальної дисфункції та СН. До того ж виникають порушення у регуляції нейрогуморальних сигнальних шляхів, тому окрім кардіоміоцитів у патогенез ремоделювання залучаються фібробласти, ендотеліоцити та клітини імунного захисту [2].

Отже, реверсування ремоделювання міокарда є ключовою терапевтичною стратегією, щоб сповільнити прогресування СН та зменшити смертність внаслідок ІМ [3]. Тому на сьогодні надзвичайно актуальним залишається пошук препаратів, які здатні попередити або зменшити зміни міокарда, що виникають у відповідь на стресові впливи як адаптивні реакції, проте врешті, призводять до кардіальної дисфункції. Крім того, важливим завданням є дослідження ефектів лікарських препаратів на різноманітні молекулярні мішені, що залучені у процеси ремоделювання міокарда.

«Метформін» – пероральний цукрознижуючий засіб, який характеризується високим профілем безпеки та доброю толерантністю у пацієнтів [4]. У останніх рекомендаціях, які опублікувала у 2021 р. Американська діабетична асоціація (ADA), «Метформін» залишається препаратом вибору для стартової фармакотерапії ЦД 2 типу.

Відомо, що застосування метформіну асоціюється із зниженням рівня смертності та кількості госпіталізацій серед пацієнтів, хворих на ЦД із серцевою недостатністю (СН), різними класами дисфункцій нирок та показниками фракцій викиду. Метформін характеризується зменшеним рівнем смертності й нижчим ризиком ІМ [5].

group. Metformin inhibited fibrotic changes in rats with MI by almost 10-fold.

Conclusions. *In isoproterenol-induced MI in rats, metformin prevents cardiac hypertrophy, inhibits the expression of the prohypertrophic marker BNP and suppresses fibrotic remodeling.*

Key words: metformin; myocardial infarction; hypertrophy; fibrosis.

Мета дослідження – вивчити кардіопротективні ефекти метформіну, зокрема антигіпертрофічного та антифібротичного, та його вплив на експресію прогіпертрофічного білка BNP за умов інфаркту міокарда, індукованого ізопротеренолом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено на 50 білих статевозрілих щурах-самцях віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Умови утримання тварин відповідали вимогам Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових цілей (Страсбург, 1986). Усі експерименти проведені відповідно до Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

Щурів із середньою масою 200 г методом випадкової вибірки поділили на 4 групи: С (n=10) – контроль, С + М (n=10) – контроль+метформін, Iso (n=15) – ізопротереноліндукований інфаркт міокарда, Iso + М (n=15) – ізопротереноліндукований інфаркт міокарда + лікування метформіном.

3 метою моделювання інфаркту міокарда застосовували препарат «Ізопротеренол» (Isoprenaline hydrochloride, Sigma Aldrich) у високій дозі (100 мг/кг) упродовж 2 днів інтраперитонеально. Лікування проводили шляхом інтраперитонеального введення метформіну (Фармак) у дозі 200 мг/кг упродовж 7 днів, починаючи з першого дня експерименту.

Кровопускання тварин проводили під загальним знеболюванням тіопенталом натрію (інтраперитонеальне введення з розрахунку 40 мг/кг маси тіла тварини). Для подальших досліджень забирали серце та сироватку.

Гістологічні зрізи міокарда забарвлювали гематоксиліном та еозином відповідно до стандартних протоколів. Дослідження мікропрепаратів та фотореєстрацію проводили за допомогою мікроскопа Eclipse Ci-E (Японія) з цифровою фотокамерою Sigeta M3CMOS 14000.

Дослідження експресії мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) виконано із використанням набору реагентів Rat BNP ELISA Kit (Elabscience) відповідно до інструкції виробника.

Дані представлені у вигляді $M \pm SEM$ (Standard Error of Measurement – стандартна похибка ви-

мірювання). Для статистичного аналізу між досліджуваними групами проводили однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з попарним порівнянням груп за критерієм Бонфероні. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Обрахунки здійснено за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism, версія 5.00 (GraphPad Software, Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів із ЦД як наслідок нейропатичних ускладнень виникає дисфункція автономної регуляції, а діяльність серця характеризується надмірною симпатичною стимуляцією, що є одним із перших та основних проявів кардіальної автономної нейропатії [6]. Тривала активація β -адренорецепторів є потужним патологічним стимулом, що призводить до розвитку гіпертрофічного фенотипу, який включає надмірний синтез протеїнів, експресію протоонкогенів, посилений оксидативний стрес, запалення та стимуляцію мітогенактивованої протеїнкінази і слугує запуском експресії фетальних генів, зокрема BNP [7]. Це призводить до надмірного ремоделювання міокарда, оскільки підвищується ризик гіпертрофії лівого шлуночка, фіброзу та інфаркту міокарда [8].

Щоб відтворити стан, схожий до надмірної активації симпатoadреналової системи у пацієнтів з діабетом, ми вводили щурам ізопротеренол, адреноміметик, який діє виключно на β -адренорецептори, проявляючи виражену кардіостимулюючу дію, збільшуючи потребу міокарда в кисні [9].

При застосуванні вищих доз ізопротеренолу (85–300 мг/кг), що вводяться одноразово або двічі, виникає інфаркт міокарда. Ураження серця в експериментальних тварин, індуковане ізопротеренолом, характеризується тими ж метаболічними та

морфологічними змінами тканин, що і в людей [9].

Популяційні дослідження встановили, що ІМ у діабетиків виникає достовірно частіше, ніж у пацієнтів без ЦД. Більше того, наслідки інфаркту в таких пацієнтів значно тяжчі, що підвищує ризик його повторного виникнення та смерті [10].

На рисунку 1 продемонстровано вплив метформіну на гіпертрофію кардіоміоцитів у щурів з інфарктом міокарда. Ми виявили, що у тварин, які отримували ін'єкції ізопротеренолу (Iso), відбувалося значне збільшення (у понад 2 рази) площі кардіоміоцитів: $(490,6 \pm 8,93)$ мкм² у групі (Iso) проти $(230,30 \pm 3,64)$ мкм² у (C) групі.

Введення метформіну щурам без змодельованої патології не викликає структурних змін у міокарді: площа кардіоміоцитів у групі (C+M) становить $(253,3 \pm 7,62)$ мкм² проти $(230,30 \pm 3,64)$ мкм² у (C) групі, різниця недостовірна.

Лікування метформіном попереджає гіпертрофічні зміни у кардіоміоцитах при моделюванні інфаркту міокарда в щурів, оскільки їх площа залишалася на 58 % меншою: $(284,60 \pm 8,93)$ мкм² у групі (Iso+M) проти $(490,6 \pm 8,93)$ мкм² у групі (Iso).

Гіпертрофія кардіоміоцитів на початкових етапах вважається компенсаторним механізмом, що дає можливість серцю пристосовуватися до патологічних умов шляхом збільшення м'язової маси через ініціювання гіпертрофічної реакції. Проте з часом стійка гіпертрофія може призвести до дилатаційної кардіоміопатії, СН та раптової смерті [1]. Відомо, що збільшення розмірів кардіоміоцитів під впливом гіпертрофічних стимулів пов'язане із посиленням саркомерогенезу та збільшенням експресії натрійуретичних пептидів [2].

Щоб підтвердити антигіпертрофічний ефект метформіну в постінфарктному міокарді, було про-

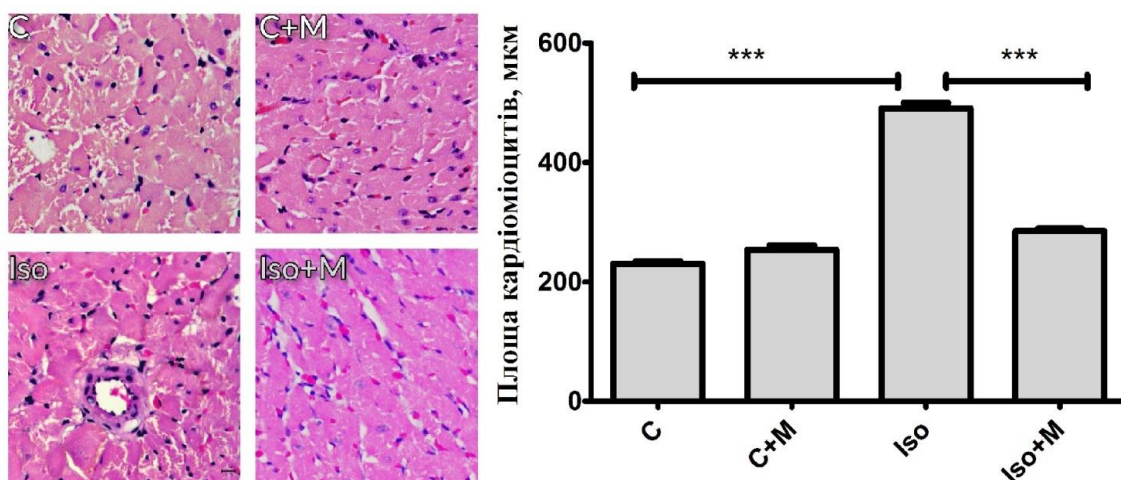


Рис. 1. Вплив метформіну на гіпертрофію кардіоміоцитів при ізопротереноліндукованому інфаркті міокарда у щурів.

Примітка. Зліва – репрезентативні зображення зрізів міокарда від щурів із контрольної групи (C) та групи інфаркту міокарда (Iso) при лікуванні метформіном (M). Справа – результати морфометрії кардіоміоцитів. Масштаб шкали 10 мкм. *** – $p < 0,001$ між вказаними групами.

ведено визначення концентрації BNP у сироватці крові імуноферментним аналізом.

Відомо, що стимуляція β_1 -адренорецепторів, окрім гіпертрофії кардіоцитів, провокує надмірний синтез протеїнів та запускає ап-регуляцію генів ранньої відповіді та експресію фетальних генів, зокрема BNP [11]. Тривале введення ізопротеренолу в щурів сприяє зміні типової експресії кардіальних генів [9].

На рисунку 2 наведені результати визначення концентрації BNP у сироватці крові щурів імуноферментним методом.

Встановлено, що введення ізопротеренолу провокує зростання концентрації BNP сироватки крові у щурів на 77 %: ($191,90 \pm 8,20$) пг/мл в групі інфаркту міокарда (Iso) проти ($108,0 \pm 8,36$) пг/мл у групі контролю (C).

Застосування метформіну в щурів без змодельованої патології вірогідно не впливає на рівень сироваткового BNP: ($0,21 \pm 0,02$) пг/мл у групі (C+M) проти ($0,19 \pm 0,01$) пг/мл у (C) групі.

Лікування метформіном приводить до зниження концентрації BNP на 29 % у щурів з інфарктом міокарда: ($136,10 \pm 2,76$) пг/мл у групі (Iso+M) проти ($191,90 \pm 8,20$) пг/мл у групі (Iso).

Раніше було виявлено, що експресія гена BNP зростає при розвитку СН, а підвищений рівень BNP, циркулюючого у плазмі, слугує біомаркером для скринінгу субклінічної діастолічної дисфункції шлуночка у пацієнтів із неконтрольованим діабетом та асоціюється із підвищеним ризиком смертності в осіб із серцево-судинними захворюваннями [12]. Тому зниження концентрації BNP при лікуванні метформіном після ІМ у нашому дослідженні можна розцінювати як здатність препарату репрограмувати

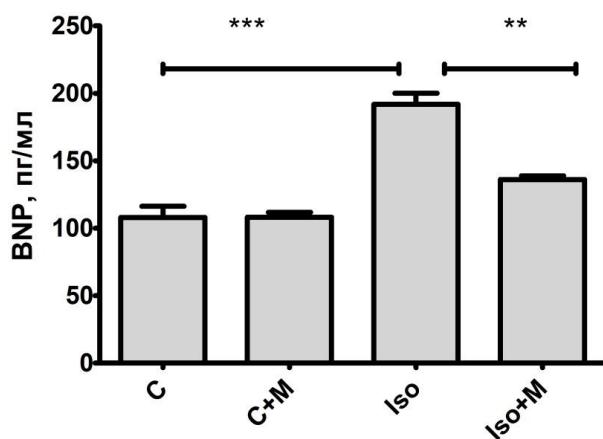


Рис. 2. Вплив метформіну на концентрацію BNP у сироватці крові щурів при ізопротереноліндукованому інфаркті міокарда.

Примітка. Концентрація BNP у сироватці крові щурів із контрольної групи (C) та групи інфаркту міокарда (Iso) при лікуванні метформіном (M), визначена імуноферментним методом. ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ між вказаними групами.

експресію фетальних генів і запобігати гіпертрофічному ремоделюванню міокарда. Раніше було встановлено, що метформін попереджає зростання BNP в умовах ізопротереноліндукованої кардіоміопатії [13], що корелює із отриманими даними.

Застосування ізопротеренолу у високих дозах викликає виражені фіброзні зміни в міокарді, що, врешті, призводять до дисфункції лівого шлуночка [9]. Це пов'язано із тим, що під впливом ізопротеренолу, внаслідок порушеного балансу між потребою в кисні та його надходженням, виникає некроз кардіоцитів із наступним відновленням тканини у вигляді фіброзу. Проте погіршення рівноваги між синтезом та деградацією протеїнів позаклітинного матриксу сприяє надмірному накопиченню фібрилярного колагену, що посилює жорсткість шлуночків та погіршує процеси скорочення і релаксації, електричну взаємодію між кардіоцитами та серцеву функцію в цілому [3].

Замісний фіброз, який виникає в ділянці некрозу як адаптивне явище, поширюється згодом на неінфарктну зону, що є прикладом реактивного фіброзу, який характеризується заповненням міжм'язових просторів колагеновими волокнами та посиленням периваскулярним фіброзом навколо більшості коронарних артерій. Надмірне депонування колагену, зумовлене порушенням балансом між його синтезом та деградацією, врешті, спричиняє надмірну жорсткість міокарда та є причиною аритмогенності [14].

Кардіальний фіброз є основним фактором прогресії СН, тому запобігання фіброзному ремоделюванню серцевого м'яза є потенційною терапевтичною мішенню у лікуванні СН [3].

На рисунку 3 відображено розростання фіброзних волокон, забарвлених за допомогою гематоксиліну та еозину в фіолетовий колір, у міокарді щурів з ізопротереноліндукованим інфарктом міокарда.

Результати даного дослідження свідчать про те, що введення ізопротеренолу призводить до масивного накопичення фіброзної тканини у міокарді: ($32,08 \pm 2,46$) % у групі (Iso) проти ($0,19 \pm 0,01$) % у (C) групі, $p < 0,001$.

Метформін запобігає накопиченню фіброзної тканини при інфаркті міокарда у щурів, зменшуючи її кількість майже у 10 разів: ($3,712 \pm 0,5115$) % у групі (Iso+M) проти ($32,08 \pm 2,464$) % у групі (Iso), $p < 0,001$.

Застосування метформіну в щурів без інфаркту не викликало достовірних змін у кількості фіброзної тканини: ($0,21 \pm 0,03$) % у групі (C+M) проти ($0,19 \pm 0,01$) % у (C) групі.

Зменшення накопичення фіброзної тканини у постінфарктному міокарді свідчить про виражену здатність метформіну запобігати ремоделюванню міокарда. Враховуючи також результати інших досліджень, які вивчали антифібротичні ефекти метформіну в міокарді, що піддавався ураженню внаслідок ішемії/реперфузії [15], хронічної ізопро-

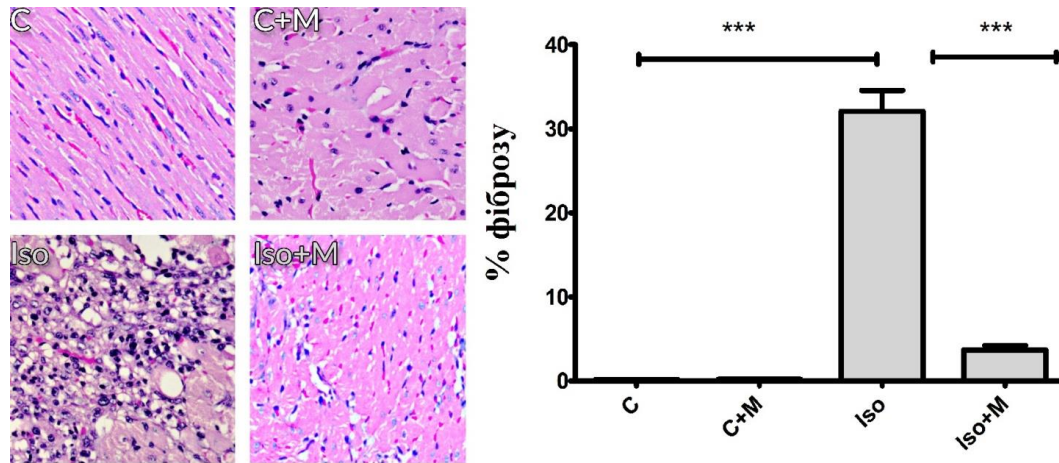


Рис. 3. Вплив метформіну на процеси фіброзу при ізопроterenоліндукованому інфаркті міокарда у щурів.

Примітка. Зліва – репрезентативні зображення кардіальних секцій від щурів з контрольної групи (C) та групи інфаркту міокарда (Iso) при лікуванні метформіном (M). Справа – результати вимірювання відносної кількості фіброзної тканини у препаратах. *** – $p < 0,001$ між вказаними групами.

теренолової гіперстимуляції [13], можна зробити висновки, що застосування метформіну може бути потенційною стратегією у реверсуванні фіброзних змін та залежних від них СН й аритмій, викликаних ушкодженням серця різного генезу.

Отже, результати нашої роботи показали, що при ізопроterenоліндукованому інфаркті міокарда протидіабетичний препарат «Метформін» запобігає гіпертрофічному і фібротичному ремоделюванню, а також попереджає репрограмування експресії фетальних генів, про що свідчить зниження концентрації мозкового натрійуретичного пептиду в

сироватці крові щурів, який є маркером кардіальної гіпертрофії та СН.

У перспективі – з'ясувати молекулярні мішені в механізмі кардіопротективної дії метформіну.

ВИСНОВКИ

При ізопроterenоліндукованому інфаркті міокарда у щурів метформін запобігає серцевій гіпертрофії, призводить до зниження концентрації BNP у сироватці крові та зменшує накопичення фіброзної тканини. Такі ефекти препарату можуть слугувати потенційною стратегією у попередженні зловиякісного ремоделювання міокарда.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? / N. Frey, H. A. Katus, E. N. Olson, J. A. Hill // *Circulation*. – 2004. – No. 109. – P. 1580–1589.
2. Dorn G. W. Phenotyping hypertrophy: eschew obfuscation / G. W. Dorn, J. Robbins, P. H. Sugden // *Circulation research*. – 2003. – No. 92. – P. 1171–1175.
3. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves cardiac function by attenuating adverse cardiac remodeling in rats with chronic myocardial infarction / T. Inthachai, S. Lekawanvijit, S. Kumfu [et al.] // *Experimental Physiology*. – 2015. – No. 100. – P. 667–679.
4. Metformin: from mechanisms of action to therapies / M. Foretz, B. Guigas, L. Bertrand [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2014. – No. 20. – P. 953–966.
5. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34 000 patients / D. T. Eurich, D. L. Weir, S. R. Majumdar [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2013. – No. 6. – P. 395–402.
6. Balcioglu A. S. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment / A. S. Balcioglu, H. Muderrisoğlu // *World journal of diabetes*. – 2015. – No. 6. – P. 80.
7. Dimethyl fumarate interferes with MyD88-dependent toll-like receptor signalling pathway in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy model / A. A. Ahmed, A. A. Ahmed, E. M. El Morsy, S. Nofal // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2018. – No. 70. – P. 1521–1530.
8. Isoproterenol and angiotensin I-converting enzyme in lung, left ventricle, and plasma during myocardial hypertrophy and fibrosis / M. P. Ocaranza, G. Díaz-Araya, M. Chiong [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2002. – No. 40. – P. 246–254.
9. Isoprenaline: a tool for inducing myocardial infarction in experimental animals / M. A. Siddiqui, U. Ahmad, A. A. Khan [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2016. – No. 6. – P. 138–144.

10. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes following primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / L. O. Jensen, M. Maeng, P. Thayssen [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2012. – No. 109. – P. 629–635.

11. He Q. Isoproterenol and cAMP regulation of the human brain natriuretic peptide gene involves Src and Rac / Q. He, G. Wu, M. C. Lapointe // *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. – 2000. – No. 278. – P. E1115–E1123.

12. Early cardiac changes in a rat model of prediabetes: brain natriuretic peptide overexpression seems to be the best marker / S. Nunes, E. Soares, J. Fernandes [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2013. – No. 12. – P. 1–11.

13. Metformin exerts cardioprotection in Isoproterenol-induced cardiomyopathy in rats / H. Y. Loi, B. V. Pavliuk, S. B. Kramar [et al.] // *Medical and Clinical Chemistry*. – 2020. – P. 169–177.

14. Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts / S. W. Van Den Borne, J. Diez, W. M. Blankesteyn [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2010. – No. 7. – P. 30–37.

15. Metformin attenuates postinfarction myocardial fibrosis and inflammation in mice / H. Loi, S. Kramar, C. Laborde [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – No. 22. – P. 9393.

REFERENCES

1. Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the Heart: A New Therapeutic Target? *Circulation*. 2004;109(13): 1580–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000120390.68287.BB.

2. Dorn GW, Robbins J, Sugden PH. Phenotyping hypertrophy: Eschew obfuscation. *Circ Res*. 2003;92(11): 1171–5. DOI: 10.1161/01.RES.0000077012.11088.BC.

3. Inthachai T, Lekawanvijit S, Kumfu S, Apaijai N, Pongkan W, Chattipakorn SC, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves cardiac function by attenuating adverse cardiac remodeling in rats with chronic myocardial infarction. *Exp Physiol*. 2015;100(6): 667–79. DOI: 10.1113/EP085108.

4. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: From mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*. 2014;20(6): 953–66. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.09.018.

5. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circ Hear Fail*. 2013;6(3): 395–402. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162.

6. Balcioglu AS, Mudderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2015;6(1): 80–91. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.80.

7. Ahmed AA, Ahmed AAE, El Morsy EM, Nofal S. Dimethyl fumarate interferes with MyD88-dependent toll-like receptor signalling pathway in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy model. *J Pharm Pharmacol*. 2018;70(11): 1521–30. DOI: 10.1111/jphp.13000.

8. Ocaranza MP, Díaz-Araya G, Chiong M, Muñoz D, Riveros JP, Ebensperger R, et al. Isoproterenol and angiotensin I-converting enzyme in lung, left ventricle,

and plasma during myocardial hypertrophy and fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;40(2): 246–54. DOI: 10.1097/01.FJC.0000018355.73761.65

9. Siddiqui MA, Ahmad U, Khan AA, Ahmad M, Badruddeen, Khalid M, et al. Isoprenaline: a Tool for Inducing Myocardial Infarction in Experimental Animals. *Int J Pharm*. 2016;6(1): 1318–26.

10. Jensen LO, Maeng M, Thayssen P, Tilsted HH, Terkelsen CJ, Kalltoft A, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes following primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol [Internet]*. 2012;109(5): 629–35. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.10.018.

11. Quan He, Guiyun Wu, LaPointe MC. Isoproterenol and cAMP regulation of the human brain natriuretic peptide gene involves Src and Rac. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2000;278: 1115–23. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.278.6.E1115.

12. Nunes S, Soares E, Fernandes J, Viana S, Carvalho E, Pereira FC, et al. Early cardiac changes in a rat model of prediabetes: Brain natriuretic peptide overexpression seems to be the best marker. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12(1): 1–11. <http://www.cardiab.com/content/12/1/44>.

13. Loi H. Ya., Pavliuk B.V., Kramar S.B., Korda M.M. OOM. Metformin exerts cardioprotection in isoproterenol-induced cardiomyopathy in rats. *Med Clin Chem*. 2019;4: 69–77. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10855.

14. Van Den Borne SWM, Diez J, Blankesteyn WM, Verjans J, Hofstra L, Narula J. Myocardial remodeling after infarction: The role of myofibroblasts. *Nat Rev Cardiol [Internet]*. 2010;7(1): 30–7. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.199.

15. Loi H, Kramar S, Laborde C, Marsal D, Pizzinat N, Cussac D, et al. Metformin attenuates postinfarction myocardial fibrosis and inflammation in mice. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17): 9393. DOI: 10.3390/ijms22179393.

УДК 547.757:616.61-002
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13074

В. С. Васильченко

Національний університет «Києво-Могилянська академія»

КІЛЬКІСНІ ЗМІНИ ІНДОКСИЛУ СУЛЬФАТУ ЗА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Кількісні зміни індоксилу сульфату за хронічної хвороби нирок

В. С. Васильченко

Національний університет «Києво-Могилянська академія»

Резюме. Накопичення уремічних токсинів характерне для пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Одним із таких токсинів є індоксил сульфат. Він, накопичуюсь в організмі, спричиняє порушення функцій нирок, втрату цілості ендотелію та змінює мікробіом. Це впливає на перебіг захворювання та виникнення супутніх ускладнень. Індоксил сульфат індукує збільшення вироблення активних форм кисню. Таким чином, інгібується проліферація ендотеліальних клітин, обмежується мітотичний поділ, накопичуються уремічні токсини та збільшується інтенсивність оксидативного стресу. Оскільки він міцно зв'язується з альбуміном, його неможливо усунути повністю навіть за допомогою діалізного лікування.

Мета дослідження – виявити кількісну оцінку індоксилу сульфату на різних стадіях хронічної хвороби нирок, а також його взаємозв'язок з білками, які є індикаторами зміни оксидативного статусу разом із класичними клінічними маркерами.

Матеріали і методи. Біологічний матеріал умовно здорових донорів та пацієнтів із хронічною хворобою нирок досліджували за допомогою біохімічних методів, а отримані результати обробляли статистично за критеріями Колмогорова – Смірнова, Тьюкея та розраховували силу та направленість взаємозв'язків за Спірменом.

Результати. За результатами наших досліджень, індоксил сульфат інтенсивно утворюється уже на перших стадіях хронічної хвороби нирок. Також його вміст більше ніж у десять разів перевищує значення контролю у пацієнтів із термінальною стадією хронічної хвороби нирок. До того ж, його вміст корелює з креатиніном, вмістом малонового діальдегіду і SH-груп. Сильний позитивний корелятивний зв'язок між цими показниками свідчить про інтенсифікацію патологічного процесу та його однонаправленість у всіх пацієнтів, від першої до останньої стадії хронічної хвороби нирок.

Висновки. Індоксил сульфат можна використовувати як чутливий та селективний маркер за ініціації хронічної хвороби нирок, оскільки відображає перебіг захворювання та має сильний взаємозв'язок між іншими компонентами оксидативного статусу та таким класичним клінічним маркером, як креатинін.

Ключові слова: індоксил сульфат; хронічна хвороба нирок; оксидативний статус.

Quantitative changes in indoxyl sulfate in chronic kidney disease

V. S. Vasylychenko

National University of Kyiv-Mohyla Academy

e-mail: v.vasylychenko@ukma.edu.ua

Summary. The accumulation of uremic toxins is characteristic of patients with chronic kidney disease. One such toxin is indoxyl sulfate. It, accumulating in the body, causes impaired renal function, loss of endothelial integrity and alters the microbiome. This affects the course of the disease and the occurrence of concomitant complications. Indoxyl sulfate induces an increase in the production of reactive oxygen species. Thus, endothelial cell proliferation is inhibited, mitotic division is limited, uremic toxins accumulate and the intensity of oxidative stress increases. Because it binds strongly to albumin, it cannot be completely eliminated even with dialysis.

The aim of epy study – to detect a quantity of indoxyl sulfate at different stages of chronic kidney disease, as well as its relationship with proteins, which are indicators of changes in oxidative status along with classical clinical markers.

Materials and Methods. The biological material of conditionally healthy donors and patients with chronic kidney disease was studied by biochemical methods, and the results were statistically processed by the criteria of Kolmogorov-Smirnov, Tukey's range test and calculated the strength and direction of the relationship under Spearman.

Results. According to our research, indoxyl sulfate is intensively formed in the early stages of chronic kidney disease. Also, its content is more than ten times higher than the control value in patients with end-stage chronic kidney disease. In addition, its content correlates with creatinine, the content of malonic dialdehyde and SH-groups. A strong positive correlation between these indicators indicates the intensification of the pathological process and its direction in all patients, from the first to the last stage of chronic kidney disease.

Conclusions. Indoxyl sulfate can be used as a sensitive and selective marker in the initiation of chronic kidney disease, as it reflects the course of the disease and has a strong relationship between other components of oxidative status and such a classic clinical marker as creatinine.

Key words: indoxyl sulfate; chronic kidney disease; oxidative status.

©В. С. Васильченко, 2022

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

2(12), 2022

ВСТУП

Хронічна хвороба нирок визнана однією з першочергових проблем охорони здоров'я в усьому світі. Уремічні токсини мають значний вплив на перебіг цього патологічного процесу в організмі людини. Індоксил сульфат, індол-3-оцтова кислота, р-крезил сульфат, триметиламін-N-оксид і фенілацетилглутамін – це уремічні токсини, які пов'язані з розвитком серцево-судинних захворювань у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Індоксил сульфат є найбільш репрезентативним уремічним токсином для розуміння розвитку хронічної хвороби нирок та ускладнень захворювань серцево-судинної системи за даної патології [1].

Індоксил – це азотовмісне ароматичне похідне індолу. Подальше гідроксилування призводить до отримання 3-гідрокси-індолу, більша частина якого стає сульфованою до індоксил сульфату. Паралельно ферментація тирозину призводить до отримання р-крезолу та в кінцевому підсумку р-крезил сульфату [1, 2]. Такі сульфати циркулюють нековалентно, пов'язані з альбуміном та конкурують за ті ж сайти зв'язування (Sudlow site II) [2].

Триптофан метаболізується індол-кишковими бактеріями, такими як *Escherichia coli*, і після всмоктування у кишечнику перетворюється на індоксил сульфат у печінці [2, 3]. Потім він надходить до кров'яного русла. Нирки виводять індоксил сульфат шляхом проксимальної трубчастої секреції. Однак при уремії та із порушенням функції нирок у пацієнтів порушений нирковий кліренс, що призводить до накопичення індоксилу сульфату [4].

Кількість індоксилу сульфату збільшується у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, що пов'язано з прогресуванням ураження нирок за механізмом індукції запальної реакції та посиленою експресією профібротичних цитокінів, оскільки відомо, що дана сполука індукує інтерстиційний фіброз нирок [3, 4]. Нещодавні результати метааналізу 11 досліджень показали, що індоксил сульфат та р-крезил сульфат, два уремічні токсини, сприяють запаленню і незалежно пов'язані з розвитком серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із хронічною хворобою нирок [5]. Рівень індоксилу сульфату в сироватці крові є цінним маркером при прогнозуванні серцево-судинних захворювань та зниження функції нирок у пацієнтів із кінцевими стадіями хронічної хвороби нирок. Відомо, що ендотеліальна дисфункція розглядається як один з основних факторів, що призводять до атеросклерозу та серцево-судинних захворювань. Високий рівень індоксилу сульфату в сироватці крові може бути одним із показників, що лежить в основі прогресування атерогенезу і може бути основною причиною серцево-судинних патологій або смерті у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом. Lin з колегами дійшли висновку про те, що підвищення рівня індоксилу сульфату в сироватці крові було незалежно

пов'язано з серцево-судинними захворюваннями та погіршенням функції нирок [6]. Ми також розвиваємо цю гіпотезу та досліджуємо попередньо ензими [7], асоційовані з ліпопротеїнами високої щільності, зростання активності прооксидантних та зниження активності антиатерогенних ензимів у пацієнтів від першої до останньої стадії.

Індоксил сульфат має високу спорідненість до альбуміну що унеможлиблює його ефективне усунення звичайним гемодіалізом. Нещодавно Mozar та співавт. продемонстрували як індоксил сульфат пригнічує диференціювання та функціонування остеокластів. Результати дослідження Barreto та його колеги показали, що уремічний токсин індоксил сульфат позитивно пов'язаний зі швидкістю формування кісткової тканини, остеодієм об'ємом та об'ємом фіброзних утворень у пацієнтів із хронічною хворобою нирок додіалізного лікування [8].

Ендотелій є ключовим регулятором судинного гомеостазу. Індоксил сульфат негативно корелює із ендотеліальною функцією та позитивно корелює зі швидкістю пульсової хвилі, що відображається на щільності артеріальної стінки у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Клітини-попередники ендотелію – це група циркулюючих незрілих клітин з кісткового мозку, які можуть вбудовуватися в ендотелій для його відновлення та ангиогенезу. Таким чином, функція цих клітин має важливе значення для підтримки судинної цілості. Однак дисбаланс між відновленням та ушкодженням судинного ендотелію порушений в осіб із нирковою недостатністю. Покращуватися функція ендотелію та збільшуватися кількість клітини-попередники ендотелію може на початку застосування діалітичної терапії. Індоксил сульфат здатний інгібувати утворення колоній клітин-попередників та впливати на їх хемотаксис [6].

Оксидативний стрес і запалення виникають у пацієнтів із хронічною хворобою нирок на усіх стадіях захворювання, особливо в осіб, які перебувають на гемодіалізі. Відомо, що індоксил сульфат відіграє важливу роль у прогресуванні ураження нирок шляхом індукції запальної реакції та посиленні експресії профібротичних цитокінів. Результати останніх досліджень показали, що рівень індоксилу сульфату в сироватці крові є цінним маркером для попередження ускладнень з боку серцево-судинної системи та смертності у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Індоксил сульфат – це один з найбільш вивчених уремічних токсинів. Внутрішньоклітинне накопичення його через транспортери органічних аніонів та подальше зростання утворення вільних радикалів відіграє ключову роль в активації (фосфорилуванні) NF- κ B і p65 та подальшої експресії p53 [9]. Таким чином, інгібується проліферація ендотеліальних клітин, обмежується мітотичний поділ, накопичуються уремічні токсини та збільшується інтенсивність окиснювального стресу [10].

Окиснювальний стрес, індукований індоксилом сульфатом, корелює із виникненням та прогресуванням гіпертрофії та фіброзом серця [11]. Коли швидкість клубочкової фільтрації падає, концентрації уремичних токсинів та інших речовин, які ми вимірювали, теж зростають. Відповідно, дані сполуки стають ще небезпечнішими та здатні індукувати оксидантні реакції. Існують лише дві терапевтичні стратегії зменшення всмоктування уремичних токсинів у кишечнику, які можуть бути застосовані в цьому випадку:

1) модулювання росту та метаболізму кишкової мікробіоти (наприклад за допомогою пробіотиків, пребіотиків та дієтичних модифікацій);

2) адсорбентна терапія, за якої попередники та власне різні уремичні токсини у кишечнику зв'язуються адсорбентами для зменшення їх поглинання [2].

Периферійні артеріальні захворювання (peripheral arterial disease) у пацієнтів із хронічною хворобою нирок зростають від 7 % (на 3 стадії хронічної хвороби нирок) до 45 % (на 5 стадії). Індоксил сульфат сприяє атеротромбозу, що супроводжується гіпоксією, індукуючи дисфункцію ендотеліальних клітин. Паралельно індоксил сульфат знижує проангіогенні функції ендотеліальних клітин-попередників через зменшення гіпоксії, індукованої її специфічним фактором активації (hypoxia-inducible factor)-1 α , та IL-10. Також призупиняється синтез судинного ендотеліального фактора росту. Це призводить до порушення неоваскуляризації за хронічної хвороби нирок [12].

Тому вивчення та кількісне встановлення індоксилу сульфату за ниркової патології є необхідним для з'ясування перебігу захворювання та розвитку ускладнень.

Метою дослідження було виявити кількісну оцінку індоксилу сульфату на різних стадіях хронічної хвороби нирок, а також його взаємозв'язок з білками, які є індикаторами зміни оксидативного статусу разом із класичними клінічними маркерами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Зразки венозної крові та сечі були взяті у 305 пацієнтів (142 жінки та 163 чоловіки, вік – 18–55 років) із хронічною хворобою нирок 1–5 стадій. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою CKD EPI (KDIGO 2012), є одним із першочергових показників для встановлення діагнозу. Всіх пацієнтів поділили на три групи: першу групу сформували пацієнти з хронічною хворобою нирок 1 та 2 стадіями (n=100); другу сформували хворі з 3 та 4 стадіями (n=80); а третю, відповідно, останню групу – пацієнти з хронічною хворобою нирок термінальної, 5 стадії (n=125). Контрольну групу сформували з 52 умовно здорових донорів без ниркових та серцевих

патологій того ж віку та з аналогічним співвідношенням статей. Усі учасники дали добровільну згоду на дослідження перед процедурою отримання біологічного матеріалу. Протокол дослідження (№ 6 від 10.06.2021 року) був затверджений комітетом з етики наукових досліджень Національного університету «Києво-Могилянська академія».

Підготовка біологічного матеріалу передбачала центрифугування крові з вени без антикоагулянту та з антикоагулянтом (цитратом натрію) протягом 15 хв при 1500 об./хв. Для реалізації мети та завдань використовували біохімічні методи дослідження, зокрема визначення кількості малонового діальдегіду (МДА), SH-груп, здійснювалися за раніше описаними класичними методиками [7] та використовувались стандартні аналітичні набори для визначення креатиніну та сечовини (виробництва «Фелісіт», Україна). Індоксил сульфат визначали за методикою Курзона у модифікації [13].

Отримані результати досліджень були статистично оброблені з використанням критерію Колмогорова – Смірнова. Після встановлення факту нормального розподілу, застосовано критерій Тьюкея у статистичному пакеті SPSS. Кореляцію між показниками аналізували за Спірманом. Визначали середнє значення (Mean) та похибку стандартного відхилення (SED).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Оксидативний стрес та надлишок індоксилу сульфату як уремичного токсину сприяє прогресуванню хронічної хвороби нирок та відіграє важливу роль у розвитку ендотеліальної дисфункції через індукування оксидативного стресу в предіалізних пацієнтів. Механізм розвитку оксидативного стресу включає збільшення малонового діальдегіду (МДА) як у сироватці, так і в еритроцитах та кількісне зменшення SH-груп у всіх пацієнтів із хронічною хворобою нирок, на відміну від цих показників в умовно здорових донорів. Такі зміни підтвердили результати дослідження, де простежується чітка тенденція до збільшення кількості МДА, продукту окиснення ліпідів як у сироватці, так і в еритроцитах. Опосередковано цей показник може свідчити про пришвидшення окисних процесів.

Найбільш разючу різницю, майже у десять разів, спостерігають між контрольною групою та групою, у якій були пацієнти з 1 стадією хронічної хвороби нирок (табл.). Такі зміни свідчать про структурні та функціональні зміни білків та сполук небілкової природи, що підтверджуються зменшенням кількості SH-груп.

У сечі пацієнтів, порівняно з контрольною групою, підвищувався вміст креатиніну та сечовини. Значення цих показників в умовно здорових донорів були у діапазоні референтних значень згідно з аналітичними наборами, які використали для

Таблиця. Показники оксидативного статусу, індоксили сульфату та класичних маркерів у контрольній та дослідних групах

Показник	Біологічний матеріал	Група							
		контроль		перша		друга		третя	
		Mean	SED	Mean	SED	Mean	SED	Mean	SED
SH-групи, ммоль/л	Сироватка	1,73	0,06	1,03	0,06	1,12	0,06	1,58*	0,06
МДА, ммоль/л		117,21	1,83	1066,8	124,6	808,82	156,12	624,85	29,19
SH-групи, ммоль/л	Еритроцити	24,0	0,6	12,94	1,59	10,71	2,13	14,42	1,0
МДА, ммоль/л		826,04	89,71	1823,33	387,33	1014,95	103,44	576,99	28,72
Креатинін мкмоль/л	Сеча	90,0345	2,27022	169,9434	0,81282	152,8148	1,54610	649,7317	15,16146
Сечовина мкмоль/л	Сеча	6,8600	0,19843	11,6434	0,03589	10,1741#	0,04996	10,6585#	0,05368
Індоксил сульфат ммоль/л	Сеча	30,5556	2,92076	67,2308	6,12179	184,7000	7,84581	374,7037	13,38482

Примітки: 1) * – зміни показників у групі статистично недостовірні порівняно з такими у контрольній групі, $p \geq 0,05$.

2) # – зміни показників у дослідній групі статистично недостовірні порівняно з іншою дослідною групою. Решта показників та їх порівняння статистично достовірні, $p \geq 0,05$.

дослідження. Вміст сечовини був максимальним у пацієнтів із 1 та 2 стадіями хронічної хвороби нирок, на відміну від умовно здорових донорів. Щодо креатиніну, то його максимальне значення було зафіксоване у групі пацієнтів із термінальною стадією, що є логічним, але не очевидним, оскільки вміст сечовини статистично не відрізняється у двох дослідних групах (другій та третій), а різниця між вмістом креатиніну в усіх дослідних групах, навпаки, статистично значима. Разом з тим, із 1 стадією хронічної хвороби нирок зростає вміст індоксили сульфату (табл.). Прогресування хронічної хвороби нирок призводить до дисфункції інших органів та систем і має ряд клінічних ознак, однією з яких є уремічний синдром. Цей синдром характеризується прогресуючим утриманням великої кількості сполук, уремічних токсинів, які в нормальних умовах виводяться нирками. Результати клінічних досліджень продемонстрували, що рівень індоксили сульфату в сироватці крові є потужним провісником загальної смертності та смертності від захворювань серцево-судинної системи. Його вміст найвищий у тих, хто проходить лікуванням діалізом [14]. Цей факт також підтверджують наші дослідження, у яких вміст індоксили сульфату значно збільшувався відповідно до стадії хронічної хвороби нирок і досягав максимальних значень саме у пацієнтів із термінальною стадією. Важливо зазначити, що індоксил сульфат, як і р-крезил сульфату майже одразу приєднують до протеїнів у кров'яному руслі й досить нетривалий час свого метаболізму знаходяться у вільній формі. Найчастіше – це альбуміни, які формують з індоксилем сульфатом великі за розміром та масою

комплекси, саме тому діалізна терапія не може навіть частково усунути його з кров'яного русла [2]. Ми вважаємо, що це є додатковою ознакою, яка може свідчити про ступінь та інтенсивність утворення, а відтак і накопичення цього уремічного токсину та його подальший вплив на розвиток захворювання. Вміст індоксили сульфату корелює, за даними наших досліджень, з креатиніном (0,752), вмістом малонового діальдегіду як у сироватці (0,411), так і еритроцитах (0,353) і SH-груп у еритроцитах (0,445). Необхідно зауважити, що найбільш тісний зв'язок спостерігають саме між індоксилем сульфатом та креатиніном, тому що між двома показниками чітко видно спільну тенденцію до збільшення у всіх дослідних групах. Це, у свою чергу, свідчить про тісний взаємозв'язок між уремічним токсином та показниками оксидативного статусу. Зміни вищезгаданих показників сприяють кращому розумінню патологічних змін та можуть бути передумовою для розширення діагностичних меж для ранніх стадій хронічної хвороби нирок.

Таким чином, використання індоксили сульфату як маркера хронічної хвороби нирок є виправданим, а його раннє виявлення може попередити розвиток ускладнень та покращити моніторинг пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У результаті наших досліджень встановлено, що кількість малонового діальдегіду збільшується, що свідчить про розвиток оксидативного стресу разом із кількісними змінами класичних маркерів хронічної хвороби нирок, зокрема значення креатиніну і сечовини зростають. Проте значення останніх мають

найменш виражену тенденцію до збільшення. Саме тому поруч із класичними маркерами ми пропонуємо визначати індоксил сульфат, один з органічних аніонів, що утворюється в печінці з індолу, після продукції кишковими бактеріями останнього як метаболіту обміну триптофану. Він є уремичним токсином, який накопичується в організмі з втратою нирок своїх функцій. А його визначення та кількісна оцінка може бути використана для ранньої діагностики та попередження ускладнень у цієї категорії пацієнтів. За результатами наших досліджень, кількісне ви-

раження індоксили сульфату має чітко виражену тенденцію до збільшення із розвитком хронічної хвороби нирок. Системна запальна реакція та окиснювальний стрес – це основні механізми, що індукують основні ускладнення, а саме захворювання судин у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, на які опосередковано впливає цей уремичний токсин. Раннє виявлення має вирішальне значення для профілактики та лікування захворювань нирок, тому застосування індоксили сульфату може бути корисним для попередження розвитку цього захворювання та якісного його моніторингу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Indoxyl sulfate: A novel cardiovascular risk factor in chronic kidney disease / S. Hung, K. Kuo, C. Wu, D. Tarnq // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6 (2). – P. e005022. DOI: 10.1161/jaha.116.005022.
2. Meijers B. K. I. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression / B. K. I. Meijers, P. Evenepoel // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2011. – Vol. 26 (3). – P. 759–761. DOI: 10.1093/ndt/gfq818. – Access mode : <https://academic.oup.com/ndt/article/26/3/759/1841292>.
3. Yu M. Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress / M. Yu, Y. J. Kim, D.-H. Kang // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 6 (1). – P. 30–39. DOI: 10.2215/cjn.05340610. – Access mode : <https://cjasn.asnjournals.org/content/6/1/30.short>.
4. Indoxyl sulfate affects glial function increasing oxidative stress and neuroinflammation in chronic kidney disease: Interaction between astrocytes and microglia / S. Adesso, T. Magnus, S. Cuzzocrea [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2017. – Vol. 8. – P. e00370. DOI: 10.3389/fphar.2017.00370. – Access mode : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00370/full>.
5. Tummalapalli L. Biomarkers for predicting outcomes in chronic kidney disease / L. Tummalapalli, G. N. Nadkarni, S. G. Coca // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2016. – Vol. 25 (6). – P. 480–486. DOI: 10.1097/mnh.0000000000000275. – Access mode : https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/Abstract/2016/11000/Biomarkers_for_predicting_outcomes_in_chronic.4.aspx.
6. Indoxyl sulfate impairs endothelial progenitor cells and might contribute to vascular dysfunction in patients with chronic kidney disease / C. J. Lin, C. J. Wu, P. C. Wu [et al.] // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2016. – Vol. 41 (6). – P. 1025–1036. DOI: 10.1159/000452604. – Access mode : <https://www.karger.com/Article/Abstract/452604>.
7. The oxidative status in patients with chronic kidney disease / V. S. Vasylenko, L. V. Korol, O. B. Kuchmenko, N. M. Stepanova // *Ukr. Biochem. J.* – 2020. – Vol. 92 (5). – P. 70–77. DOI: 10.15407/ubj92.05.070. – Access mode : <http://ua.ukrbiochemjournal.org/2020/12/%d0%be%d0%ba%d1%81%d0%b8%d0%b4%d0%b0%d1%82%d0%b8%d0%b2%d0%bd%d0%b8%d0%b9-%d1%81%d1%82%d0%b0%d1%82%d1%83%d1%81-%d1%83-%d0%bf%d0%b0%d1%86%d1%96%d1%94%d0%bd%d1%82%d1%96%d0%b2-%d1%96%d0%b7-%d1%85%d1%80.html#more-4418>.

8. Association between indoxyl sulfate and bone histomorphometry in pre-dialysis chronic kidney disease patients / F. C. Barreto, D. V. Barreto, M. E. F. Canziani [et al.] // *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. – 2014. – Vol. 36 (3). – P. 289–296. DOI: 10.5935/0101-2800.20140042. – Access mode : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25317610/>.
9. Indoxyl Sulfate Induces Endothelial Cell Senescence by Increasing Reactive Oxygen Species Production and p53 Activity / Y. Adelibieke, H. Shimizu, G. Muteliefu [et al.] // *Journal of Renal Nutrition*. – 2012. – Vol. 22 (1). – P. 86–89. DOI: 10.1053/j.jrn.2011.10.027. – Access mode : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1051227611002172>.
10. Fujii H. Role of oxidative stress and indoxyl sulfate in progression of cardiovascular disease in chronic kidney disease / H. Fujii, K. Nakai, M. Fukagawa // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. – 2011. – Vol. 15(2). – P. 125–128. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00883.x.
11. Dou L. The harmful effect of indoxyl sulfate on neovascularization in chronic kidney disease / L. Dou, S. Burtay // *Kidney International*. – 2016. – Vol. 89 (3). – P. 532–534. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.030. – Access mode : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26880447/>.
12. Indoxyl sulfate and p-Cresyl sulfate in chronic kidney disease. Could these toxins modulate the antioxidant Nrf2-Keap1 pathway? / M. B. Stockler-Pinto, D. Fouque, C. O. Soulage [et al.] // *Journal of Renal Nutrition*. – 2014. – Vol. 24 (5). – P. 286–291. DOI: 10.1053/j.jrn.2013. – Access mode : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1051227611002172>.
13. Curzon G. A method for the determination of urinary indoxylsulphate (indican) / G. Curzon // *Clin. Chim. Acta*. – 1962. – Vol. 7. – P. 657–663. – Access mode : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14024374/>.
14. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease / S. Marzocco, F. Dal Piaz, L. Di Micco [et al.] // *Blood Purification*. – 2013. – Vol. 35 (1–3). – P. 196–201. DOI: 10.1159/000346628. – Access mode : <https://www.karger.com/Article/Abstract/346628>.

REFERENCES

1. Hung S, Kuo K, Wu C, Tarng D. Indoxyl sulfate: A novel cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(2): 5022. DOI: 10.1161/jaha.116.005022.
2. Meijers BKI, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(3): 759-61. DOI: 10.1093/ndt/gfq818. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/26/3/759/1841292>.
3. Yu M, Kim YJ, Kang D-H. Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;6(1): 30-9. DOI: 10.2215/cjn.05340610. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/content/6/1/30.short>.
4. Adesso S, Magnus T, Cuzzocrea S, Campolo M, Rissiek B, Paciello O. et al. Indoxyl Sulfate Affects Glial Function Increasing Oxidative Stress and Neuroinflammation in Chronic Kidney Disease: Interaction between Astrocytes and Microglia. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8. DOI: 10.3389/fphar.2017.00370. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00370/full>.
5. Tummalapalli L, Nadkarni GN, Coca SG. Biomarkers for predicting outcomes in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2016;25(6): 480-6. DOI: 10.1097/mnh.0000000000000275. Available from: https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/Abstract/2016/11000/Biomarkers_for_predicting_outcomes_in_chronic.4.aspx.
6. Lin CJ, Wu CJ, Wu PC, Pan CF, Wang TJ, Sun FJ. Indoxyl sulfate impairs endothelial progenitor cells and might contribute to vascular dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2016;41(6): 1025-36. DOI: 10.1159/000452604. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/452604>
7. Vasylychenko VS, Korol LV, Kuchmenko OB, Stepanova NM. The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr. Biochem. J.* 2020;92(5): 70-7. DOI: 10.15407/ubj92.05.070. Available from: <http://ua.ukrbiochemjournal.org/2020/12/%d0%be%d0%ba%d1%81%d0%b8%d0%b4%d0%b0%d1%82%d0%b8%d0%b2%d0%bd%d0%b8%d0%b9-%d1%81%d1%82%d0%b0%d1%82%d1%81-%d1%83-%d0%bf%d0%b0%d1%86%d1%96%d1%94%d0%bd%d1%82%d1%96%d0%b2-%d1%96%d0%b7-%d1%85%d1%80.html#more-4418>.
8. Barreto FC, Barreto DV, Canziani MEF, Tomiyama C, Higa A, Mozar A. Association between indoxyl sulfate and bone histomorphometry in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2014;36(3). DOI: 10.5935/0101-2800.20140042. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25317610/>.
9. Adelibieke Y, Shimizu H, Muteliefu G, Bolati D, Niwa T. Indoxyl sulfate induces endothelial cell senescence by increasing reactive oxygen species production and p53 activity. *Journal of Renal Nutrition*. 2012;22(1): 86-9. DOI: 10.1053/j.jrn.2011.10.027. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1051227611002172>.
10. Fujii H, Nakai K, Fukagawa M. Role of oxidative stress and indoxyl sulfate in progression of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2011;15(2): 125-8. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00883.x.
11. Dou L, Burtsey S. The harmful effect of indoxyl sulfate on neovascularization in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2016;89(3): 532-4. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.030. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26880447/>.
12. Stockler-Pinto MB, Fouque D, Soulage CO, Croze M, Mafra D. Indoxyl sulfate and p-Cresyl sulfate in chronic kidney disease. Could these toxins modulate the antioxidant Nrf2-keap1 pathway? *Journal of Renal Nutrition*. 2014;24(5): 286-91. DOI: 10.1053/j.jrn.2013. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1051227611002172>.
13. Curzon G, Walsh J. A method for the determination of urinary indoxylsulphate (indican). *Clin Chim Acta*. 1962;7: 657-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14024374/>.
14. Marzocco S, Dal Piaz F, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Tartaglia D et al. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. *Blood Purification*. 2013;35(1-3): 196-201. DOI: 10.1159/000346628. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/346628>.

УДК 616.89-008.441-054.73-08:614.212:616.89(477.84)
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13031

О. П. Венгер, В. В. Шкробот, Т. І. Іваніцька, Х. В. Дуве, К. О. Герасимюк

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ДОСВІД НАДАННЯ ДОПОМОГИ ВНУТРІШНЬО ПЕРЕМІЩЕНИМ ОСОБАМ, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЯ У КНП «ТЕРНОПІЛЬСЬКА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНА ЛІКАРНЯ» ТОР

Досвід надання допомоги внутрішньо переміщеним особам, які лікувалися у КНП «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» ТОР

О. П. Венгер, В. В. Шкробот, Т. І. Іваніцька,
Х. В. Дуве, К. О. Герасимюк

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Після початку повномасштабного вторгнення росії в Україну Тернопільщина стала однією з областей, де тисячі наших співвітчизників знаходять притулок та намагаються повернутися до звичайного життя, а отже, потребують соціальної та психологічної підтримки.

Мета дослідження – вивчити фізіологічні, психоемоційні, соціально-психологічні та інформаційні чинники, які спричинили психологічний дискомфорт у внутрішньо переміщених осіб.

Матеріали і методи. Ми опитали 426 внутрішньо переміщених осіб (166 чоловіків та 260 жінок), при цьому використали: загальну анкету, що оцінювала соціально-демографічні дані та інформацію про наявність в анамнезі психічних розладів, шкалу депресії, тривоги та стресу (DASS-21), методику визначення стресостійкості та соціальної адаптації Т. Холмса і Р. Раге, методи математичної статистики.

Результати. Встановили, що у внутрішньо переміщених осіб, які не мали психічних порушень до початку повномасштабної війни, спостерігалася поступова адаптація до різних стресогенних чинників у всіх досліджуваних підгрупах. У жінок фізіологічні, психоемоційні та соціально-психологічні чинники були активніше виражені у всіх часових проміжках, аніж у чоловіків. У групі умовно здорових осіб, у яких були визначені окремі психічні симптоми, що не сягали клінічного рівня, соціально-психологічний чинник значною мірою почав впливати на стресостійкість респондентів через деякий час після того, як дані респонденти покинули зону бойового конфлікту. В групі осіб, які страждали від психічних розладів, спостерігали поступове погіршення стресостійкості під впливом соціально-психологічних чинників після втечі із зони бойових дій, а вплив психоемоційних чинників після переїзду в умовно безпечне місце залишився значущим.

Висновки. Найменша опірність до стресогенних чинників спостерігалася у внутрішньо переміщених

The experience of providing assistance to internally displaced persons treated in the municipal non-profit enterprise ternopil regional clinical psychoneurological hospital of Ternopil regional council

O. P. Venger, V. V. Shkrobot, T. I. Ivanitska, K. V. Duve,
K. O. Herasymuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: ivanitska_te@tdmu.edu.ua

Summary. After the start of the full-scale Russian invasion of Ukraine, the Ternopil region became one of those, where thousands of our compatriots found refuge and tried to return to normal living, and therefore required social and psychological support.

The aim of the study – to examine the physiological, psycho-emotional, socio-psychological, and informational factors that caused psychological discomfort in internally displaced persons.

Materials and Methods. 426 internally displaced persons (166 men and 260 women) were interviewed. The general questionnaire that assessed socio-demographic data and information on the history of mental disorders, the scale of depression, anxiety, and stress (DASS-21), The Holmes and Rage Stress Inventory, and the statistical methods were applied.

Results. We explored that internally displaced persons who, previously before the start of a full-scale war, did not have mental disorders showed a gradual adaptation to various stressors in all the subgroups. In women, physiological, psycho-emotional, and socio-psychological factors were more expressed in all time intervals than in men. In the group of relatively healthy individuals who were diagnosed with some mental symptoms that did not reach the clinical level, the socio-psychological factor began to significantly affect the stress resistance of respondents some period after these respondents left the conflict zone. In the group of people suffering from mental disorders, there was a gradual deterioration of stress resistance under the influence of socio-psychological factors after escaping from the war zone, and the impact of psycho-emotional factors after moving to a relatively safe place remained significant.

Conclusions. Thus, the least resistance to stressors was observed in internally displaced persons who were diagnosed with mental disorders. In women, physiological, psycho-emotional, and socio-psychological factors were

©О. П. Венгер та ін., 2022

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

2(12), 2022

осіб, в яких були виявлені психічні порушення. У жінок фізіологічні, психоемоційні та соціально-психологічні чинники були активніше виражені у всіх групах в жінок, аніж у чоловіків. Високий рівень опірності стресовим подіям був притаманний внутрішньо переміщеним особам, які не мали порушень у психічній сфері, а низький – особам із психічними розладами. Для пришвидшення адаптаційних процесів психокорекційну роботу варто розпочинати у перші дні після переїзду і використовувати техніки когнітивно поведінкової, раціональної психотерапії та допоміжні техніки.

Ключові слова: внутрішньо переміщені особи; стрес; адаптація; психічні порушення; психічна травма.

ВСТУП

Після початку повномасштабної війни з росією понад 7,7 млн українців стали внутрішньо переміщеними особами. За даними Міжнародної організації з міграції, частка переселенців у загальній кількості населення України зросла до 17,5 %, тобто кожна шоста людина стала внутрішньо переміщеною особою. Результати останнього дослідження, яке було проведене з 11 до 17 квітня, показали, що не менше 60 % внутрішньо переміщених осіб становлять жінки. При цьому більше половини переселенців повідомили про відсутність деяких харчів і недостатню кількість продуктів для підтримки добового раціону. Також 28 % сімей із дітьми до п'яти років зіткнулися зі складнощами в отриманні достатньої кількості їжі для своїх дітей [1].

В умовах воєнного стану Тернопільщина стала однією з областей, де тисячі наших співвітчизників знаходять прихисток та отримують соціальну і психологічну підтримку. Станом на 17 травня на Тернопіллі зареєстровано 89 293 внутрішньо переміщених осіб. Станом на 9 травня 2022 р. Тернопільська міська територіальна громада прийняла 37 559 осіб, з яких – 11 425 отримали прихисток на декілька днів, а 26 134 (з них: діти до 6 років – 2 779, з 6 до 18 років – 4 259) – залишилися у Тернополі на тривалий період [2].

У зв'язку з масштабами проблеми, постала необхідність дослідити стресостійкість людей, які вимушено покинули свої домівки, їхні адаптаційні можливості, знайти, які чинники впливають на почуття психологічного комфорту та виокремити принципи надання психологічної допомоги внутрішньо переміщеним особам.

Метою дослідження було вивчити фізіологічні, психоемоційні, соціально-психологічні та інформаційні чинники, які спричинили психологічні порушення у внутрішньо переміщених осіб.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

З дотриманням принципів біомедичної етики, на підставі інформованої згоди ми опитали 426

more expressed in all groups than in men. The high level of resistance to stressful events was typical for internally displaced persons who did not have mental disorders, and low – for those persons with mental disorders. The psycho-correctional work and use of cognitive-behavioral techniques as well as rational psychotherapy and auxiliary techniques should begin in the first days after moving out in order to speed up the adaptation process.

Key words: internally displaced persons; stress; adaptation; mental disorders; mental trauma.

внутрішньо переміщених осіб (166 чоловіків та 260 жінок), які вимушено покинули рідні міста із зони збройного конфлікту та відчули безпосередній стресовий чинник (у вигляді перетинання блокпостів з окупантами, з наведенням зброї, приниженням у вигляді роздягання, фізичного впливу, перебування під обстрілами, переховування в підвалах, перебування під завалами, споглядання розстріляних та понівечених тіл, депривації тепла, їжі, світла, води тощо) і мали психоемоційні порушення різної складності. Середній вік досліджуваних становив (35±9,5) року. Дослідження тривало з лютого до травня 2022 р. Для збору даних та оптимізації отриманих результатів, ми використали:

1. Загальну анкету, за допомогою якої оцінювали соціально-демографічні дані (вік, стать, сімейний стан) та інформацію про наявність в анамнезі психічних розладів.

2. Шкалу депресії, тривоги та стресу (DASS-21).

3. Методику визначення стресостійкості та соціальної адаптації Т. Холмса і Р. Прає.

4. Методи математичної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Після 24 лютого безліч громадян вимушено покинули свої домівки, деяким із них довелося перебувати певний час під окупацією, чути обстріли, вони не мали змоги задовільнити базові фізіологічні потреби, ставали свідками масових поранень та смертей. Дані події для багатьох, безумовно, стали травматичними і могли нести серйозну шкоду для психоемоційного стану [3]. Від початку повномасштабного вторгнення Тернопільщина стала одним з осередків надання допомоги внутрішньо переміщеним особам, де одне з чільних місць зайняла фахова психіатрична, психологічна та психотерапевтична допомога.

З початку березня до кінця травня у КНП «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» ТОР звернулося близько тисячі внутрішньо переміщених осіб і різними психологічними та психіатричними запитами. 569 особам надали медичну допомогу у відділеннях цієї лікарні.

Основними клінічними діагнозами внутрішньо переміщених осіб, які проходили лікування у психіатричних відділеннях за період з 24 лютого 2022 до 20 травня 2022 р. були: розлади адаптації (25 %), органічні психічні розлади (18 %), шизофренія (13 %), психічні розлади внаслідок дисфункції головного мозку (6 %), органічні розлади особистості (3 %) та інші. Ми надали допомогу мешканцям практично усіх областей України (Дніпропетровської, Чернігівської, Київської, Харківської, Одеської, Житомирської, Полтавської, Запорізької, Луганської, Миколаївської, Донецької, Сумської, Хмельницької, Херсонської і Республіки Крим), але більшість внутрішньо переміщених осіб переїхала в Тернопільську область з Київської (33 %), Харківської (20 %) Донецької (14 %) та Дніпропетровської областей (7 %).

Чільне місце серед звернень (у загальній вибірці) посідали розлади, пов'язані з адаптацією та підвищеним особистісним реагуванням на травматичні та стресові події. Постає необхідність дослідити, які чинники впливають на здатність адаптуватися до нових умов перебування у кризовий час, аби вміти виокремити групи ризику, що потребують допомоги спеціалістів у сфері психічного здоров'я і при потребі превентивно [4] надавати необхідну підтримку.

Для проведення дослідження стресостійкості та соціальної адаптації внутрішньо переміщених осіб, які тимчасово перебувають у Тернопільській області, було опитано 426 обстежених. Для них первинно провели скринінг за шкалою депресії, тривоги та стресу DASS-21 і згідно з результатами, поділили на три групи відносно наявності у них психічних порушень та шість підгруп відносно статі (рис. 1):

– перша група – 188 внутрішньо переміщених осіб, у яких не було виявлено психічних розладів (умовно здорові): 84 чоловіки і 104 жінки;

– друга група – 136 осіб, у яких були визначені окремі психічні симптоми, що не сягали клінічного рівня (група ризику): 54 чоловіки і 82 жінки;

– третя група – 102 особи, які звернулися за медичною допомогою, та мали діагностовані психічні розлади (обстежені з психічними розладами): 28 чоловіків і 74 жінки.

Для подальшого дослідження було використано методичку визначення стресостійкості та соціальної адаптації Т. Холмса і Р. Прає. Усім обстеженим провели оцінку стресогенних чинників, а саме, фізіологічні, психоемоційні, соціально-психологічні та інформаційні (фізіологічні: соматичні проблеми, супутні захворювання інших органів і систем та фактори навколишнього середовища; психоемоційні чинники включали: афективні порушення, надмірне емоційне реагування та психічні порушення в анамнезі; соціально-психологічні: наявність групи підтримки, вищі комунікативні навички, житло та фінанси; інформаційні чинники: блокування мережі в момент окупації, відсутність інформаційної гігієни та тимчасова втрата зв'язку з рідними). Дослідження проводили під час первинного обстеження внутрішньо переміщених осіб, коли вони звернулися зі скаргами на порушення психоемоційного стану, а також через 1 і 2 місяці з часу їхнього перебування в Тернополі.

Після проведення обстеження та інтерпретації отриманих результатів, ми встановили, що у першій групі внутрішньо переміщених осіб (здорові) спостерігалася поступова адаптація з часом до різних стресогенних чинників у всіх досліджуваних підгрупах. Дана реакція є нормальною фізіологічною реакцією на травматичну подію, яка стала затяжною і пояснюється адекватними компенсаторними механізмами у здорових людей. У жінок фізіологічні, психоемоційні та соціально-психологічні чинники були активніше виражені у всіх часових проміжках, аніж у чоловіків, що може пояснюватися надмірним соматопсихологічним реагуванням, пов'язаним із гендерними фізіологічними особливостями. Додаткової уваги потребує інформаційний чинник, який у жінок під час перебування у зоні бойових дій був суттєво нижчим, ніж у чоловіків. Під час індивідуаль-

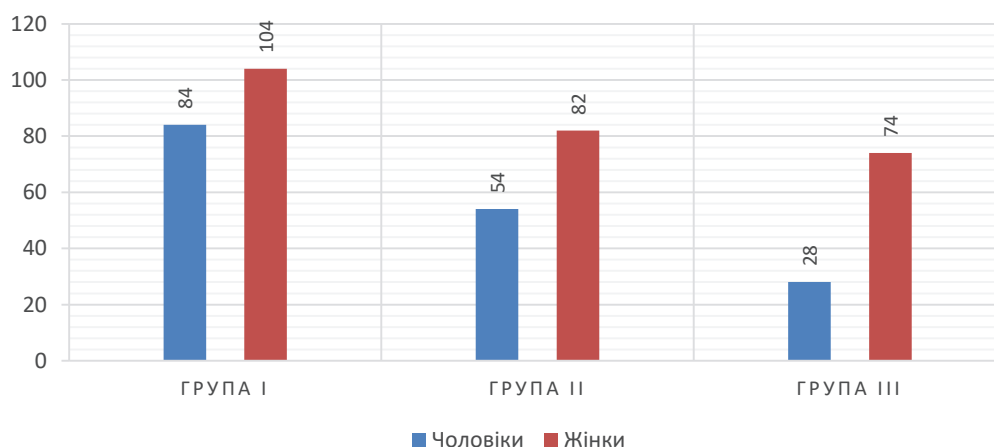


Рис. 1. Поділ респондентів за наявністю психічних порушень та статтю.

ного спілкування з респондентками встановили, що для них найважливішим було перемістити у безпечні умови своїх рідних, подбати про дітей «тут і тепер» (забезпечити їхню безпеку, сон, харчування, тепло, гігієну), незалежно від того, які події відбувалися навколо, тому вони не відстежували увесь актуальний інформаційний потік (табл. 1).

У другій групі (умовно здорових внутрішньо переміщених осіб, в яких були визначені окремі психічні симптоми, що не сягали клінічного рівня) соціально-психологічний чинник значною мірою почав впливати на стресостійкість респондентів через деякий час після того як вони покинули зону бойового конфлікту. Респонденти пов'язували дану реакцію з тим, що реагування на зміну оточення у них почалося після первинної адаптації і відчуття умовної безпеки. У жінок фізіологічні, психоемоційні та соціально-психологічні чинники були активніше виражені в усіх часових проміжках, аніж у чоловіків (подібно до ситуації у першій групі); проте інформаційний чинник залишився

стало важливим у формуванні стресостійкості для респондентів-чоловіків, які активно стежили за подіями для стратегічного планування подальших кроків задля покращення безпеки себе та свого близького оточення (табл. 2).

У третій групі внутрішньо переміщених осіб (тих, хто страждав від різних невротичних і психотичних психічних розладів) спостерігалось поступове погіршення стресостійкості під впливом соціально-психологічних чинників після втечі із зони бойового конфлікту; зокрема для психотичних пацієнтів такі фактори, як втрата житла та вимушена «неприємна» комунікація з новими людьми, порушення звичного способу життя спричинили загострення психічної патології. Вплив психоемоційних чинників після переїзду в умовно безпечне місце залишився значущим; тобто спостерігалось підвищення емоційного реагування й афективних проявів у пацієнтів із психічними порушеннями в анамнезі, що було фактором, який не дозволяв швидко адаптуватися в стресовій ситуації. У цій групі також проявлялася

Таблиця 1. Стресогенні чинники в обстежених внутрішньо переміщених осіб першої групи (здорові)

Стресогенний чинник		Фізіологічний чинник		Психоемоційний чинник		Соціально-психологічний чинник		Інформаційний чинник	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Під час первинного обстеження	чоловіки, n=84	63	75,00	65	80,25	69	82,14	75	89,29
	жінки, n=104	104	99,04	104	100,00	75	72,12	50	48,08
Через 1 місяць	чоловіки, n=84	40	47,62	49	58,33	51	60,71	69	82,14
	жінки, n=104	67	64,42	78	77,23	71	68,27	28	27,72
Через 2 місяці	чоловіки, n=84	18	21,43	25	29,76	24	28,57	32	38,09
	жінки, n=104	23	22,77	35	34,65	21	20,19	22	21,15

Таблиця 2. Стресогенні чинники в обстежених внутрішньо переміщених осіб другої групи (групи ризику)

Стресогенний чинник		Фізіологічний чинник		Психоемоційний чинник		Соціально-психологічний чинник		Інформаційний чинник	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Під час первинного обстеження	чоловіки, n=54	49	90,74	51	94,44	33	61,11	38	70,37
	жінки, n=82	81	98,78	82	100,00	65	79,27	62	76,82
Через 1 місяць	чоловіки, n=54	25	46,30	43	79,63	29	53,70	45	83,33
	жінки, n=82	41	50,00	71	86,58	69	84,14	35	42,68
Через 2 місяці	чоловіки, n=54	21	38,89	25	46,30	38	70,37	28	51,85
	жінки, n=82	31	37,80	34	41,46	69	84,14	25	30,49

гендерна різниця, зокрема у жінок фізіологічні, психоемоційні та соціально-психологічні чинники були активніше виражені в усіх часових проміжках, аніж у чоловіків (табл. 3).

Також ми виявили, що найчастіше високий рівень опірності стресовим подіям був притаманний внутрішньо переміщеним особам першої групи (у 15,96 %), а низький – особам третьої групи (у 76,47 %) (рис. 2). Це пов'язано з тим, що люди, які страждають від психічних порушень, витрачають багато внутрішнього ресурсу на адаптаційні процеси. Отже, їм притаманна низька опірність до стресових подій.

Ми встановили, що кращу стресостійкість спостерігали у внутрішньо переміщених осіб із вищим показником інтелектуального коефіцієнта, людей схильних до творчості (митців, науковців, викладачів), або тих, які були прихильниками релігійних переконань. На нашу думку, це пов'язано з тим, що такі особи дуже швидко пропрацьовували негативні емоції, проектуючи їх у саморозвиток і тому якісно відновлювали внутрішній ресурс.

Результати проведеного дослідження [5] загалом співпадають із висновками численних аналізів про те, що міграція (особливо вимушена) асоціюється з розладами психічного здоров'я, при цьому психопатологічні та психологічні наслідки міграції та внутрішнього переселення спостерігаються у 50,0 % таких осіб [6]. У сучасних дослідженнях визначені ключові проблеми психічного здоров'я внутрішньо переміщених осіб, які базуються на трьох основних тезах:

1. Вимушене переселення є чинником ризику порушення психічного здоров'я.

2. Вимушене переселення та міграція впливають як на біологічні, так і на психосоціальні механізми розвитку і формування психопатологічних та психологічних порушень.

3. Традиційні психіатричні критерії не завжди можливо застосувати для мігрантів та внутрішньо переміщених осіб, спектр психологічних проявів та проблеми, в яких не вичерпуються лише критеріями МКХ-10.

Таблиця 3. Стресогенні чинники в обстежених внутрішньо переміщених осіб третьої групи (пацієнти з психічними розладами)

Стресогенний чинник		Фізіологічний чинник		Психоемоційний чинник		Соціально-психологічний чинник		Інформаційний чинник	
		n	%	n	%	n	%	m	%
Під час первинного обстеження	чоловіки, n=28	25	89,28	27	96,43	16	57,14	25	89,28
	жінки, n=74	70	94,59	73	98,65	35	47,30	35	47,30
Через 1 місяць	чоловіки, n=28	11	39,29	17	60,71	23	82,14	23	82,14
	жінки, n=74	25	33,78	67	90,54	60	81,08	21	28,38
Через 2 місяці	чоловіки, n=28	7	25,00	25	89,29	21	75,00	9	32,14
	жінки, n=74	19	25,67	49	66,22	61	82,43	15	20,27

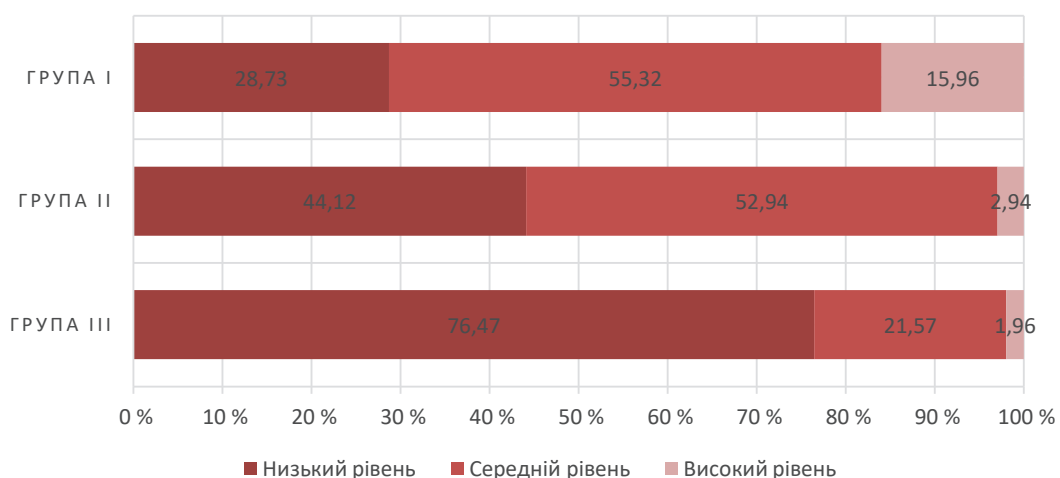


Рис. 2. Рівень опірності стресовим подіям у внутрішньо переміщених осіб.

Наступним етапом нашого дослідження було пришвидшення ресоціалізації та покращення стресостійкості наших пацієнтів. Для цього було проведено ряд тренінгів, бесід та психотерапевтичних груп, які включали травмо-фокусовану когнітивно-поведінкову та раціональну психотерапію, сугестивні та арт-терапевтичні техніки.

На основі отриманих даних створено реабілітаційну програму для внутрішньо переміщених осіб [7, 8]. В основу програми покладено результати нашого дослідження щодо рівня стресостійкості, реадaptaції та ресоціалізації [9, 10]. Після узагальнення результатів ми виокремили наступні принципи психотерапевтичної роботи з внутрішньо переміщеними особами:

1. Психосвітні заходи для даної категорії людей проводять в перші дні знайомства.

2. Психотерапевтична робота згідно з доказовою медициною є пріоритетним заходом у реабілітаційному процесі внутрішньо переміщених осіб. Метою таких інтервенцій є зменшення проявів психосоціальної дезадаптації.

3. Для реабілітації даної групи пацієнтів використовуємо як індивідуальні, так і групові заняття.

4. Рекомендують використовувати техніки, що базувалися на принципах травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової та раціональної психотерапії з включенням допоміжних технік (сугестивна психотерапія, техніка релаксації, заземлення, дихальні вправи, арт-терапія).

5. Вибір методики та частоти психотерапевтичних занять залежать від варіанта та ступеня тяжкості психосоціальної дезадаптації, рівня стресостійкості, індивідуальних особливостей внутрішньо переміщених осіб та наявності невротичної патології.

Дані принципи психотерапевтичної роботи можна активно застосовувати для людей, які постраждали під час воєнного чи іншого міжнародного

збройного конфлікту і вимушено покинули свої домівки [11].

Ми розпочали тривалу психотерапевтичну корекцію внутрішньо переміщених осіб, під час якої, за допомогою об'єктивних методів обстеження, досліджується вплив різних психотерапевтичних технік на регресію невротичних та психотичних симптомів у даних респондентів. Про результати даної роботи буде повідомлено у наступних публікаціях.

Міжнародний збройний конфлікт та психотравматизація великої кількості цивільних громадян, які стали внутрішньо переміщеними особами, потребують проводити подальші активні дослідження у структурі психопатологічних розладів у даної категорії осіб, зокрема вивчати особливості невротичної та психотичної симптоматики, а також реалізовувати пошуки нових методів лікування (як медикаментозного, так і психотерапевтичного), які значно пришвидшать процес ресоціалізації та реадaptaції.

ВИСНОВКИ

Найменшу опірність до стресогенних чинників і можливість адаптації спостерігали у внутрішньо переміщених осіб, у яких були виявлені психічні порушення. У жінок усіх груп фізіологічні, психоемоційні та соціально-психологічні чинники були активніше виражені, аніж у чоловіків; проте інформаційний чинник залишився стало важливим у формуванні стресостійкості для респондентів-чоловіків. Високий рівень опірності стресовим подіям був притаманний внутрішньо переміщеним особам, які не мали порушень у психічній сфері, а низький – особам із психічними розладами. Для пришвидшення адаптаційних процесів внутрішньо переміщених осіб психокорекційну роботу варто розпочинати у перші дні після переїзду і використовувати техніки когнітивно поведінкової, раціональної психотерапії та допоміжні техніки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Міжнародна організація з міграції. Війна з росією: кожен шостий українець став переселенцем. – <https://edition.cnn.com/europe/live-news/ukraine-russia-putin-news-04-21-22/index.html>

2. Тернопільська міська рада. Понад 26 тисяч внутрішньо переміщених осіб залишились у Тернопільській громаді на тривалий період. – <https://ternopilcity.gov.ua/news/59390.html>

3. Моргун А. Війна Росії проти України: тенденції конфліктного дискурсу в сучасних українських ЗМІ / А. Моргун ; за ред. О. О. Рафальського // Наукові записки Інституту політичних і етнонаціональних досліджень імені І. Ф. Кураса НАН України. – Ніжин : ПП Лисенко М. М., 2016. – № 3–4 (83–84). – С. 352–362.

4. Впровадження в систему навчального процесу програм для студентів-парамедиків на кафедрі психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського національного медичного університету / О. П. Венгер, Ю. І. Мисула, О. Є. Смашна [та ін.] // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2021. – № 2 – С. 53–56.

5. Венгер О. П. Особливості депресивних розладів у емігрантів та реемігрантів / О. П. Венгер // Медична психологія. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 27–30.

6. Особливості психічного стану внутрішньо переміщених осіб (структура та вираженість психопатологічних порушень) / Н. О. Марута, І. О. Явдак, С. П. Колядко [та ін.] // Медична психологія. – 2019. – № 3. – С. 40–44.

7. Panov M. Psychological characteristics of the professional readaptation of the unemployed belonging to the category of internally displaced persons / M. Panov. – 2019. – No. 5(8). P. 295–305. DOI: 10.31108/1.2019.5.8.19.

8. Чуйко О. Соціальна підтримка в структурі особистих ресурсів внутрішньо переміщених осіб / О. Чуйко, А. Голотенко // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія «Психологія». – К., 2017. – № 1(6). – № 2(7). – С. 146–150.

9. Хаустова О. О. Психосоціальна реабілітація: проблеми і шляхи вирішення / О. О. Хаустова // Архів психіатрії. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 36–42.

10. Berry J. W. Stress perspectives on acculturation // *Acculturation Psychology* / Ed. by D. L. Sam, J. W. Berry. – Cambridge : Cambridge University press, 2006. – P. 43–57.

11. Ager A. Understanding integration: A conceptual framework / A. Ager, A. Strang // *Journal of Refugee Studies*. – 2008. – Vol. 21, No. 2. – P. 166–191.

REFERENCES

1. International Organization for Migration. War with Russia: every sixth Ukrainian became an immigrant. Available from: <https://edition.cnn.com/europe/live-news/ukraine-russia-putin-news-04-21-22/index.html>

2. Ternopil City Council. More than 26,000 internally displaced persons remained in the Ternopil community for a long time. Available from: <https://ternopilcity.gov.ua/news/59390.html>

3. Morgun A. Russia's war against Ukraine: trends in conflict discourse in modern Ukrainian media. *Scientific Notes of the IF Kuras Institute for Political and Ethnonational Studies of the National Academy of Sciences of Ukraine* 2016;3-4(83-84): 352–62. Ukrainian.

4. Venger OP, Mysula YI, Smashna OY, Sas LM, Bilous VS, Ivanitska TI [etc.]. [Introduction of programs for paramedic students at the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Ternopil National Medical University]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. 2021.2: 53-6. Ukrainian.

5. Venger OP [Peculiarities of depressive disorders in emigrants and re-emigrants]. *Medychna Psyholohiia*. 2015;10(2): 27-30. Ukrainian.

6. Maruta NO, Yavdak IO, Kolyadko SP. [Peculiarities of the mental state of internally displaced persons (structure and severity of psychopathological disorders)]. *Medychna Psyholohiia*. 2019.3: 40-4. Ukrainian.

7. Panov M. Psychological characteristics of the professional readaptation of the unemployed belonging to the category of internally displaced persons. 2019;5(8): 295-305. DOI: 10.31108/1.2019.5.8.19.

8. Chuiko O, Holotenko A. [Social support in the structure of personal resources of internally displaced persons]. *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu imeni Tarasa Shevchenka. Seriiia «Psyholohiia»*. Kyiv, 2017;1(6),2(7): 146-50. Ukrainian.

9. Haustova OO. [Psychosocial rehabilitation: problems and solutions]. *Arkhiv Psykh*. 2015;21(2): 36-42. Ukrainian.

10. Berry JW. Stress perspectives on acculturation. Ed. by D.L. Sam, JW. Berry. Cambridge: Cambridge University press; 2006.

11. Ager A, Strang A. Understanding Integration: A Conceptual Framework. *Journal of Refugee Studies*. 2008;21;2: 166-91.

ДО ПИТАННЯ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ У ДІТЕЙ В ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ COVID-19

До питання імунопрофілактики інфекційних хвороб
у дітей в період пандемії COVID-19

Н. В. Друцул-Мельник, Л. А. Іванова,
О. К. Колоскова, М. Н. Гарас

Буковинський державний медичний університет

Резюме. Обмежувальні заходи під час пандемії COVID-19 та бажання мінімізувати контакти дітей призвели до зниження охоплення рутинними щепленнями у всіх вікових групах. Перерви у рутинній імунізації можуть призводити до спалахів вакцин керованих інфекційних захворювань, що буде додатковим навантаженням на систему охорони, переважану через пандемію COVID-19. В цій ситуації загострюється роль медичного персоналу як джерела об'єктивної інформації із залученням усього мотиваційного потенціалу.

Мета дослідження – проаналізувати стан прихильності батьків дітей до імунізації із визначенням ролі та місця різноманітних джерел інформації щодо питань імунопрофілактики, зокрема і медичних працівників.

Матеріали і методи. Для досягнення мети ми провели анонімне опитування 87 батьків, діти яких перебували на стаціонарному лікуванні в ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» або звертались за амбулаторною допомогою в КПН «Міська дитяча поліклініка» м. Чернівці з використанням розробленої анкети, що містила 14 запитань із варіантами відповідей.

Результати. Більшість батьків (82 %) під час опитування висловила позитивне ставлення до вакцинації, частка батьків має неоднозначне ставлення до вакцинації, тому поки що відмовляється, та тих, які негативно ставляться до окремих вакцин, сягає 16 %. Дослідження також демонструє певний дисбаланс між персональним вакцинальним анамнезом батьків та історією вакцинації власних дітей. При з'ясуванні найбільш важливих, на думку батьків, джерел інформації щодо імунізації у ході опитування встановлено, що 79 % батьків вважають, що це мають бути медичні працівники, водночас, як показало опитування, частка батьків, яка отримує необхідну актуальну інформацію щодо необхідності та користі вакцинації у медичних закладах, виявилась на 14 % меншою та склала відповідно 65 %.

Висновки. Установлено здебільшого позитивне ставлення батьків до проведення вакцинації та високий рівень їх довіри до медичних працівників як джерела відповідної інформації. Медичний персонал не використовує повною мірою власний «провакцинальний по-

Immunoprophylaxis of infectious diseases in children
during the COVID-19 pandemic

N. V. Drutsul-Melnyk, L. A. Ivanova, O. K. Koloskova,
M. N. Garas

Bukovynian State Medical University

e-mail: garas.mykola@bsmu.edu.ua

Summary. Restrictive rules during the COVID-19 pandemic and the desire to minimize children's contact have reduced the coverage of routine vaccinations in all age groups. Interruptions in routine immunization can lead to outbreaks of vaccine-control infectious diseases, which will be an additional burden on the public health care system overloaded by the COVID-19 pandemic. In this situation, the role of medical staff as a source of objective information with the involvement of all motivational potential is exacerbated.

The aim of the study – to analyze the parents' adherence to immunization with the definition of the role and place of various information sources of immunoprophylaxis, including health care professionals.

Materials and Methods. To achieve this goal, we conducted an anonymous survey of 87 parents whose children were hospitalized at the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital or sought outpatient care at the Chernivtsi City Children's Polyclinic using a developed questionnaire containing 14 questions with answer options.

Results. The bigger part of parents (82 %) expressed a positive attitude to vaccination during the survey, the part of parents who have an ambiguous attitude to vaccination, so far refuse and those who have a negative attitude to some vaccines, reaches 16 %. The study also shows a certain imbalance between the personal vaccination history of parents and the history of vaccination of their own children. According to the parents' view (79 %), the most important sources of information on immunization should be health workers, while the survey shows that the part of parents who receive the necessary information about the benefits of vaccination in medical institutions were 14 % lower and amounted to 65 %.

Conclusions. The paper shows positive parents' adherence to vaccination and a high level of their trust in health care professionals as a source of relevant information. Health care professionals do not make full use of their own "vaccination potential" and in some cases are sources of negative information about vaccination. There is an urgent necessity in educational work of health care professionals

тенціал», а в окремих випадках є джерелом негативної інформації щодо вакцинації. Гострою є необхідність аргументованої просвітньої роботи з боку медичних працівників для підвищення прихильності населення до імунізації, особливо в умовах пандемії COVID-19.

Ключові слова: діти; імунопрофілактика; календар щеплень; пандемія COVID-19; медична сестра.

ВСТУП

Імунізація є одним із найефективніших та економічно доцільних заходів медичного втручання в епідемічний процес. Забезпечення права кожної дитини на здорове та повноцінне життя, у тому числі шляхом вчасної та якісної імунопрофілактики, належить до головних завдань держави [1].

Наразі в Україні рутинну вакцинацію проводять щодо 10 інфекційних захворювань: туберкульозу, поліомієліту, дифтерії, кашлюка, правця, кору, гепатиту В, гемофільної інфекції, краснухи, епідемічного паротиту. А дорослим кожних 10 років рекомендують повторно щепитись від дифтерії та правця, а також можливе щеплення від решти вакцинокерованих захворювань. МОЗ рекомендує додатково щепитись від ротавірусної інфекції, вітряної віспи, пневмококу, грипу, папіломавірусної інфекції [2, 3]. Очікується, що невдовзі перелік національного календаря вакцинації доповнить вакцинація від пневмококу [4].

ВООЗ дає свої рекомендації щодо вакцинації від певних захворювань дітей та дорослих. Кожна країна має власний календар щеплень, наближений до вказівок організації. Національні календарі в різних країнах відрізняються кількістю інфекційних захворювань, захист від яких забезпечується за кошти державного бюджету. В багатьох країнах Європи національні профілактичні календарі вакцинації передбачають щеплення від 12 до 17 інфекцій. Так, згідно з календарем профілактичних щеплень Австрії, вакцинують населення проти 17 захворювань, США – проти 16, Швейцарії – проти 14, Німеччини та Швеції – проти 13 [5].

Для порівняння ми проаналізували календарі щеплень України, а також Великої Британії, Німеччини, Чехії, Польщі та США.

В усіх перелічених країнах щеплюють проти дифтерії, правця, коклюшу, поліомієліту, гемофільної інфекції упродовж перших шести місяців життя та проти кору, паротиту й краснухи, коли дитині виповниться 1 рік. У всіх країнах вакцинація проти дифтерії, правця, кашлюку, поліомієліту, гемофільної інфекції розпочинається з 2-місячного віку, проте у Великій Британії дітей у цей період одночасно вакцинують ще й проти менінгококу, пневмококу і ротавірусу. Водночас, в Україні ці вакцини є рекомендованими. Вакцинацію проти пневмококу проводять одночасно з щепленнями проти дифтерії, правця, кашлюку, поліомієліту та

to increase the population's adherence to immunization, especially in the context of the COVID-19 pandemic.

Key words: children; immunoprophylaxis; vaccination schedule; COVID-19 pandemic; nurse.

Hib у Великій Британії, Німеччині, Чехії, Польщі, Італії. У Великій Британії, Німеччині, Чехії, Італії та США профілактичне щеплення проти менінгококу є обов'язковим [6–9].

Щодо термінів початку вакцинації проти кору, в усіх країнах це вік 12–15 місяців, використовуючи комбіновану вакцину (кір, паротит, краснуха). Дещо відрізняються терміни ревакцинації – в Україні у віці 6 років, а в Німеччині – 4 роки, Британії – 3 роки, Чехії, Румунії – 5 років, Польщі – 10 років [10].

Також обов'язковою є вакцинація проти гепатиту В на першому році життя, у більшості країн – при народженні дитини, особливо в групі ризику вертикальної трансмісії вірусу. Від гепатиту А обов'язково вакцинують лише в США [11].

У Польщі в першу добу після народження від туберкульозу щеплюють усіх малюків, окрім тих, чий батьки відмовилися. В Україні щеплення роблять на 3–5 добу життя немовляти. У Чехії – лише дітей із групи ризику в терміні між 4-ю добою та 6-м тижнем життя. Натомість, у США і Німеччині від туберкульозу немає обов'язкового щеплення, а у Великій Британії – за епідеміологічними показаннями (тільки у місцях поширення хвороби) [12].

Протилежною є ситуація із вакцинацією від ротавірусу – обов'язкова в США, Великій Британії, Німеччині, Італії і не входить до обов'язкових щеплень в Польщі та Чехії. Рекомендованим лише воно є в Україні [13]. В Україні не роблять обов'язкового щеплення від вітряної віспи. Натомість, вакцинація проти вітряної віспи присутня в календарях рутинної вакцинації Чехії, Польщі, Італії, США [14]. Проти папіломавірусу людини рутинно щеплюють у віці 12–13 років у Великій Британії, Німеччині, Італії, США [15].

У більшості країн вакцинація проти грипу є рутинною, зокрема у Великій Британії розпочинають її проводити на другому році життя. Проте немає обов'язкової імунізації проти грипу в Україні, а в Польщі – вона рекомендована дітям та похилим людям [16].

У Великій Британії та Італії осіб старшого віку (50 років та більше) щорічно щеплюють проти оперізувального герпесу. Щеплення проти кліщового енцефаліту є рекомендованим на території Чехії та в окремих місцевостях Фінляндії [17].

Поширення COVID-19 створило кризу в системах охорони здоров'я у всьому світі. Постраждали

і програми вакцинації, що призвело до зниження охоплення дітей профілактичними щепленнями. Проблеми були і до появи нової коронавірусної інфекції. Упродовж останніх 10 років рівень охоплення дітей профілактичними щепленнями так і не перевищив 85 % [18, 19]. Ця загальносвітова тенденція є особливо небезпечною для України, яка вже мала спалах кору в 2017–2019 рр., що виник через появу великого про шарку нещеплених осіб. А в 2020 р. зафіксовано 12 випадків правця, 6 з яких – у дітей віком від 10 до 17 років. У 2021 р. в нашій країні зареєстровано випадки поліомієліту [20].

Суттєвий спад вакцинації в Україні спостерігався з 2008 до 2016 р. Серед причин низьких показників охоплення щепленнями можна назвати відсутність довгострокової стратегії імунізації і належної державної політики з імунізацій, складності з фінансуванням державних програм, нерегулярність поставок деяких вакцин, а також популярність антивакцинального руху. З 2017 р. ситуація почала поступово покращуватись, але пандемія коронавірусу загострила проблему із плановою вакцинацією дітей [21].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, будь-які перерви у рутинній імунізації, навіть на короткий період, призведуть до ймовірних спалахів вакцинокерованих інфекцій або зростання кількості захворювань, поширенню яких можна запобігти шляхом вакцинації. Це буде додатковим навантаженням на системи охорони здоров'я у країнах, які вже й так перевантажені через пандемію COVID-19 [18, 19].

Окремо необхідно зазначити насторожено негативне ставлення населення до імунізації, непоінформованість батьків та сумніви щодо необхідності вакцинації, використання засобів масової інформації (у тому числі й Інтернет-ресурсів), а не сімейного лікаря, в якості основного джерела інформації, у результаті чого неперевірена інформація змушує людей боятися вакцин більше, ніж самих захворювань, які ці вакцини ефективно попереджують [22].

Метою дослідження було проаналізувати стан прихильності батьків дітей до імунізації із визначенням ролі та місця різноманітних джерел інформації щодо питань імунізацій, зокрема і медичних працівників.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для досягнення мети ми провели анонімне опитування 87 батьків, діти яких перебували на стаціонарному лікуванні в ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» або звертались за амбулаторною допомогою в КПН «Міська дитяча поліклініка» м. Чернівці. В якості інструменту опитування була використана анкета, яку ми розробили, що містила 14 запитань із варіантами відповідей. Респондентами переважно були матері (90,0 %). Середній вік опитаних матерів склав (31,5±0,7) року, батьків – (35±0,7) року. Середній вік дітей, з приводу яких батьки звертались за медичною допомогою, складав (5,4±0,4) року, тобто діти на момент анкетування повинні вже мати базовий рівень імунізації за віком.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Більшість батьків (82 %) під час опитування висловила позитивне ставлення до вакцинації (рис. 1).

Водночас, встановлено, що частка батьків має неоднозначне ставлення до вакцинації, тому поки що відмовляється, та тих, які негативно ставляться до окремих вакцин, сягає 16 %.

На нашу думку, отримані результати опитування дають можливість виявити «резерв» саме тих батьків, які при проведенні активної роз'яснювальної санітарно-просвітницької роботи медичними працівниками, можуть поповнити ряди прихильників вакцинації. Особливе місце у цьому процесі належить діяльності сестринського персоналу. Адже сьогодні роль медичної сестри в державі визначається як унікальної особи, що здатна самостійно виконувати коло визначених обов'язків на високому професій-

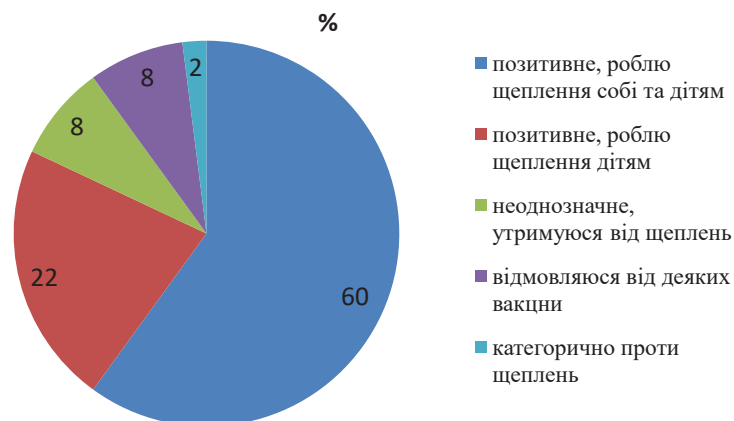


Рис. 1. Ставлення батьків до вакцинації.

ному рівні. Ефективне використання професійного потенціалу медичних сестер може суттєво вплинути на ефективність організації вакцинального процесу.

Ми також встановили, що дві третини батьків достатньо і чітко розуміють роль щеплень у попередженні інфекційних захворювань. Так, 32 % респондентів вважає, що вакцини захищають від інфекційних захворювань, 36 % опитаних впевнені в тому, що щеплення знижує ризик ускладнень при захворюванні. Проте 22 % батьків щеплюють своїх дітей, вважаючи вакцинацію обов'язковим медичним заходом, 10 % опитаних висловили побоювання, що дитину без довідки про вакцинацію не приймуть у дитячий заклад.

Наше дослідження демонструє певний дисбаланс між персональним вакцинальним анамнезом батьків та історією вакцинації власних дітей. Так, серед опитаних батьків, які були щеплені в дитинстві, частка склала 89 %, проте своїх дітей щепили 72 % респондентів. Ця різниця в 17 % теж може, на нашу думку, вказувати на резервні можливості активної роз'яснювальної роботи щодо підвищення прихильності до вакцинації. І в цьому випадку об'єктом впливу санітарно-просвітницької, інформаційної роботи повинні бути дідусі та бабусі, які часто беруть активну участь у вихованні онуків та можуть на власному прикладі сімейних традицій переконати дітей у необхідності вакцинації.

При з'ясуванні найбільш важливих, на думку батьків, джерел інформації щодо імунізації в ході опитування встановлено, що 79 % батьків вважають, що це мають бути медичні працівники. Проте 15 % респондентів надають перевагу інформації з Інтернет-мережі, 11% опитаних прагли отримувати її з засобів масової інформації, у 8 % випадків – користуватись порадами друзів та знайомих, а також релігійних організацій. Водночас, як показало опитування, частка батьків, яка отримує необхідну актуальну інформацію щодо необхідності та користі

вакцинації у медичних закладах, виявилась на 14 % меншою та склала відповідно 65 %. Цей показник може свідчити про недостатню активність медичної спільноти як потенційних джерел актуальної компетентної інформації щодо питань вакцинації. Гостроти дане твердження набуває при аналізі питань, що стосуються джерел негативної інформації щодо щеплень (рис. 2).

Необхідно зазначити, що поряд із «традиційними антивакцинаторами» – ЗМІ та Інтернет-ресурсами, медичні працівники заповнюють «ложку дьогтю» тими ж 13 %.

Ще однією прогалиною можна вважати дефіцит інформації батькам, яку надають лікарі та медичні сестри при проведенні щеплення. Так, лише 75 % батьків отримали повну інформацію від медичного персоналу про користь щеплення, дізнались про захворювання, проти якого дитина вакцинується, про можливі наслідки та ускладнення при конкретному захворюванні, та про саму вакцину. В чверті випадків батьки отримували мінімум інформації щодо вакцини та захворювання, від якого вона захищає (лише назву).

Таким чином, на основі проведеного опитування необхідно зазначити, що більшість батьків позитивно ставиться до вакцинації. Проте існують «резерви» прихильників вакцинації, ряди яких можуть бути поповнені за рахунок активної, об'єктивної роз'яснювальної роботи з боку медичних працівників, зокрема і медичних сестер, щодо батьків, які ще не визначились на користь вакцинації, та тих, хто проти окремих вакцин. Також для підвищення прихильності до вакцинації до роз'яснювальної роботи в родинах необхідно залучати бабусь та дідусів, діти яких щеплені, проте онуки не вакциновані. Незважаючи на доволі високий рівень довіри батьків до медичних працівників, як джерела достовірної важливої інформації щодо користі та необхідності щеплень, медичний персонал не завжди повноцінно і

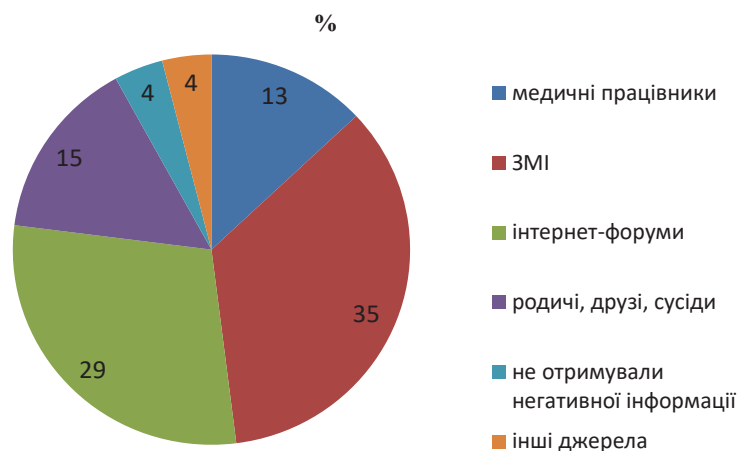


Рис. 2. Аналіз джерел негативної інформації про щеплень.

якісно здійснює належну роз'яснювальну роботу, в окремих випадках є носієм негативної інформації щодо імунізації. Тому наразі, особливо в умовах пандемії COVID-19, гострою є необхідність аргументованої просвітницької роботи з боку медичних працівників, зокрема і медичних сестер, для підвищення прихильності населення до імунізації з наданням коректної об'єктивної інформації.

ВИСНОВКИ

1. Перерви у рутинній вакцинації можуть призвести до ймовірних спалахів вакцинокерованих інфекцій, що створить додаткове навантаження на систему охорони здоров'я країн, що може бути переважана через пандемію COVID-19.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбаченко О. Імунопрофілактика як запорука епідемічного благополуччя населення / О. Горбаченко // Бібліотека сімейного лікаря та сімейної медсестри. – 2016. – № 5. – С. 43–45.

2. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595: станом на 30 жовт. 2020 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11#Text> (дата звернення 24.03.2022). – Назва з екрана.

3. Дмитрук В. І. Імунопрофілактика інфекційних захворювань у дітей: досягнення та проблеми. Антивакцинальний рух як фактор перешкоди в проведенні імунізації населення / В. І. Дмитрук, Г. О. Заславська // Актуальна інсектологія. – 2017. – Т. 5, № 4. – С. 166–171.

4. Маменко М. Є. Вакцинація від пневмококової інфекції як інвестиція у здоров'я нації / М. Є. Маменко // Здоров'я України. – 2020. – № 3 (54). – С. 9.

5. Vaccine schedules in all countries in the EU/EEA [Електронний ресурс]. – Access mode : <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/> (дата звернення 24.03.2022).

6. Mahase E. Childhood vaccination: Access problems in UK began way before covid-19 / E. Mahase // BMJ. – 2021. – Vol. 373. – P. 1436.

7. Mandatory vaccinations in European countries, undocumented information, false news and the impact on vaccination uptake: the position of the Italian pediatric society / E. Bozzola, G. Spina, R. Russo [et al.] / Ital. J. Pediatr. – 2018. – Vol. 44. – P. 67.

8. A report on the status of vaccination in Europe / S. Sheikh, E. Biundo, S. Courcier [et al.] // Vaccine. – 2018. – Vol. 36, Issue 33. – P. 4979–4992.

9. Immunization governance: Mandatory immunization in 28 Global NITAG Network countries / H. E. Shawn, E. F. David, E. Noni [et al.] // Vaccine. – 2020. – Vol. 38, Issue 46. – P. 7258–7267.

10. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012–2020 midterm review report: Background and summary /

2. Установлено здебільшого позитивне ставлення батьків до проведення вакцинації та високий рівень їх довіри до медичних працівників як джерела відповідної інформації.

3. Медичний персонал не використовує повною мірою власний «провакцинальний потенціал», а в окремих випадках є джерелом негативної інформації щодо вакцинації.

4. Гострою є необхідність аргументованої просвітньої роботи з боку медичних працівників для підвищення прихильності населення до імунізації, особливо в умовах пандемії COVID-19 з наданням об'єктивної інформації, здобутої на до- та післядипломному етапах навчання.

A. Walter, L. Cairns, A. Hinman [et al.] // Vaccine. – 2018. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. A35–A42.

11. Ghildayal N. Cost-effectiveness of Hepatitis A vaccination in a developed and developing country / N. Ghildayal // International Journal of Health Care Quality Assurance. – 2019. – Vol. 32 No. 8. – P. 1175–1199.

12. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine: A global assessment of demand and supply balance / T. Cernuschi, S. Malvolti, E. Nickels [et al.] // Vaccine. – 2018. – Vol. 36, Issue 4. – P. 498–506.

13. Current and new rotavirus vaccines / R. M. Burke, J. E. Tate, C. D. Kirkwood [et al.] // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 32, No 5. – P. 435–444.

14. Varela F. H. Global impact of varicella vaccination programs / F. H. Varela, L. A. Pinto, M. C. Scotta // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2019. – Vol. 15, No. 3. – P. 645–657.

15. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019 / L. Bruni, A. Saura-Lázaro, A. Montoliu [et al.] // Preventive Medicine. – 2021. – Vol. 144. – P. 106.

16. A global review of seasonal influenza vaccine introduction: analysis of the WHO/UNICEF Joint Reporting Form / E. Z. Sambala, N. Ngcobo, S. Machingaidze [et al.] // Expert Review of Vaccines. – 2019. – Vol. 18, No. 8. – P. 859–865.

17. Cancelled routine vaccination appointments due to COVID-19 pandemic in Germany / N. K. Schmid-Küpke, D. Matysiak-Klose, A. Siedler [et al.] // Vaccine. – 2021. – Vol. 8. – P. 94–100.

18. Організація імунопрофілактики керованих ремерджентних інфекцій в умовах пандемії SARS-COV-2 / Л. А. Волянська, О. Р. Боярчук, Е. І. Бурбела, М. М. Павельєва // Інфекційні хвороби. – 2021. – № 3. – С. 55–62.

19. Інфекційна захворюваність населення України Центр громадського здоров'я [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://phc.org.ua/control-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvaniist>

naselennya-ukraini (дата звернення 24.03.2022). – Назва з екрана.

20. Долженкова О. Дослідження та прогнозування рівня захворюваності кором в Україні залежно від статистики щеплень / О. Долженкова // Молодий вчений. – 2021. – № 12 (100). – С. 87–91.

21. Боярчук О. Р. Оцінка факторів впливу на ставлення батьків до імунопрофілактики / О. Р. Боярчук, В. А. Міщанчук // Modern Pediatrics. Ukraine. – 2020. – № 5 (109). – С. 19–23.

REFERENCES

1. Horbachenko O. [Immunoprophylaxis as a guarantee of epidemic well-being of the population]. *Biblioteka simeinoho likaria ta simeinoi medsestry*. 2016;5: 43-5. Ukrainian.

2. On the procedure for preventive vaccinations in Ukraine and quality control and circulation of medical immunobiological drugs [Internet]. *Standart of Public Health Ministry of Ukraine* [cited 24.03.2022]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11#Text>.

3. Dmytruk V.I., Zaslavska H.O. [Immunoprophylaxis of infectious diseases in children: achievements and problems. Anti-vaccine movement as a barrier to immunization of the population]. *Aktualna insektolohiia*. 2017;5(4): 166-71. Ukrainian.

4. Mamenko M.Ie. Vaccination for pneumococcal infection as an investment in the nation health. *Zdorovia Ukrainy*. 2020;3(54): 9. Ukrainian.

5. Vaccine schedules in all countries in the EU/EEA [Internet]. [cited 24.03.2022]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>

6. Mahase E. Childhood vaccination: Access problems in UK began way before covid-19. *BMJ*. 2021; 373: 1436.

7. Bozzola E, Spina G, Russo R, Bozzola M, Corsello G, Villani A. Mandatory vaccinations in European countries, undocumented information, false news and the impact on vaccination uptake: the position of the Italian pediatric society. *Ital J Pediatr*. 2018;44: 67.

8. Sheikh S, Biundo E, Courcier S, Damm O, Launay O, Maes E, et al. A report on the status of vaccination in Europe. *Vaccine*. 2018;36(33): 4979-92.

9. Harmon SH, Faour DE, MacDonald NE, Graham JE, Steffen C, Henaff L, et al. Immunization governance: Mandatory immunization in 28 Global NITAG Network countries. *Vaccine*. 2020;38(46): 7258-67.

10. Orenstein WA, Cairns L, Hinman A, Nkowane B, Olivé J-M., Reingold AL. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012–2020 midterm review report: Background and summary. *Vaccine*. 2018;36(1): A35-A42.

11. Ghildayal, N. Cost-effectiveness of Hepatitis A vaccination in a developed and developing country. *Int J of Health Care Quality Ass*. 2019;32(8): 1175-99.

12. Cernuschi T, Malvolti S, Nickels E, Friede M. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine: A global assessment of demand and supply balance. *Vaccine*. 2018;36(4): 498-506.

13. Burke RM, Tate JE, Kirkwood CD, Steele AD, Parashar UD. Current and new rotavirus vaccines. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(5): 435-444.

14. Varela FH, Pinto AL, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(3): 645-57.

15. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med*. 2021;144: 106.

16. Sambala EZ, Ngcobo N, Machingaidze S, Wiyeh AB, Mahasha PW, Jaca A, et al. A global review of seasonal influenza vaccine introduction: analysis of the WHO/UNICEF Joint Reporting Form. *Expert Rev of Vaccines*. 2019;18(8): 859-65.

17. Schmid-Küpke NK, Matysiak-Klose D, Siedler A, Felgendreff L, Wieler L, Thaiss HM, et al. Cancelled routine vaccination appointments due to COVID-19 pandemic in Germany. *Vaccine*. 2021;8: 094-100.

18. Volianska LA, Boiarchuk OR, Burbela EI, Pavelieva MM. [Organization of immunoprophylaxis of controlled re-emergent infections in the context of the SARS-COV-2 pandemic]. *Infektsiini khvoroby*. 2021;3: 55-62. Ukrainian.

19. Infectious diseases of the population of Ukraine Center for Public Health [Internet]. [cited 24.03.2022]. Available from: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvanist-naselennya-ukraini>

20. Dolzhenkova O. Research and forecasting of measles incidence in Ukraine depending on vaccination statistics. *Molodyi vchenyi*. 2021;12(100): 87-91. Ukrainian.

21. Boyarchuk OR, Mishchanchuk VA. Assessment of factors influencing the attitude of parents to immunoprophylaxis. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2020;5(109): 19-23. Ukrainian.

СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ЕНДОКРИНОЦИТІВ КІРКОВОЇ РЕЧОВИНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЧЕРЕЗ 14 ДІБ ПІСЛЯ ЗМОДЕЛЬОВАНОЇ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ

Субмікроскопічні зміни ендокриноцитів кіркової речовини надниркових залоз через 14 діб після змодельованої опікової травми

В. В. Кульбіцька, З. М. Небесна

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. В умовах мирного часу та військових дій значні за площею опіки спричиняють високу вірогідність летального наслідку та інвалідизації постраждалих. Важливе значення при перебігу опікової хвороби у хворих з опіками має розвиток реакції на даний фактор органів ендокринної системи, зокрема надниркових залоз, що відіграють значну роль у процесах метаболізму.

Мета дослідження – встановити особливості ультраструктурної реорганізації ендокриноцитів кіркової речовини надниркових залоз через 14 діб після змодельованої опікової травми.

Матеріали і методи. Експериментальна термічна травма змодельована на 20 лабораторних білих щурах-самцях. Опік ІІБ ст. наносили під тіопентало-натрієвим наркозом мідними пластинами, нагрітими у кип'яченій воді. Розміри ділянки ураження склали 18–20 % поверхні тіла тварин. Для електронномікроскопічного дослідження забирали шматочки кори надниркових залоз, подальшу обробку проводили за загальноприйнятою методикою. Вивчення субмікроскопічних змін в органі здійснювали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Результати. Проведені електронномікроскопічні дослідження надниркових залоз через 14 діб після експериментальної термічної травми показали деструктивно-дегенеративні зміни в будові ендокриноцитів усіх зон кіркової речовини надниркових залоз. Ендокриноцити клубочкової та пучкової зон органа зазнали найбільш значного ушкодження ультроструктури ядер і цитоплазми. Виявлялися «темні» ендокринні клітини, які містили електроннощільну, осміофільну каріо- та цитоплазму. А також «світлі» ендокриноцити, що мали великі, гіпертрофовані ядра, цитоплазми невисокої електронної щільності з локальним просвітленням, невисокою щільністю органел, цілість яких була ушкоджена. Сітчаста зона кіркової речовини містила кортикоцити різної форми з відносно незміненою структурою ядра. Мембранні органели були переважно гіпертрофовані, частина вакуолізовані, зокрема мітохондрії та каналці агранулярної ендоплазматичної

Submicroscopic changes of endocrinocytes of the adrenal gland 14 days after the simulated burn injury

V. V. Kulbitska, Z. M. Nebesna

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: kulbitska@tdmu.du.ua

Summary. In conditions of peacetime and wars, large areas of burns cause a high probability of fatalities and disability of victims. Important in the course of burn disease in patients with burns is the development of a response to this factor of the endocrine system, in particular the adrenal glands, which play a significant role in metabolic processes.

The aim of the study – to establish features of ultrastructural reorganization of endocrinocytes of the adrenal gland cortex in 14 days after the simulated burn injury.

Materials and Methods. The experimental thermal injury was simulated on 20 laboratory white male rats. Grade IIB burns were applied under thiopental-sodium anesthesia with copper plates heated in boiled water. The size of the affected area was 18–20 % of the body surface of the animals. Pieces of adrenal gland cortex were taken for electron microscopic examination, further processing was performed according to the conventional method. The study of submicroscopic changes in the organ was carried out in an electron microscope PEM-125K.

Results. Electron microscopic studies of the adrenal glands 14 days after the experimental thermal injury showed destructive-degenerative changes in the structure of endocrinocytes in all areas of the adrenal cortex. Endocrinocytes of the zona glomerulosa and zona fasciculata of the organ were with the most significant damage in the ultrastructure of the nucleus and cytoplasm. "Dark" endocrine cells were detected containing electron-dense, osmiophilic karyo- and cytoplasm. As well as "light" endocrinocytes, which had large, hypertrophied nuclei, low-electron density cytoplasm with local enlightenment, low-density organelles, the integrity of which was damaged. The zona reticularis of the cortex contained corticocytes of various shapes with a relatively unchanged structure of the nucleus. Membranous organelles were mainly hypertrophied, some of them were vacuolated, in particular, mitochondria and tubules of the smooth endoplasmic reticulum. The biggest amount of lipid droplets were found in the endocrinocytes of the

сітки. Найбільше ліпідних крапель виявлялося в ендокриноцитах пучкової зони, а в сітчастій вони відсутні або поодинокі.

Висновки. За умов змодельованої опікової травми шкіри встановлено глибокі uszkodження ультраструктури ендокриноцитів кіркової речовини надниркових залоз, найбільшою мірою ендокриноцитів клубочкової та пучкової зон. Ушкодження ядер кортикоцитів характеризувалися переважанням гетерохроматину в каріоплазмі, розширенням перинуклеарного простору, утворенням глибоких інвагінацій каріолеми, зменшенням числа ядерних пор. Цитоплазма клітин була електроннощільна або низької електронної щільності. Субмікроскопічна організація органел енергетичного і синтетичного апарату ендокриноцитів зазнавала суттєвих змін, із порушенням цілості їх мембран. Виявлялося зменшення кількості та електронної щільності ліпідних включень у кортикоцитах. Виявлені зміни ультраструктурного ремоделювання ендокринних клітин органа свідчать про зниження їх секреторної активності, а відповідно і регуляторної спроможності за умов впливу термічного екзогенного фактора.

Ключові слова: надниркові залози; субмікроскопічні зміни; опікова травма; ендокриноцити.

ВСТУП

В умовах мирного часу та військових дій значні за площею опіки спричиняють високу вірогідність летального наслідку та інвалідизації постраждалих [1–5]. Відомо, що причиною суттєвих морфофункціональних змін органів при опіках є розлади мікроциркуляції, екзо- та ендогенна інтоксикація, внаслідок якої продукти розпаду тканин та токсини впливають на перебіг компенсаторно-приспосувальних процесів в організмі [6–9]. Важливе значення при перебігу опікової хвороби у хворих з опіками має розвиток реакції на даний фактор органів ендокринної системи, зокрема надниркових залоз, що відіграють істотну роль у процесах метаболізму та фізіологічної адаптації організму до різних факторів навколишнього середовища [10–16]. Тому актуальним та недостатньо вивченим на сьогодні є дослідження субмікроскопічних змін надниркових залоз після експериментальної термічної травми.

Метою дослідження було встановити особливості ультраструктурної реорганізації ендокриноцитів кіркової речовини надниркових залоз через 14 діб після змодельованої опікової травми.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експеримент було проведено на 20 статевозрілих білих щурах-самцях. Тварин утримували в умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на загальному раціоні. Усі маніпуляції

zona fasciculata, and in the zona reticularis they were absent or single.

Conclusions. Under the conditions of the simulated burn injury of the skin, deep damage to the ultrastructure of endocrinocytes of the adrenal gland cortex, mostly endocrinocytes of the zona glomerulosa and zona fasciculata, was found. Damage to the nuclei of corticocytes was characterized by the predominance of heterochromatin in the karyoplasm, the expansion of the perinuclear space, the formation of deep intussusception of the karyolema, a decrease in the number of nuclear pores. The cytoplasm of the cells was electron-dense or low-electron density. The submicroscopic organization of the organelles of the energetic and synthetic apparatus of endocrinocytes has undergone significant changes, with a violation of the integrity of their membranes. There was a decrease in the number and electron density of lipid inclusions in corticocytes. The revealed changes of ultrastructural remodeling of endocrine cells of the organ indicate a decrease in their secretory activity and, accordingly, regulatory capacity under the influence of thermal exogenous factor.

Key words: adrenal gland; submicroscopic changes; burn injury; endocrinocytes.

та догляд проводили відповідно до положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), а також із дотриманням положень Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Опік ІІБ ст. моделювали під тіопентало-натрієвим наркозом мідними пластинами, нагрітими у кип'яченій воді до температури 97–100 °С. Площа ділянок ураження складала 18–20 % епільованої поверхні спини тварин. Об'єктом дослідження були надниркові залози. Дослідних тварин декапітували на 14 добу експерименту, що відповідає стадії септикотоксемії опікової хвороби. Для електронномікроскопічного дослідження шматочки кори надниркових залоз фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду, постфіксували в 1% розчині тетраоксиду осмію на фосфатному буфері. Подальшу обробку проводили згідно з загальноприйнятою методикою [17, 18]. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультратомі Ultratome LKB 4801 A, контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю за методом Рейнольдса. Вивчення субмікроскопічних змін в органі здійснювали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Проведені електронномікроскопічні дослідження кори надниркових залоз на 14 добу після експериментальної термічної травми показали деструктивно-дегенеративні зміни в будові ендокриноцитів

усіх зон кіркової речовини надниркових залоз. Так, у клітинах клубочкової зони органа спостерігали темні, пікнотично змінені ядра невеликого розміру, з нерівними контурами ядерних мембран та осміофільною каріоплазмою (рис. 1). Перинуклеарний простір деяких ділянок нерівномірно розширений, ядерні пори нечисленні та слабко контуровані. Осміофільна гіалоплазма кортикоцитів залози даної зони містила мітохондрії в основному ламелярного типу, що були з ушкодженою структурою матриксу, який був електроннопросвітленим, а кристи редукованими. Інші органели були нечіткі, слабко контуровані, виявлялися світлі, великі вакуолі та пухирці агранулярної ендоплазматичної сітки, були наявні також лізосоми, вільні рибосоми. Комплекс Гольджі розташовувався поблизу ядер у вигляді подовжених вакуолей, пухирців та цистерн. Ліпідні краплі нечисленні, помірної електронної щільності, мали вигляд округлих вакуолей різного розміру з гомогенною структурою. Ліпідні включення часто знаходились в безпосередньому контакті з розширеними канальцями ендоплазматичної сітки. Крім «темних» ендокриноцитів спостерігали також і «світлі» клітини, із електроннопросвітленими ядрами та світлою цитоплазмою, в якій містились ушкоджені органели, в цитоплазмі таких клітин виявлялися локально просвітлені зони, позбавлені органел. Ядра деяких клітин мали змінену, химерну форму з численними випинаннями каріолеми та щільно конденсованим маргінально розміщеним хроматином (рис. 1). Такі нетипові форми ядер свідчать про ознаки апоптозу клітин, при якому відбувається фрагментація ядра та подальше утворення апоптозних тілець.

У даному терміні дослідження ендокриноцити пучкової зони органа містили ядра з нечіткими контурами ядерних мембран або фрагментовані

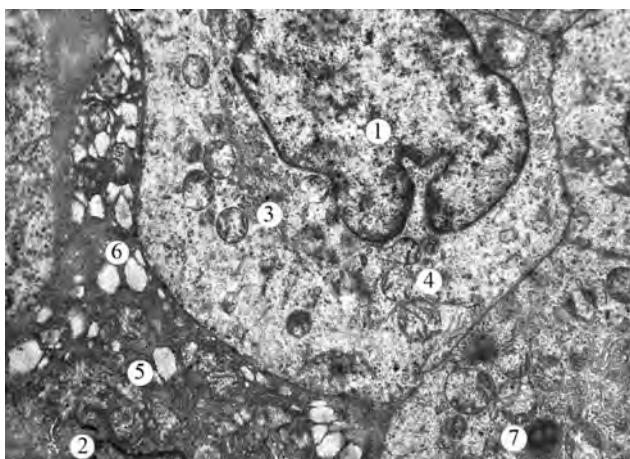


Рис. 1. Ультраструктурні зміни ендокриноцитів клубочкової зони кіркової речовини надниркової залози через 14 діб після змодельованої опікової травми: 1 – ядро «світлого» ендокриноцита з інвагінаціями каріолеми, 2 – ядро «темного» ендокриноцита, 3 – цитоплазма, 4 – мітохондрії, 5 – канальці ендоплазматичної сітки, 6 – вакуолі, 7 – ліпідні краплі. Електроннограма. $\times 12\ 000$.

великі гіперхромні ядра з гомогенною каріоплазмою помірної електронної щільності. Але подекуди наявні клітини з некротичними змінами, де цитоплазма клітин зливалась у суцільну неоднорідну масу, а ядра були пікнотично зміненими або з глибокими інвагінаціями каріолеми. Перинуклеарні простори локально розширені. Цитоплазма ендокриноцитів інтенсивно вакуолізована, вакуолі займали значну частину площі цитоплазми клітин, містились також нечисленні ліпідні краплі та деструктивно змінені органели. Ендоплазматична сітка клітин утворена вакуолями різних розмірів. Мітохондрії були округло-овальної форми, більшість з них гіпертрофована з електроннопросвітлим матриксом та ушкодженими кристами. В «темних» ендокриноцитах містились пікнотичні, інтенсивно осміофільні ядра невизначеної форми. Дані клітини містили чисельні мітохондрії, що мали округлу або овальну форму, частина з них мала частково або повністю зруйновані кристи. Канальці ендоплазматичної сітки були щільно розташовані та незначно розширені, в цитоплазмі також містилась значна кількість осміофільних лізосом, що свідчить про активні процеси аутолізу дегенеративно змінених органел. Комплекс Гольджі практично не визначався, проте були наявні численні гранули глікогену. Такі клітини містились, як правило, біля капілярів, просвіт яких спадався та містив поодинокі форменні елементи крові. Були наявні також і «світлі» клітини з ядрами великих розмірів невизначеної форми, деякі ендокриноцити мали ядерця. Каріоплазма ядер містила грудки гетерохроматину, що розташовувався біля внутрішньої мембрани каріолеми. В просвітленій цитоплазмі відмічали канальці ендоплазматичної сітки, що були розширені, мітохондрії були деструктивно змінені. Спостерігались також і ліпідні краплі середньої та високої електронної щільності, гранули глікогену (рис. 2).

Сітчаста зона кіркової речовини містила кортикоцити округлої та полігональної форм із відносно незміненою структурою ядра, виявлялись невеликі ядерця. Ядерні пори погано контуровані, каріоплазма осміофільна з переважанням гетерохроматину в периферійних ділянках під каріолемою, траплялись ділянки локально розширеного перинуклеарного простору. Деякі ендокриноцити містили гіпертрофовані мітохондрії з ушкодженими кристами та електроннопросвітленим матриксом, визначались також і невеликі округлі мітохондрії із везикулярними кристами. В цитоплазмі траплялись ділянки ендоплазматичної сітки з розширеними та частково фрагментованими канальцями. Цистерни комплексу Гольджі різних розмірів також мали вигляд розширених вакуолеподібних структур, у цитоплазмі виявлялись осміофільні лізосоми. Ліпідні краплі практично відсутні або поодинокі, з невисокою електронною щільністю (рис. 3).

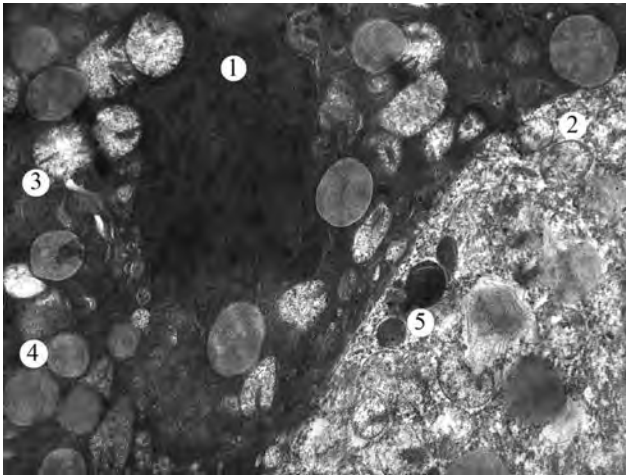


Рис. 2. Субмікроскопічні зміни ендокриноцитів пучкової зони кіркової речовини надниркової залози через 14 діб після змодельованої опікової травми: 1 – ядро «темного» ендокриноцита, 2 – мітохондрії, 3 – цитоплазма «темного» ендокриноцита з 4 – ліпідними включеннями, 5 – фрагмент цитоплазми «світлого» ендокриноцита. Електроннограма. $\times 10\,000$.

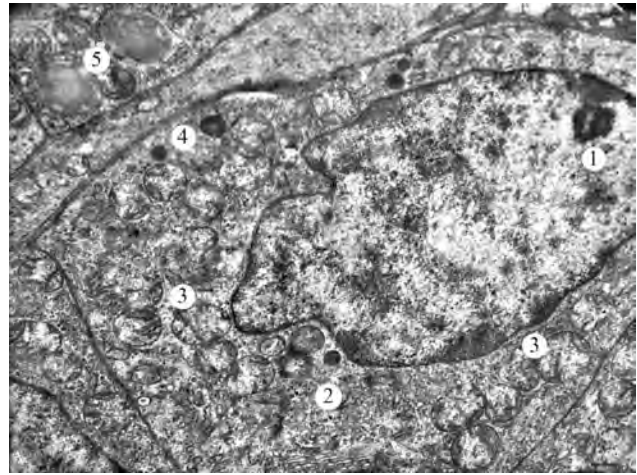


Рис. 3. Субмікроскопічні зміни ендокриноцита сітчастої зони кіркової речовини надниркової залози через 14 діб після змодельованої опікової травми: 1 – ядро з ядрцем, 2 – цитоплазма, 3 – мітохондрії, 4 – лізосоми, 5 – ліпідні краплі. Електроннограма. $\times 12\,000$.

ВИСНОВКИ

За умов змодельованої опікової травми шкіри встановлено глибокі uszkodження ультраструктури ендокриноцитів кіркової речовини надниркових залоз, найбільшою мірою ендокриноцитів клубочкової та пучкової зон. Ушкодження ядер кортикоцитів характеризувалися переважанням гетерохроматину в каріоплазмі, розширенням перинуклеарного простору, утворенням глибоких інвагінацій каріолеми, зменшенням числа ядерних пор. Цитоплазма клітин була електроннощільна або низької електронної

щільності. Субмікроскопічна організація органел енергетичного і синтетичного апарату ендокриноцитів зазнавала значних змін, із порушенням цілості їх мембран. Виявлялось зменшення кількості та електронної щільності ліпідних включень у кортикоцитах. Виявлені зміни ультраструктурного ремоделювання ендокринних клітин органа свідчать про зниження їх секреторної активності, а відповідно і регуляторної спроможності за умов впливу термічного екзогенного фактора.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Corry N. H. Posttraumatic stress disorder and pain impact functioning and disability after major burn injury / N. H. Corry, B. Klick, J. A. Fauerbach // *J. Burn Care Res.* – 2010. – Vol. 31 (1). P. 13–25. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181cb8cc8/.
2. Burn injury / M. G. Jeschke, M. E. van Baar, M. A. Choudhry [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2020. – Vol. 6 (1). – P. 11. DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5.
3. Multiple organ failure as a cause of death in patients with severe burns / O. Kallinen, K. Maisniemi, T. Bohling [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 206–211. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3182331e73.
4. Нетюхайло Л. Г. Патогенез опікової хвороби (в 2 частинах) / Л. Г. Нетюхайло, С. В. Харченко, А. Г. Костенко // *Світ медицини та біології.* – 2011. – № 1. – С. 127–35.
5. Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current Management / C. B. Nielson, N. C. Duethman, J. M. Howard [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2017. – Vol. 38 (1). – P. 469–481. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000355.
6. Ahmad A. Oxandrolone protects against the development of multiorgan failure, modulates the systemic

- inflammatory response and promotes wound healing during burn injury / A. Ahmad, D. N. Herndon, C. Szabo // *Burns.* – 2019. – Vol. 45 (3). – P. 671–681.

DOI: 10.1016/j.burns.2018.10.006.

7. Cortical adrenal mitochondrial morphology changes in functional state: new insights / R. Isola, P. Solinas, C. Concettoni [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2013. – Vol. 351(3). – P. 409–417. DOI: 10.1007/s00441-012-1533-2.

8. Effect of acute heat stress on rat adrenal cortex – a morphological and ultrastructural study / D. Petrovic-Kosanovic, K. Velickovic, V. Koko [et al.] // *Research Article Central European Journal of Biology.* – 2012. – Vol. 7, No. 4. – P. 611–619.

9. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies / C. Porter, R. G. Tompkins, C. C. Finnerty [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388 (10052). – P. 1417–1426.

10. Алієва А. О. Особливості реагування надниркових залоз щурів на екстремальні екзогенні фізичні фактори на субмікроскопічному рівні / А. О. Алієва // *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини :*

зб. тез доп. Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Суми, 10–12 квіт. 2013 р. / відп. за вип. М. В. Погорелов. – Суми : сумду, 2013. – С. 52.

11. The adrenal gland in stress – Adaptation on a cellular level / I. Berger, M. Werdermann, S. R. Bornstein, C. Steenblock // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 190. – P. 198–206. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.006.

12. Дусик А. В. Морфофункціональні зміни в наднирниках при хронічному стресі / А. В. Дусик, І. А. Голубовський // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2016. – № 1 (127). – С. 188–191.

13. El-Tahawy N. F. G. The possible structural changes in the adrenal gland cortex after induction of hepatic ischemia-reperfusion injury in male albino rats: Light and electron microscopic study / N. F. G. El-Tahawy, S. M. M. Abozaid // *J. Cell Physiol.* – 2019. DOI: 10.1002/jcp.28196.

14. Структурні зміни органів нейроімуноендокринної системи при експериментальній опіковій хворобі та її інфузійної терапії / І. В. Гунас, О. І. Ковальчук,

Е. В. Черкасов [та ін.] // *Науковий вісник НМУ імені О. О. Богомольця.* – 2013. – № 4 (43). – С. 27–35.

15. Jonsdottir I. H. Mechanisms in endocrinology: Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review / I. H. Jonsdottir, A. Sjörs Dahlman Eur // *J Endocrinol.* – 2019. – Vol. 180 (3). – P. R147–R158. DOI: 10.1530/EJE-18-0741.

16. Ryan C. M. Functional outcomes following burn injury / C. M. Ryan, I. Parry, R. Richard // *Journal of Burn Care & Research.* – 2017. – Vol. 38 (3). – P. e614–e617. DOI: 10.1097/bcr.0000000000000537.

17. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології / Л. П. Горальський, В. Т. Хомич, О. І. Кононський. – Житомир : Полісся, 2011. – 288 с.

18. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Інтерсервіс, 2017. – 179 с.

REFERENCES

1. Corry NH, Klick B, Fauerbach JA. Posttraumatic stress disorder and pain impact functioning and disability after major burn injury. *J Burn Care Res.* 2010;31(1):13-25. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181cb8cc8/

2. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers.* 2020;6(1). DOI:10.1038/s41572-020-0145-5.

3. Kallinen O, Maisniemi K, Bohling T, Tukiainen E, Koljonen V. Multiple organ failure as a cause of death in patients with severe burns. *J Burn Care Res.* 2012;33(2): 206-11. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3182331e73.

4. Netyukhaylo LG, Kharchenko SV, Kostenko AG. [Pathogenesis of burn disease (in 2 parts)]. *Svit medytsyny ta biolohii.* 2011;1: 127-35. Ukrainian.

5. 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): 469-81. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000355.

6. Ahmad A, Herndon DN, Szabo C. Oxandrolone protects against the development of multiorgan failure, modulates the systemic inflammatory response and promotes wound healing during burn injury. *Burns.* 2019;45(3): 671-681. DOI: 10.1016/j.burns.2018.10.006.

7. Isola R, Solinas P, Concettoni C, Atzeni F, Loy F, Diana M, et al. Cortical adrenal mitochondrial morphology changes in functional state: new insights. *Cell Tissue Res.* 2013;351(3): 409-17. DOI: 10.1007/s00441-012-1533-2.

8. Petrovic-Kosanovic D, Velickovic K, Koko V, Jasnica N. Effect of acute heat stress on rat adrenal cortex – a morphological and ultrastructural study. *Cent.Eur.J.Biol.* 2012;7: 611-9. DOI:10.2478/s11535-012-0055-y.

9. Porter C, Tompkins RG, Finnerty CC, Sidossis LS, Suman OE, Herndon DN. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies. *Lancet.* 2016;388(10052): 1417-26

10. Aliieva AO. Peculiarities of the response of rat adrenal glands to extreme exogenous physical factors at the submicroscopic level. *Current issues of theoretical and clinical medicine: Materials of Conf. Sumy;* 2013. Ukrainian.

11. Berger I, Werdermann M, Bornstein SR, Steenblock C. The adrenal gland in stress – Adaptation on a cellular level. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;190: 198-206. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.006.

12. Dusyik AV, Golubovskiy IA. [Morphofunctional changes in adrenal glands under chronic stress]. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2016;1(127): 188-92. Ukrainian.

13. El-Tahawy NFG, Abozaid SMM. The possible structural changes in the adrenal gland cortex after induction of hepatic ischemia-reperfusion injury in male albino rats: Light and electron microscopic study. *J Cell Physiol.* 2019. DOI: 10.1002/jcp.28196.

14. Gunas IV, Kovalchuk OI, Cherkasov EV, Dzevulska IV, Tytarenko VM. [Structural changes of the neuroimmunoendocrine system organs in experimental burn disease and its infusion]. *Naukovyi visnyk NМУ imeni O.O. Bohomoltsia.* 2013;4(43): 27-35. Ukrainian.

15. Jonsdottir, Ingibjörg H, and Anna Sjörs Dahlman. Mechanisms in endocrinology: Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review. *European Journal of Endocrinology* 2019;180(3): R147-R158. DOI: 10.1530/EJE-18-0741.

16. Ryan CM, Parry I, Richard R. Functional outcomes following burn injury. *Journal of Burn Care & Research.* 2017;38(3): e614-e617. DOI:10.1097/bcr.0000000000000537.

17. Goralsky LP, Khomych VT, Kononsky OI. Fundamentals of histological technique and morphofunctional research methods in normal and in pathology. [Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології] *Zhytomyr: Polissia;* 2011. 288 p. Ukrainian.

18. Kozhemyakin YuM, Hromov OS, Filonenko MA, Sajfetdinova GA. Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them. [Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними] *Kyiv: Interservis;* 2017. Ukrainian.

УДК 616.24-002-06:[616.91:578.834.1]-078:57.083.3
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13065

Н. К. Покровська, В. А. Крехтук, О. Є. Склярова, С. Р. Магійович, Є. Я. Скляров

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ

Діагностична цінність визначення деяких маркерів запалення при коронавірусній інфекції залежно від характеру ураження легеневої тканини

Н. К. Покровська, В. А. Крехтук, О. Є. Склярова,
С. Р. Магійович, Є. Я. Скляров

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Резюме. Коронавірусна хвороба (COVID-19), викликана вірусом SARS-CoV-2, стала причиною виникнення глобальної проблеми охорони здоров'я. COVID-19 часто спричиняє неадекватну та надмірну імунну відповідь, що призводить до розвитку «цитокінового шторму».

Мета дослідження – вивчити рівень IL-6 та LTB4 у пацієнтів при коронавірусній інфекції залежно від характеру ураження легеневої тканини.

Матеріали і методи. Обстежено 49 осіб із COVID-19 віком (60,0±8,8) року, які перебували на лікуванні в КНП ЛОР «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». Хворих поділили на 2 групи: перша група – пацієнти з COVID-19 та інтерстиційною нижньочастковою пневмонією; друга група – особи з COVID-19 та інтерстиційною полісегментарною пневмонією. В усіх пацієнтів супутньою патологією була АГ, а також надмірна маса тіла чи ожиріння. Усім особам проводили визначення гемограма, біохімічного аналізу крові, який включав дослідження рівня глюкози, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатиніну (з врахуванням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою 2021 СКД-EPI Creatinine), сечовини, феритину, С-реактивного протеїну (СРП) та фібриногену. Шляхом імуноферментного аналізу визначали LTB4 та IL-6 у сироватці крові.

Результати. 25 пацієнтів із COVID-19 та нижньочастковою пневмонією віком (59,0±9,0) року увійшли до складу першої групи; разом з тим, як друга група включала 24 особи з COVID-19 та полісегментарною пневмонією віком (58,4±8,8) року. Відмічено підвищення ШОЕ, концентрації глюкози, фібриногену, СРП, феритину та LTB4 ($p < 0,01$) у пацієнтів двох груп. Збільшення вмісту медіаторів запалення, а саме LTB4 та IL-6, ймовірно, свідчать про формування «цитокінового шторму» в осіб другої групи з полісегментарною пневмонією при COVID-19.

Висновки. У пацієнтів із полісегментарною коронавірусною пневмонією рівень LTB4 є достовірно ви-

Diagnostic value of certain pro-inflammatory markers of coronavirus infection depending on the nature of the lung tissue damage

N. K. Pokrovska, V. A. Krekhtiuk, H. Ye. Sklyarova,
S. R. Mahiiovych, E. Ya. Sklyarov

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

e-mail: natapokrovska@gmail.com

Summary. Coronavirus disease (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus has caused a global health problem. COVID-19 often provokes an inadequate and excessive immune response, leading to the development of a "cytokine storm".

The aim of the study – to investigate the level of IL-6 and LTB4 in patients with coronavirus infection depending on the nature of lung tissue damage.

Materials and Methods. 49 people with COVID-19 aged (60.0±8.8) years, who were treated at Lviv Emergency Hospital were examined. Patients were divided into 2 groups: group 1 – patients with COVID-19 and interstitial lower lobe pneumonia; group 2 – persons with COVID-19 and interstitial polysegmental pneumonia. In all patients, the concomitant pathology was hypertension, and overweight or obesity. All individuals underwent blood test, biochemical blood test, which included glucose, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (ACT), creatinine (with calculating glomerular filtration rate (GFR) according to the formula 2021 CKD-EPI Creatinine), urea, ferritin, C – reactive protein (CRP), and fibrinogen. LTB4 and serum IL-6 were determined by ELISA method.

Results. Twenty-five patients with COVID-19 and lower lobe pneumonia aged (59.0±9.0) years were included in group 1; while group 2 included 24 individuals with COVID-19 and polysegmental pneumonia aged (58.4±8.8) years. Elevated levels of ESR, glucose, fibrinogen, CRP, ferritin, and LTB4 ($p < 0.01$) were observed in patients of the two groups. Elevated levels of inflammatory mediators, namely LTB4 and IL-6, are likely to indicate the development of a cytokine storm in individuals with group 2 with polysegmental pneumonia in COVID-19.

Conclusions. Patients with polysegmental coronavirus pneumonia have significantly higher LTB4 levels than those with COVID-19 and lower lobe pneumonia. Further study of pro-inflammatory mediators will improve the treatment

©Н. К. Покровська та ін., 2022

щим порівняно з хворими на COVID-19 та нижньочасткову пневмонію. Подальше дослідження прозапальних медіаторів дозволить покращити стратегію лікування даної патології, зокрема в осіб з коморбідною патологією та факторами ризику більш тяжкого перебігу COVID-19.

Ключові слова: коронавірусна хвороба; COVID-19; IL-6; LTB4; коморбідна патологія; прозапальні маркери; пневмонія.

ВСТУП

Коронавірусна хвороба (COVID-19), викликана вірусом SARS-CoV-2, стала причиною виникнення глобальної проблеми охорони здоров'я, яка часто спричиняє неадекватну та надмірну імунну відповідь, що призводить до розвитку «цитокінового шторму», який супроводжується гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) [1].

Однією із найчастіших коморбідних патологій, яка супроводжувала COVID-19, була артеріальна гіпертензія (АГ), що є незалежним фактором ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Високий систолічний артеріальний тиск (АТ), а також значні добові коливання АТ, були незалежно асоційовані з госпітальною летальністю [1].

Відомо, що у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 виникає гіперактивація гуморальної ланки імунної системи, а саме виділення ряду прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін-6 (IL-6), який є одним із найважливіших маркерів запального процесу та критичним медіатором дихальної недостатності, шоку, поліорганної дисфункції, тяжкого перебігу COVID-19, лікуванням в умовах відділення інтенсивної терапії, ГРДС та несприятливим прогнозом [1–4]. Залишається недостатньо вивченою прогностична цінність лейкотриєну В4 (LTB4) у виникненні «цитокінового шторму» та ускладненого перебігу COVID-19.

Гострий перебіг коронавірусної хвороби сприяє викиду ейкозаноїдів, серед яких лейкотриєни, а саме, LTB4 займає особливе місце в патогенезі COVID-19. Він стимулює вивільнення прозапальних цитокінів, котрі сприяють агрегації тромбоцитів та активації лейкоцитів для посилення запального процесу, зокрема в легеневій тканині, збільшуючи проникність судинної стінки та викликаючи бронхоконстрикцію [5–8]. У зв'язку з цим, завданням даного дослідження було перевірити чутливість імунної системи, а саме зміни рівнів IL-6 та LTB4 у пацієнтів із COVID-19 та АГ.

Метою дослідження було вивчити рівень IL-6 та LTB4 у пацієнтів при коронавірусній інфекції залежно від характеру ураження легеневої тканини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 49 осіб із COVID-19 віком (60,0±8,8) року, які перебували на лікуванні в КНП ЛОР

strategy of this pathology, particularly in persons with comorbid pathology and risk factors for a more severe course of COVID-19.

Key words: coronavirus disease; COVID-19; IL-6; LTB4; comorbid pathology; pro-inflammatory markers; pneumonia.

«Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». Хворих поділили на 2 групи: перша група – особи з COVID-19 та інтерстиційною нижньочастковою пневмонією; друга група – пацієнти з COVID-19 та інтерстиційною полісегментарною пневмонією. В усіх пацієнтів супутньою патологією була АГ, а також надмірна маса тіла чи ожиріння.

Критерії включення: вік пацієнтів 30–70 років, відсутність супутніх патологій у фазі декомпенсації, підтверджений шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) COVID-19 з інтерстиційною пневмонією, наявність АГ, підписання добровільної згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вік пацієнтів менше 30 та більше 70 років, наявність супутніх патологій у фазі декомпенсації, наявність алкогольної чи наркотичної залежності, онкологічна патологія, відмова підписання добровільної згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Усім особам проводили визначення гемограми, біохімічного аналізу крові, який включав дослідження рівня глюкози, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатиніну (з врахуванням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою 2021 CKD-EPI Creatinine) та сечовини. Шляхом імуноферментного аналізу визначали LTB4 та IL-6 (Elabscience Elisa Kit) у сироватці крові.

За даними комп'ютерної томографії знаходили типові зміни, характерні для ураження легень при коронавірусній інфекції – картина «матового скла», що візуалізувалась у вигляді мультифокальних ділянок непрозорості легеневої тканини.

Діагноз АГ підтверджували особам із АТ >140/90 мм рт. ст., а також пацієнтам, які приймали антигіпертензивні препарати (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension). COVID-19 встановлювали шляхом отримання позитивних результатів ПЛР змивів з носо- та ротоглотки.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Excel (2010). Результати були представлені у вигляді середніх величин та середнього квадратичного відхилення для параметрів із правильним розподілом та медіани і процентилів – для неправильного розподілу. Використовували t-критерій Стьюдента та критерій Манна – Уїтні –

Віллкоксона для проведення порівняльного міжгрупового аналізу, χ^2 -тест, а також визначали коефіцієнт кореляції Пірсона. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

25 пацієнтів із COVID-19 та нижньочастковою пневмонією віком ($59,0 \pm 9,0$) року склали першу групу (табл. 1); разом з тим, як друга група включала 24 особи з COVID-19 та полісегментарною пневмонією віком ($58,4 \pm 8,8$) року. Чоловіча стать превалювала серед обстежуваних осіб. У пацієнтів двох груп коронавірусна хвороба перебігала на тлі АГ (1–3 стадій, I–III ступенів) та надмірної маси тіла чи ожиріння (I ст.).

Спостерігали підвищення температури та компенсаторне збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), а також зниження сатурації у осіб двох груп (табл. 1). Проведена оцінка стану пацієнтів із негоспітальною коронавірусною пневмонією на момент

госпіталізації у стаціонар за шкалою CURB-65. Результати відповідали 3–4 балам, що свідчило про потребу в лікуванні в умовах стаціонару з можливістю надання допомоги у відділенні інтенсивної терапії при погіршенні стану пацієнтів.

Відмічено підвищення ШОЕ, концентрації глюкози, фібриногену, С-реактивного протеїну, феритину та LTB4 у пацієнтів двох груп (табл. 2). Підвищення вмісту медіаторів запалення, а саме, LTB4 та IL-6 ймовірно свідчило про формування «цитокінового шторму» в осіб другої групи з АГ та полісегментарною пневмонією при COVID-19, окрім цього, підкреслено залежність між концентрацією даних молекул та тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби, що вказує на цінність LTB4 та IL-6 в якості діагностичних маркерів запального процесу.

Відмічено, що в осіб із полісегментарною пневмонією концентрація LTB4 була вищою більше ніж у два рази, порівняно з особами із ураженнями нижніх відділів легень, та майже у три рази перевищувала

Таблиця 1. Клінічні особливості пацієнтів досліджуваних груп

Параметр	Перша група, пацієнти з нижньочастковою коронавірусною пневмонією (n=25)	Друга група, пацієнти з полісегментарною коронавірусною пневмонією (n=24)	p-value
Вік, роки	59,0±9,0	58,4±8,8	> 0,05
Стать	жінки, %	36,0	29,2
	чоловіки, %	64,0	70,8
ІМТ кг/м ²	30,5±7,8	30,4±7,5	> 0,05
Систолічний АТ, мм рт. ст.	144,0±26,7	138,0±21,7	> 0,05
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	87,6±16,9	84,8±7,3	> 0,05
ЧСС, уд./хв	88,4±9,7	93,0±12,5	> 0,05
Температура тіла, °С	38,0±0,8	37,9±0,6	> 0,05
SpO ₂ , %	89,3±4,9	88,8±4,9	> 0,05
CURB-65, бали	3,4±0,6	3,5±0,5	> 0,05

Таблиця 2. Особливості результатів лабораторного обстеження пацієнтів досліджуваних груп

Параметр	Перша група, пацієнти з нижньочастковою коронавірусною пневмонією (n=25)	Друга група, пацієнти з полісегментарною коронавірусною пневмонією (n=24)	p-value
Гемоглобін, г/л	139,6±17,1	139,1±20,8	> 0,05
Лейкоцити, × 10 ⁹	8,2 (5,4; 10,9)	7,4±2,5	> 0,05
ШОЕ, мм/год	33,0 (26,5; 44,0)	30,5 (24,0; 35,5)	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,7; 6,3)	6,2 (4,8; 8,3)	> 0,05
АЛТ, од./л	36,7 (17,3; 66,9)	29,7 (21,4; 46,6)	> 0,05
АСТ, од./л	28,5 (20,0; 41,0)	29,6 (24,4; 36,3)	> 0,05
Креатинін, мкмоль/л	96,5±18,5	101,1±20,1	> 0,05
Сечовина, ммоль/л	7,2±2,7	7,1±2,2	> 0,05
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	78,2±16,8	73,8±18,0	> 0,05
Фібриноген, г/л	6,1±1,7	5,5±1,6	> 0,05
СРП, мг/мл	66,0 (48,0; 96,0)	96,0 (37,5; 133,3)	> 0,05
Феритин мкг/л	657,9±141,1	497,3 (343,1; 630,8)	> 0,05
LTB4, пг/мл	824,4±237,9	1670,0 (997,5; 2200,0)	< 0,01
IL-6, нг/мл	3,1 (2,1; 10,2)	3,7 (1,3; 8,5)	> 0,05

його рівень, порівняно з практично здоровими особами ($596,5 \pm 118,9$) пг/мл, що свідчить про його високу чутливість як прогностичного прозапального маркера, який бере важливу роль у патогенезі COVID-19. Це, ймовірно, зумовлено властивістю LTB₄, а саме стимуляцією виділення нейтрофілів у подальшій їх міграції та затримці у вогнищі запалення [7]. Разом з тим, як IL-6 не мав достовірних змін залежно від локалізації патологічного процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19 / N. Potere, A. Batticciotto, A. Vecchié [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 17. – P. 601–618.
2. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 / F. Liu, L. Li, M. Da Xu [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 104370.
3. Coomes E. A. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis / E. A. Coomes, H. Haghbayan // *Reviews in Medical Virology*. – 2020. – Vol. 30. – P. 1–9.
4. Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia / A. Santa Cruz, A. Mendes-Frias, A. I. Oliveira [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 30. – P. 613422.

REFERENCES

1. Potere N, Batticciotto A, Vecchié A, Porreca E, Cappelli A, Abbate A, et al. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 11];17(6): 601-18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33874829/>.
2. Liu F, Li L, Xu M Da, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Apr 11];127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344321/>.
3. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Mar 30];30(6):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845568/>.
4. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, Dias L, Matos AR, Carvalho A, et al. Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 pneumonia. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2022 Mar 31];12:613422. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37930905/>.
5. Citron F, Perelli L, Deem AK, Genovese G, Viale A. Leukotrienes, a potential target for Covid-19. *Prostaglandins*

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із полісегментарною коронавірусною пневмонією рівень LTB₄ є достовірно вищим порівнянні з особами з COVID-19 та нижньочастковою пневмонією.
2. Рівень LTB₄ є більш показовим порівняно з вмістом IL-6, що свідчить про прямий вплив предшественників ейкозаноїдного циклу на запальний процес у легеневій тканині, оскільки відомо, що LTB₄ виступає як сильний хемоатрактант, що сприяє міграції та фіксації нейтрофілів у регіоні запального процесу в легенях при коронавірусній пневмонії.

5. Leukotrienes, a potential target for Covid-19 / F. Citron, L. Perelli, A. K. Deem [et al.] // *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*. – 2020. – Vol. 161. – P. 102174. DOI: 10.1016/J.PLEFA.2020.102174.
6. Role of leukotriene pathway and montelukast in pulmonary and extrapulmonary manifestations of Covid-19: The enigmatic entity / H. M. Al-kuraishy, A. I. Al-Gareeb, Y. Q. Almulaiky [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2021. – Vol. 904. – P. 174196.
7. Afonso P. V. Le leucotriène B4 - Un lipide au cœur de l'inflammation / P. V. Afonso, C. A. Parent // *Médecine/Sciences*. – 2013. – Vol. 29. – P. 1083–1085.
8. High levels of eicosanoids and docosanoids in the lungs of intubated COVID-19 patients / A. S. Archambault, Y. Zaid, V. Rakotoarivelo [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2021. – Vol. 35. – P. e21666.

Leukot Essent Fatty Acids [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Apr 13];161: 102174. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37495247/>.

6. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Almulaiky YQ, Cruz-Martins N, El-Saber Batiha G. Role of leukotriene pathway and montelukast in pulmonary and extrapulmonary manifestations of Covid-19: The enigmatic entity. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2021 Aug 5 [cited 2022 Apr 13];904:174196. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38123523/>.

7. Afonso P V., Parent CA. Le leucotriène B4 - Un lipide au cœur de l'inflammation. *médecine/sciences* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Apr 27];29(12): 1083-5. Available from: https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/full_html/2013/12/medsci20132912p1083/medsci20132912p1083.html.

8. Archambault AS, Zaid Y, Rakotoarivelo V, Turcotte C, Doré É, Dubuc I, et al. High levels of eicosanoids and docosanoids in the lungs of intubated COVID-19 patients. *FASEB J* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Apr 13];35(6): e21666. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.202100540R>.

УДК 611.311.2.018.73:615.212.7].08
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13049

В. Б. Фік¹, І. І. Савка¹, Р. М. Матківська²

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ²

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ У ПАРОДОНТІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОПІОЇДНОМУ ВПЛИВІ УПРОДОВЖ ШЕСТИ ТИЖНІВ ТА ПІСЛЯ ЙОГО ЧОТИРИТИЖНЕВОЇ ВІДМІНИ

Патоморфологічні прояви у пародонті при експериментальному опіоїдному впливі упродовж шести тижнів та після його чотиритижневої відміни

В. Б. Фік¹, І. І. Савка¹, Р. М. Матківська²

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ²

Pathomorphological manifestations in the periodontium under experimental opioid exposure for six weeks and after its four-week withdrawal

V. B. Fik¹, I. I. Savka¹, R. M. Matkivska²

Danylo Halytsky Lviv National Medical University¹
O. Bohomolets National Medical University, Kyiv²

e-mail: fikvolodymyr@ukr.net

Резюме. Неконтрольоване використання опіоїдів зумовлює інтоксикацію організму, підвищення толерантності до ефекту дії наркотичної речовини та формування абстинентного синдрому, що зумовлює розвиток глибоких змін в організмі та має безпосередній вплив на органи і тканини ротової порожнини.

Мета дослідження – з'ясувати особливості мікроструктурної організації компонентів пародонта наприкінці десятого тижня експерименту за умов шеститижневої дії опіоїду та після його чотиритижневої відміни.

Матеріали і методи. Проведено дослідження на безпородних білих щурах-самцях, яких поділили на 2 групи. Перша група – контрольна. У другій групі здійснювали ін'єкції опіоїдного анальгетика «Налбуфін» упродовж 6 тижнів з подальшою чотиритижневою відміною препарату. Забір матеріалу проводили наприкінці 10 тижня експерименту. Після проведеної комплексної декальцизації твердих тканин зубного органа готували гістологічні препарати за загальноприйнятною методикою.

Результати. Наприкінці 10 тижня експерименту не відмічали вираженої динаміки відновлення мікроструктурної організації тканин пародонта щурів. На значних ділянках епітелій стоншувався, виявляли осередкові ерозії. В епітелії ясенної борозни відмічали ознаки гіперкератозу. Епітеліальне прикріплення фрагментарно було ушкоджено, з порушенням фіксації до емалево-цементної межі зуба. У власній пластинці слизової оболонки ясен та пародонті домінували явища набрякового процесу, із розшаруванням та дезорганізацією колагенових волокон. У сосочковому та сітчастому шарах власної пластинки виявляли гнійні тілця, формування фібриноїдного набряку. У власній пластинці та пародонті спостерігали судинні розлади, що свідчило про порушення мікроциркуляції у тканинах пародонта.

Висновки. При застосуванні опіоїду упродовж шести тижнів із подальшою його чотиритижневою відмі-

Summary. Uncontrolled use of opioids leads to intoxication of the body, increased tolerance to the effects of the drug and the formation of withdrawal syndrome, which causes the development of profound changes in the body and has a direct impact on organs and tissues of the oral cavity.

The aim of the study – to determine the features of the microstructural organization of periodontal components at the end of the tenth week of the experiment under conditions of six weeks of opioid action and after its four-week withdrawal.

Materials and Methods. Studies were performed on outbred white male rats, which were divided into 2 groups. Group 1 – control. Group 2, the opioid analgesic nalbuphine was injected for 6 weeks, followed by a four-week withdrawal. Sampling was performed at the end of week 10 of the experiment. After the complex decalcification of the hard tissues of the dental organ, histological preparations were prepared according to the generally accepted method.

Results. At the end of week 10 of the experiment, no clear dynamics of restoration of microstructural organization of periodontal tissues was observed. In large areas, the epithelium became thinner, focal erosions were detected. Signs of hyperkeratosis were noted in the epithelium of the gingival sulcus. The epithelial attachment was fragmentarily damaged, with impaired fixation to the enamel-cement border of the tooth. The own plate of the mucous membrane of the gums and periodontium was dominated by the phenomena of the edematous process, with stratification and disorganization of collagen fibers. In the papillary and reticular layers of the own plate revealed purulent bodies, the formation of fibrinoid edema. Vascular disorders were observed in the own plate and periodontium, which indicated a violation of microcirculation in periodontal tissues.

Conclusions. When opioid was used for six weeks, followed by its four-week withdrawal, microstructural

©В. Б. Фік та ін., 2022

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

2(12), 2022

ною встановлено мікроструктурні зміни у пародонті, які свідчили про недостатність компенсаторно-протосувальних механізмів, що створювало передумови прогресування запально-дистрофічного процесу.

Ключові слова: опіоїдний вплив; відміна; щури; пародонт; гістологічні дослідження.

ВСТУП

Неконтрольоване використання опіоїдів зумовлює інтоксикацію організму, підвищення толерантності до ефекту дії наркотичної речовини та формування абстинентного синдрому [1, 2]. Необхідно зазначити, що при синдромі відміни опіоїдів у залежних пацієнтів виникають різноманітні ускладнення та втрата працездатності, що становить актуальну проблему медичного і соціального характеру [3, 4]. Тривала дія опіоїдного середника призводить до розвитку глибоких і незворотних змін в організмі та має безпосередній вплив на тканини й органи ротової порожнини [5], а слизова оболонка ясен однією з перших реагує на шкідливу дію екзогенних чинників [6]. За даними літератури, в наркозалежних осіб відмічаються виражені ознаки запального процесу, карієсу, остеопорозу, а також некротичні зміни в яснах [7].

Проте вплив наркотичних препаратів на органи і тканини ротової порожнини недостатньо вивчено, менше приділяється уваги вивченню запальних змін у пародонті [7, 8]. Необхідно зазначити, що для проведення діагностики та розробки оптимальної схеми терапії при даній патології необхідні ґрунтовні дослідження структурної організації складових компонентів пародонта на різних термінах дії опіоїдів та подальшої відміни цих чинників [9]. При цьому, як відзначають дослідники, експериментальне моделювання патологічних станів на тваринах і досі залишається актуальним [10, 11]. Усе вищезазначене зумовило напрямок експериментального дослідження.

Метою дослідження було з'ясувати особливості мікроструктурної організації складових компонентів пародонта наприкінці десятого тижня експерименту за умов шеститижневої дії опіоїду та після його чотиритижневої відміни.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріалом дослідження слугували безпородні білі щури-самці (17) віком 4,5–7,0 місяців і масою тіла 160–255 г. Тварин поділили на дві групи. До першої групи віднесли контрольних щурів (5), яким вводили внутрішньом'язово фізіологічний розчин. У другій групі тваринам (12) здійснювали ін'єкції опіоїдного анальгетика «Налбуфін» упродовж 6 тижнів із подальшою чотиритижневою відміною препарату. Забір матеріалу проводили наприкінці 10 тижня ек-

changes in the periodontium were found, which indicated the lack of compensatory-adaptive mechanisms, which created the preconditions for the progression of the inflammatory-dystrophic process.

Key words: opioid influence; withdrawal; rats; periodontium; histological studies.

перименту. Налбуфін вводили внутрішньом'язово, щоденно, одноразово, в однаковий проміжок часу, в помірно зростаючих дозах: упродовж 1–2 тижнів – 0,212 мг/кг, 3–4 тижнів – 0,225 мг/кг, 5–6 тижнів – 0,252 мг/кг. Перед проведенням забору матеріалу тварин виводили з експерименту шляхом використання диетологічного ефіру.

Утримання, догляд, маркування та усі інші маніпуляції проводили з дотриманням положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовували в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1985). Комісія з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановила, що проведене дослідження відповідає етичним вимогам згідно з наказом МОЗ України № 231 від 01.11.2000 (протокол № 5 від 24.05.2021). З метою проведення гістологічних досліджень здійснювали забір екзартикульованих нижніх та ампутованих верхніх щелеп щурів. Після проведеної комплексної декальцинації твердих тканин зубного органа (у 18 % розчині соляної кислоти упродовж 4 діб) готували гістологічні препарати за загальноприйнятою методикою з використанням барвників гематоксиліну й еозину, а також азану за методом Гейденгайна. Препарати вивчали і фотографували під мікроскопом MICROmed XS-4130 зі збільшенням від $\times 40$ до $\times 1000$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

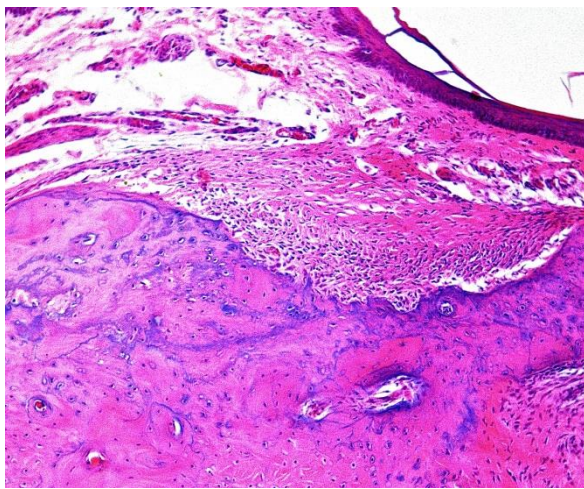
Пародонт щурів контрольної групи був представлений тканинами, які щільно оточували зуб. У яснах розрізняли вільну і прикріплену частини. Вільна частина ясен проксимально переходила в ясенний край, оточувала шийкову частину коронки зуба і відмежовувалася від неї ясенною борозною. Слизова оболонка ясен містила епітеліальну і власну пластинки. У вільній частині ясен визначали багат шаровий плоский зроговілий епітелій, де візуалізували чітко стратифіковані шари клітин, представлені базальними, шипуватими, зернистими клітинами та поверхневими зроговілими лусочками. У прикріпленій частині ясен, а також у ділянці ясенної борозни, переважно відмічали багат шаровий плоский незроговілий епітелій. У власній пластинці слизової оболонки ясен щурів розрізняли сосочковий і сітчастий шари, де кількість клітинних елементів та гемомікросудин визначали у помірній кількості. Пародонт був представлений сполучною тканиною,

яка виповнювала проміжок, який формувалася між цементом кореня зуба й окістям зубної комірки.

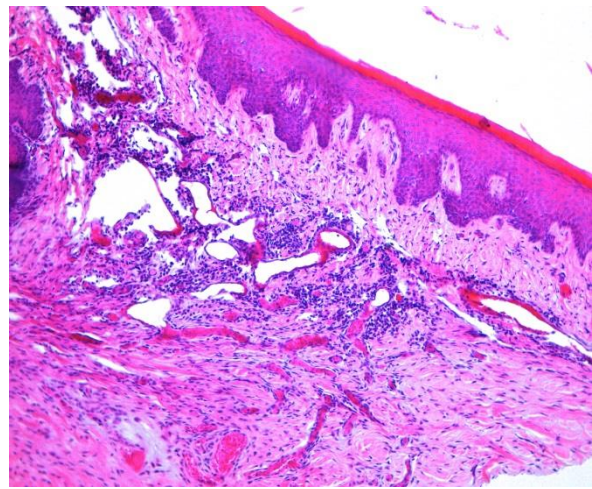
Наприкінці 10 тижня експерименту в щурів, яким здійснювали відміну опіоїдного анальгетика упродовж 4 тижнів, не відмічали вираженої динаміки відновлення мікроструктурної організації тканин пародонта. На значних ділянках епітеліальна пластинка переважно була стоншеною, місцями зроговілий шар не виражено контурнувалася, спостерігали виражену десквамацію та осередкові ерозії. Дискомплексація шарів епітелію ясен призводила до невиразності цитоархітекτονіки із порушенням стратифікації та зменшення кількості шарів клітин. Епітеліальні вирости в основному були згладженими на значних ділянках, що свідчило про пригнічення проліферативного процесу в епітелії ясен (рис. 1). Звертали

увагу виражені патоморфологічні зміни в епітелії ясенної борозни, де у верхній третині відмічали осередковий гіперкератоз, а у нижніх третинах – ознаки зроговіння та десквамації. У проясненні ясенної борозни визначали детритні маси зруйнованих епітеліоцитів, еритроцитів і бактерій. Епітеліальне прикріплення фрагментарно було ушкодженим, місцями зруйнованим, з порушенням фіксації до емалево-цементної межі зуба, де подекуди візуалізували внутрішньо-епітеліальні кістоподібні утворення, які були заповнені детритними масами (рис. 2).

При мікроскопічному дослідженні в сполучній тканині пародонта належного відновлення міжклітинної речовини і колагенових волокон не виявляли. У власній пластинці слизової оболонки ясен домінували явища набрякового процесу, із

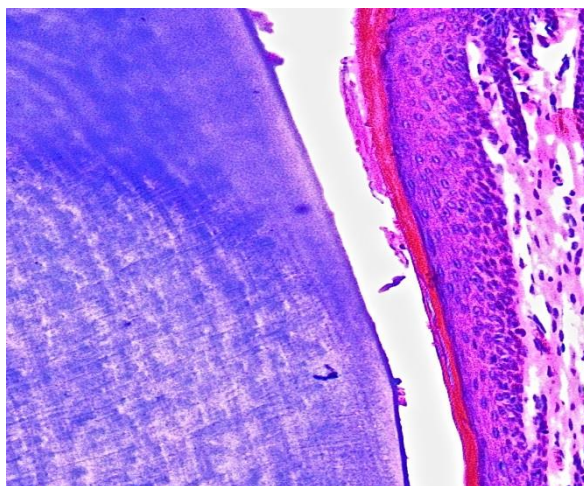


А

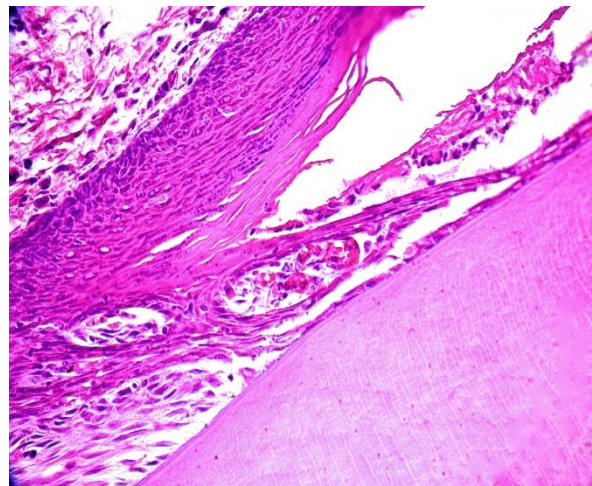


Б

Рис. 1. Тканини пародонта щура: А. Стоншення епітелію ясен, набряк і відшарування власної пластинки від окістя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х100. Б. Фібриноідний набряк, ангиоматоз, стаз і осередкові крововиливи у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х200.



А



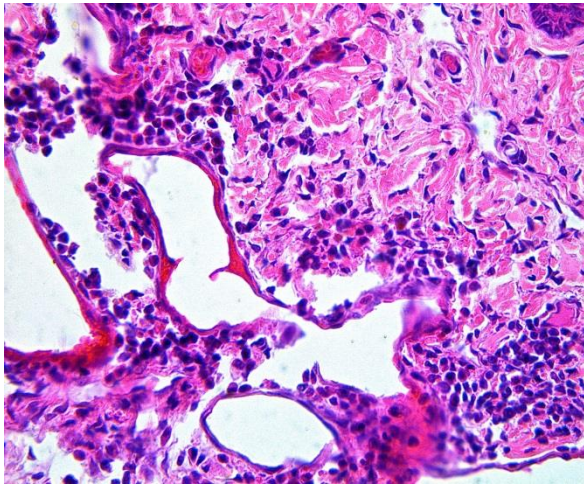
Б

Рис. 2. Ясенна борозна щура: А. Зроговіння епітелію, детритні маси, набряк власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х200. Б. Руйнування епітеліального прикріплення, кістоподібні утворення. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х400.

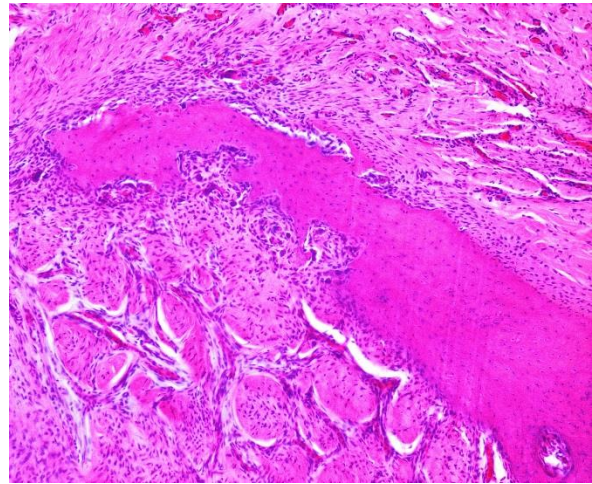
розшаруванням та дезорганізацією колагенових волокон. У сосочковому та сітчастому шарах відмічали скупчення гнійних тілець у вигляді дрібнозернистої маси. Утворення фібриноїду внаслідок розпаду колагену призводило до дезорганізації основної речовини і колагенових волокон, що свідчило про формування явищ фібриноїдного набряку. Сполучнотканинні сосочки переважно були короткими, згладженими, із заокругленими верхівками. У власній пластинці спостерігали виражені судинні розлади, зокрема прояви ангіоматозу, дилатації, а також запусніння просвіту венул та поодинокі лімфангіектазії. Окрім цього, визначали ознаки порушення реологічних властивостей крові, зокрема стаз і складжування еритроцитів, з їх агрегацією та адгезією до стінки судин, а також просякання формених елементів крові стінки судин, які локалізувалися в ділянках формування фібриноїду. Подекуди визначали руйнування стінок судин, осередкові крововиливи, що загалом

свідчило про суттєві порушення мікроциркуляції у сполучній тканині слизової оболонки ясен (рис. 3).

У ділянці крайового пародонта відмічали периваскулярний набряк строми та ознаки дезорганізації, подекуди руйнування волокон циркулярної зв'язки. У верхівковому пародонті спостерігали явища мукоїдного набряку із дефрагментацією колагенових волокон на значних ділянках. Місцями визначали осередкове відшарування волокон пародонта від окістя зубної комірки, що було зумовлено деградацією колагену основної речовини. На значних ділянках відмічали дифузну запальну інфільтрацію, з гіперплазією фіброblastів та перевагою у її складі нейтрофілів, лімфоцитів і макрофагів. У ланках гемомікроциркуляторного русла визначали здебільшого явища повнокров'я, ангіоматозу, стазу із агрегацією та складжуванням еритроцитів у просвіті судин, а також осередкові крововиливи діapedезного характеру. Виявлені зміни свідчили про суттєві судинні розлади у пародонті (рис. 3).



А



Б

Рис. 3. Тканини пародонта щура: А. Фібриноїдний набряк, ангіоматоз, запусніння судин, крововиливи у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$. Б. Мукоїдний набряк, ангіоматоз, стаз у пародонті, відшарування волокон від окістя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$.

Перспективним є подальше вивчення морфологічних змін у пародонті щурів при медикаментозній корекції на тлі тривалої дії опіюду.

ВИСНОВКИ

Наприкінці десятого тижня експерименту, який передбачав застосування опіюду впродовж шести

тижнів із подальшою його чотиритижневою відмінною, встановлено мікроструктурні зміни у пародонті щурів, які свідчили про недостатність компенсаторно-приспосувальних механізмів, що створювало передумови до рецидивів і прогресування запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта за таких умов.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tolerance to opioid-induced respiratory depression in chronic high-dose opioid users: A model-based comparison with opioid-naïve individuals / M. H. Algera, E. Olofsen, L. Moss [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2021. – Vol. 109 (3). – P. 637–645. DOI: 10.1002/cpt.2027.
2. Pergolizzi J. V. Jr. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management / J. V. Jr. Pergolizzi, R. B. Raffa, M. H. Rosenblatt // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2020. – Vol. 45 (5). – P. 892–903. DOI: 10.1111/jcpt.13114.
3. Challenges in maintaining treatment services for people who use drugs during the COVID-19 pandemic / A. Dunlop, B. Lokuge, D. Masters [et al.] // *Harm. Reduct. J.* – 2020. – Vol. 17 (1). – P. 26. DOI: 10.1186/s12954-020-00370-7.
4. Srivastava A. B. New directions in the treatment of opioid withdrawal / A. B. Srivastava, J. J. Mariani, F. R. Levin // *Lancet.* – 2020. – Vol. 10241 (395). – P. 1938–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30852-7.
5. Oral health status and its determinants among opiate dependents: a cross-sectional study / H. Shekarchizadeh, M. R. Khami, S. Z. Mohebbi [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 5. DOI:10.1186/s12903-018-0691-3.
6. Incidence of reactive hyperplastic lesions in the oral cavity: a 10 year retrospective study in Santa Catarina, Brazil / K. L. Dutra, L. Longo, L. J. Grando, E. R. Rivero //

REFERENCES

1. Algera MH, Olofsen E, Moss L, Dobbins RL, Niesters M, van Velzen M, et al. Tolerance to opioid-induced respiratory depression in chronic high-dose opioid users: A model-based comparison with opioid-naïve individuals. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(3): 637-45. DOI: 10.1002/cpt.2027.
2. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Rosenblatt MH. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(5): 892-903. DOI: 10.1111/jcpt.13114.
3. Dunlop A, Lokuge B, Masters D, Sequeira M, Saul P, Dunlop G, et al. Challenges in maintaining treatment services for people who use drugs during the COVID-19 pandemic. *Harm Reduct J.* 2020;17(1): 26. DOI: 10.1186/s12954-020-00370-7.
4. Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. New directions in the treatment of opioid withdrawal. *Lancet.* 2020;395(10241): 1938-48. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30852-7.
5. Shekarchizadeh H, Khami MR, Mohebbi SZ, Ekhtiari H, Virtanen JI. Oral health status and its determinants among opiate dependents: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2019;19(1): 5. DOI:10.1186/s12903-018-0691-3.
6. Dutra KL, Longo L, Grando LJ, Rivero ERC. Incidence of reactive hyperplastic lesions in the oral cavity: a 10 year

- retrospective study in Santa Catarina, Brazil. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2018;85(4): 399-407. DOI: 10.1016/j.bjorl.2018.03.006.
7. Федун І. Р. Структура та клінічна оцінка захворювань тканин пародонту у наркозалежних пацієнтів / І. Р. Федун, В. М. Зубачик // *Світ медицини та біології.* – 2018. – № 3. – С. 124–138. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-124-128.
8. Бойченко О. М. Стан пародонта осіб, що приймають різні наркотичні препарати / О. М. Бойченко, Т. М. Петрушанко, І. Ю. Попович // *Світ медицини та біології.* – 2019. – Вип. 68, № 2. – С. 16–19. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-2-68-16-19.
9. Peculiarities of morpho-genesis of changes in the periodontium at experimental action of opioid during two weeks and its subsequent four weeks cancellation and correction / V. B. Fik, O. Mota, U. M. Halyuk, Ye. V. Pal'tov // *Science Review.* – 2020. – Vol. 32 (5). – P. 3–8. DOI: 10.31435/rsglobal_sr/30062020/7136.
10. Peripheral antinociception induced by aripiprazole is mediated by the opioid system / R. C. M. Ferreira, A. F. Almeida-Santos, I. D. G. Duarte [et al.] // *Aguiar Bio Med. Research International.* – 2017. – 2017. P. 8109205. DOI: 10.1155/2017/8109205.
11. Antiperiodontitis effects of *Magnolia biondii* extract on ligature-induced periodontitis in rats / H. J. Lee, D.-R. Lee, B.-K. Choi, S. H. Yang // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – P. 934. DOI:10.3390/nu11040934.

ЗВ'ЯЗОК ДИСПОЗИЦІЙНОГО ОПТИМІЗМУ ІЗ ЗАДОВОЛЕННЯМ РОБОТОЮ МЕДИЧНИХ СЕСТЕР, ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ ПОЗМІННО, ТА ФАКТОРИ, ЩО НА НЬОГО ВПЛИВАЮТЬ

Зв'язок диспозиційного оптимізму з задоволенням роботою медичних сестер, які працюють позмінно, та фактори, що на нього впливають

А. І. Ціпкало, М. І. Марущак

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Розширення функціональних обов'язків, а також ряд стресових факторів, таких, як тривалий робочий час, позмінна робота, висока ймовірність конфліктних пацієнтів, низькі перспективи кар'єрного росту можуть негативно вплинути на здоров'я медичних сестер та їхнє задоволення від роботи.

Мета дослідження – вивчити диспозиційний оптимізм у медичних сестер терапевтичного і хірургічного відділень, які працюють позмінно, та встановити його зв'язок із задоволенням від позмінної роботи.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 40 медичних сестер, які працювали позмінно: 20 – терапевтичного відділення і 20 – хірургічного. Диспозиційний оптимізм (LOT-R) оцінювали за опитувальником в адаптації О. А. Сичова. Задоволення роботою оцінювали шляхом прямого опитування респондентів.

Результати. Встановлено, що рівень оптимізму в медичних сестер, яких включили у дослідження, становив 9,5 (6,0; 11,0) при максимальному значенні 12, тоді як рівень песимізму складав 3,0 (3,0; 8,0). Незалежно від відділення, медичні сестри однаковою мірою задоволені роботою, яку виконують. Проте працівникам хірургічного відділення, які працюють позмінно, більше (на 10,0 %) подобається робота, і вони менше не задоволені нею, порівняно з медичними сестрами терапевтичного відділення. При цьому встановлено кореляційну залежність між рівнем оптимізму та задоволенням роботою медсестер, зокрема терапевтичного ($r=-0,83$, $p<0,001$) і хірургічного відділень ($r=-0,90$, $p<0,001$) та між рівнем песимізму відповідно, $r=0,79$, $p<0,001$ та $r=0,86$, $p<0,001$.

Висновки. У медичних сестер терапевтичного відділення рівень диспозиційного оптимізму становив 8,0 (6,75; 10,25), тоді як хірургічного – 9,5 (7,0; 11,0), при цьому основною складовою оптимізму було те, що вони відповідно у 65 та 80 % випадків з оптимізмом дивилися у майбутнє. Встановлено, що на рівень оптимізму в медсестер терапевтичного відділення негативно впливає вік, тривалість роботи по змінах і їх частота, а також число дітей, тоді як у працівників

Relationship between disposition optimism and job satisfaction of shift nurses and factors affecting it

A. I. Tsipkalo, M. I. Marushchak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

Summary. Expanding functional responsibilities, as well as a number of stressful factors, such as long working hours, shift work, high probability of conflict patients, low career prospects, can negatively affect the health of nurses and their job satisfaction.

The aim of the study – to investigate dispositional optimism among nurses of therapeutic and surgical departments who work in shifts, and to establish its relationship with satisfaction of shift work.

Materials and Methods. 40 nurses who worked in shifts took part in the study: 20 from the therapeutic department and 20 from the surgical department. Dispositional optimism (LOT-R) was assessed using a questionnaire adapted by O. A. Sychov. Job satisfaction was assessed by directly asking the respondent about his job satisfaction.

Results. It was found that the level of optimism in the nurses included in the study was 9.5 (6.0, 11.0) with a maximum value of 12, while the level of pessimism was 3.0 (3.0, 8.0). Regardless of the department, nurses are equally satisfied with the work they do. However, employees of the surgical department who work in shifts to a greater extent (by 10.0 %) like their work and are less satisfied compared to the nurses of the therapeutic departments. At the same time, a correlation was established between the level of optimism and job satisfaction of nurses, in particular, the therapeutic department $r=-0.83$, $p<0.001$ and the surgical department – $r=-0.90$, $p<0.001$ and between the level of pessimism, respectively, $r=0.79$, $p<0.001$ and $r=0.86$, $p<0.001$.

Conclusions. The level of dispositional optimism among the nurses of the therapeutic ward was 8.0 (6.75; 10.25), while that of the surgical ward was 9.5 (7.0; 11.0), while the main component of optimism was that they, respectively in 65 % and 80 % of cases, they were optimistic about the future. It was established that the level of optimism among the nurses of the therapeutic department is negatively affected by age, the duration of shift work and their frequency, as well as the number of children, while the level of optimism among the employees of the surgical

хірургічного відділення на рівень оптимізму негативно впливає вік та тривалість позмінної роботи ($p < 0,05$). 30 % медичних сестер, незалежно від відділення, в якому вони працюють, задоволені роботою, при цьому, чим вищий показник диспозиційного оптимізму, тим більше задоволений респондент роботою.

Ключові слова: диспозиційний оптимізм; песимізм; задоволення роботою; медичні сестри; терапевтичне відділення; хірургічне відділення; позмінна робота.

ВСТУП

У сучасній системі охорони здоров'я надзвичайно важливою й відповідальною є робота медичної сестри [1]. Медсестри та акушерки становлять 71% світових медичних працівників [2]. Розширення функціональних обов'язків, а також ряд стресових факторів, таких, як тривалий робочий час, позмінна робота, висока ймовірність конфліктних пацієнтів, низькі перспективи кар'єрного росту можуть негативно вплинути на здоров'я медсестер та їхнє задоволення від роботи [2–6]. Задоволення роботою – це емоційна орієнтація, яку працівник отримує на роботі, та яка складається із двох вимірів: внутрішнього та зовнішнього задоволення від праці [7–11]. Модель задоволення робочим середовищем пов'язана зі здоров'ям та благополуччям медичних сестер [12, 13]. Разом з тим, було виявлено, що незадоволення роботою пов'язане із психічним дистресом, що наростає, включаючи гнів, песимізм, вигорання, робочий стрес і фрустрацію [14–19]. Крім того, низьке задоволення від праці може призвести до зниження якості медичної допомоги [20]. Медичним сестрам із високим рівнем стресу важко підтримувати позитивний емоційний стан і відчувати задоволення від своєї професійної діяльності [21, 22]. Тому підвищення задоволення медичними сестрами професійною роботою необхідне для зміцнення здоров'я їх та пацієнтів.

Дослідники встановили, що на задоволення від роботи може впливати оптимізм, при цьому шлях впливу різний, та включає покращення автономності праці, поліпшення самосприйняття здоров'я, сприяння усвідомленої організаційної підтримки тощо [23–26]. Оптимізм – це позитивне та реалістичне очікування успіху в сьогоденні та майбутньому [27]. Результати попередніх досліджень вказали на значну прогностичну силу оптимізму щодо задоволення роботою та здоров'я [28, 29]. На робочих місцях оптимізм розглядається як риса особистості, що дозволяє працівникам залишатися мотивованими [30, 31]. Диспозиційний оптимізм, що визначається як стійка й узагальнена тенденція, очікування або віра в те, що в житті відбуватимуться позитивні речі, вважається особистісною характеристикою інтересу медичних сестер [32]. Загалом, сприяння оптимізму серед медсестер шляхом встановлення

department is negatively affected by the age and duration of shift work ($p < 0.05$). 30 % of nurses, regardless of the department in which they work, are satisfied with their work, while the higher the index of dispositional optimism, the more satisfied the respondent is with their work.

Key words: dispositional optimism; pessimism; job satisfaction; nurses; therapeutic department; surgical department; shift work.

факторів, які на нього впливають, та їх модифікація можуть покращити психосоматичне здоров'я та задоволення від роботи.

Метою дослідження було вивчити диспозиційний оптимізм у медичних сестер терапевтичного і хірургічного відділень, які працюють позмінно, та встановити його зв'язок із задоволенням від позмінної роботи.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 40 медичних сестер, які проходили навчання на постійнодіючих курсах підвищення кваліфікації та перепідготовки молодших медичних і фармацевтичних спеціалістів Департаменту охорони здоров'я Закарпатської обласної державної адміністрації. У дослідження включили 20 медсестер терапевтичного і 20 – хірургічного відділень, які працювали позмінно.

Для даного дослідження ми використовували валідизований опитувальник та шкали з офіційних доступних джерел. Зміст та сутність тверджень є повністю збережені в україномовній версії опитувальника. Диспозиційний оптимізм (LOT-R) оцінювали за опитувальником в адаптації О. А. Сичова [33, 34]. Опитувальник складається з 10 пунктів із п'ятьма відповідями типу Лайкерта. Оцінки варіюються від 5 (повна згода) до 1 (повна незгода). Тільки 6 пунктів оцінюються (1, 3, 4, 7, 9 і 10), три сформульовані позитивно (1, 4 і 10; у напрямку оптимізму) і три – негативно (3, 7 і 9; зворотний напрямок песимізму). Інші 4 пункти (2, 5, 6 і 8) є відволікаючими факторами, які не оцінюються. Можна отримати від 6 до 30 балів. Вважається, що високі бали в LOT-R свідчать про оптимізм [35, 36].

Задоволення роботою оцінювали шляхом прямого запитання респонденту про його задоволеність працею, ступінь інтенсивності оцінювали як «задоволений», «подобається», «влаштує», «незадоволений».

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою комп'ютерного забезпечення з використанням програм Microsoft Office Excell та Statistica 7.0.

Вибір методу аналізу одержаних даних базувався на кількості груп, які включали в обстеження,

правильності розподілу величин у них, а також рівностях дисперсій.

Опис кількісних характеристик представляли у вигляді $Me (Q_{25}; Q_{75})$. З метою встановлення впливу чинника на досліджувану ознаку використовували таблиці частот із використанням критерію Пірсона. При рівні достовірності $p < 0,05$ наявний вплив фактора на цю ознаку.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика респондентів включених у дослідження показала, що середній вік складав 40,5 (34,5; 46,0) років, тривалість роботи по змінах – 12,0 (10,0; 15,0) років, кількість нічних змін протягом місяця – 7,0 (6,0; 7,0), що вірогідно не відрізнялося у групі медичних сестер терапевтичного і хірургічного відділень (табл. 1).

Аналізуючи сімейний стан, встановлено, що серед медичних сестер терапевтичного і хірургічного відділень практично однаковою мірою зустрічалися заміжні, розлучені й незаміжні жінки (рис. 1). При цьому серед медсестер терапевтичного відділення 4 не мали дітей, 9 мали 1 дитину, 7 – 2 дитини, що було зіставиме з даними медсестер хірургічного відділення, зокрема 4 не мали дітей, 8 мали 1 дитину, 8 – 2 дитини.

Встановлено, що рівень оптимізму в медичних сестер, включених у дослідження, становив 9,5 (6,0; 11,0) при максимальному значенні 12, тоді як рівень песимізму складав 3,0 (3,0; 8,0) при максимумі 12. Аналізуючи диспозиційний оптимізм залежно від відділення, в якому працювали медичні сестри, встановлено, що його рівень у працівників терапевтичного відділення становив 8,0 (6,75; 10,25), тоді як хірургічного відділення – 9,5 (7,0; 11,0). Результати

анкети показали, що основною складовою оптимізму медсестер терапевтичного відділення було те, що вони у 65 % випадків з оптимізмом дивилися у майбутнє та віра в те, що з ними станеться більше хорошого, аніж поганого (рис. 2).

Що стосується песимізму, то результати анкетування показали, що основною його складовою у медсестер терапевтичного відділення було те, що вони не вірили, що з ними станеться щось хороше. Варто зазначити, що 35 % респондентів все ж таки сподівалися, що справи будуть йти так, як вони хочуть (рис. 3).

Основною складовою диспозиційного оптимізму в медсестер хірургічного відділення було те, що вони у 80 % випадків з оптимізмом дивилися у майбутнє, що на 15 % перевищувало результати працівників терапевтичного відділення. Варто відмітити, що медичні сестри хірургічного відділення також оптимістичніше налаштовані в невизначених ситуаціях, аніж група сестер терапевтичного профілю (рис. 4).

Щодо песимізму, то результати анкетування показали, що основною його складовою у медсестер хірургічного відділення була віра в те, що може статися щось погане з ними. Варто зазначити, що значно більше респондентів все ж таки сподівалися, що справи будуть йти так, як вони хочуть, і розраховують на те, що з ними станеться щось хороше (рис. 5).

Наступним етапом нашого дослідження було встановити взаємозв'язок між результатом диспозиційного оптимізму та даними медсестер у різнопрофільних відділеннях. Встановлено, що на рівень оптимізму в медичних сестер терапевтичного відділення негативно впливає вік, тривалість роботи

Таблиця 1. Характеристика медичних сестер терапевтичного і хірургічного відділень, які працюють позмінно

Відділення	Показник		
	Вік, роки	Тривалість роботи по змінах, роки	Частота нічних змін протягом місяця, кількість
Терапевтичне	44,0 (37,25; 46,50)	15,00 (11,00; 18,25)	7,00 (6,00; 7,00)
Хірургічне	38,00 (32,75; 43,25)	11,50 (9,00; 14,00)	7,00 (6,75; 7,25)

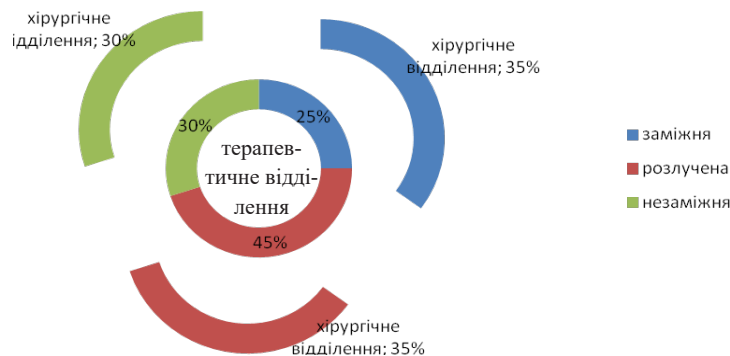


Рис. 1. Сімейний стан медичних сестер терапевтичного і хірургічного відділень.

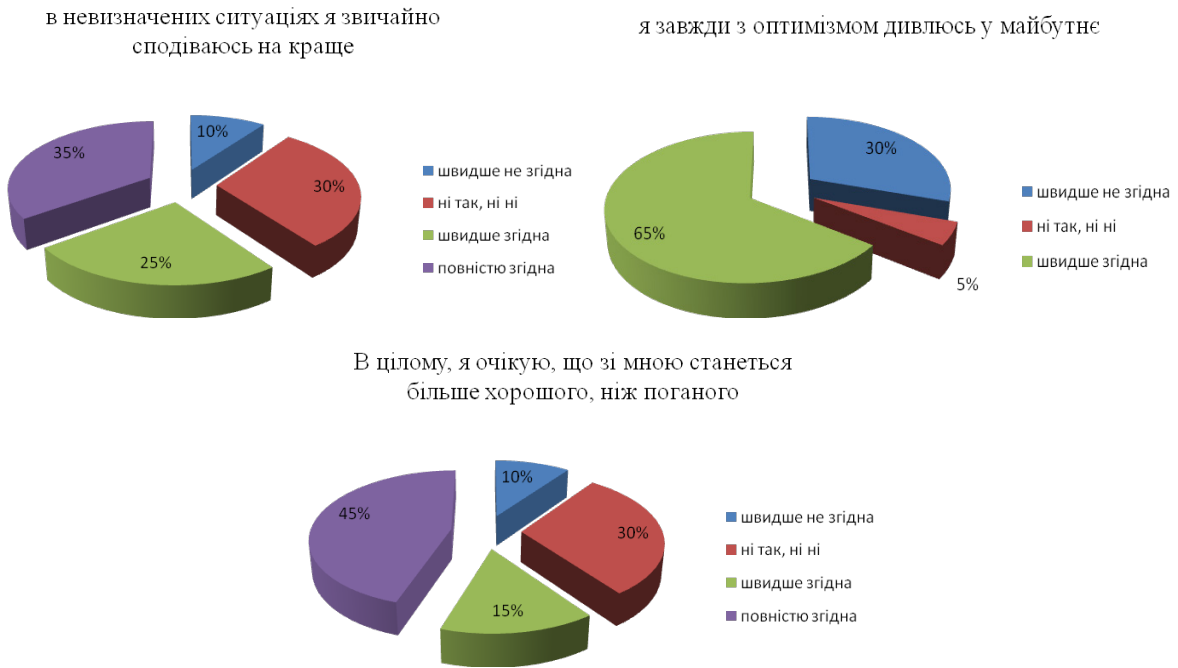


Рис. 2. Складові оптимізму медичних сестер терапевтичного відділення.

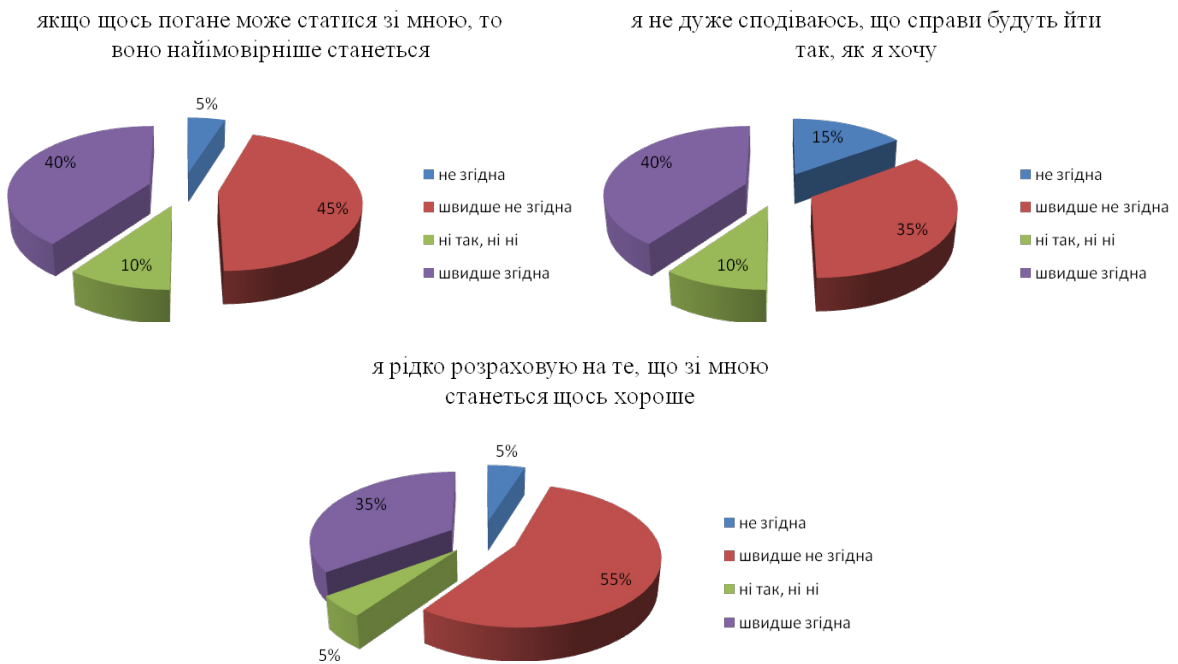


Рис. 3. Складові песимізму медичних сестер терапевтичного відділення.

по змінах і їх частоті, а також число дітей ($p < 0,05$). Разом з тим, сімейний стан позитивно впливає на рівень оптимізму в даній групі. У свою чергу, встановлений прямий вірогідний зв'язок між рівнем песимізму та віком, тривалістю роботи по змінах та їх частотою, а також кількістю дітей, тоді як сімейний стан негативно впливав на цей показник (табл. 2).

У медсестер хірургічного відділення на рівень оптимізму негативно впливає вік та тривалість позмінної роботи, що, у свою чергу, позитивно корелює з рівнем песимізму. Варто зазначити, що дані результати вказують на відсутність взаємозв'язку між вираженням диспозиційного оптимізму та частотою нічних змін протягом місяця, сімейним станом та кількістю дітей (табл. 2).

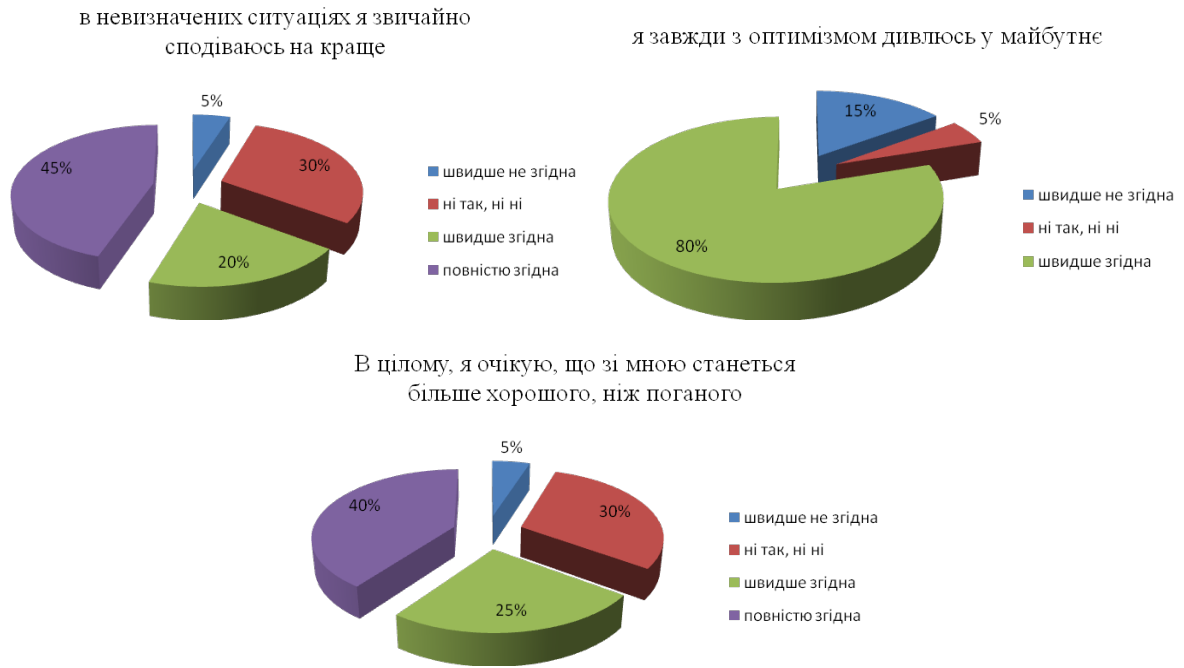


Рис. 4. Складові оптимізму медичних сестер хірургічного відділення.

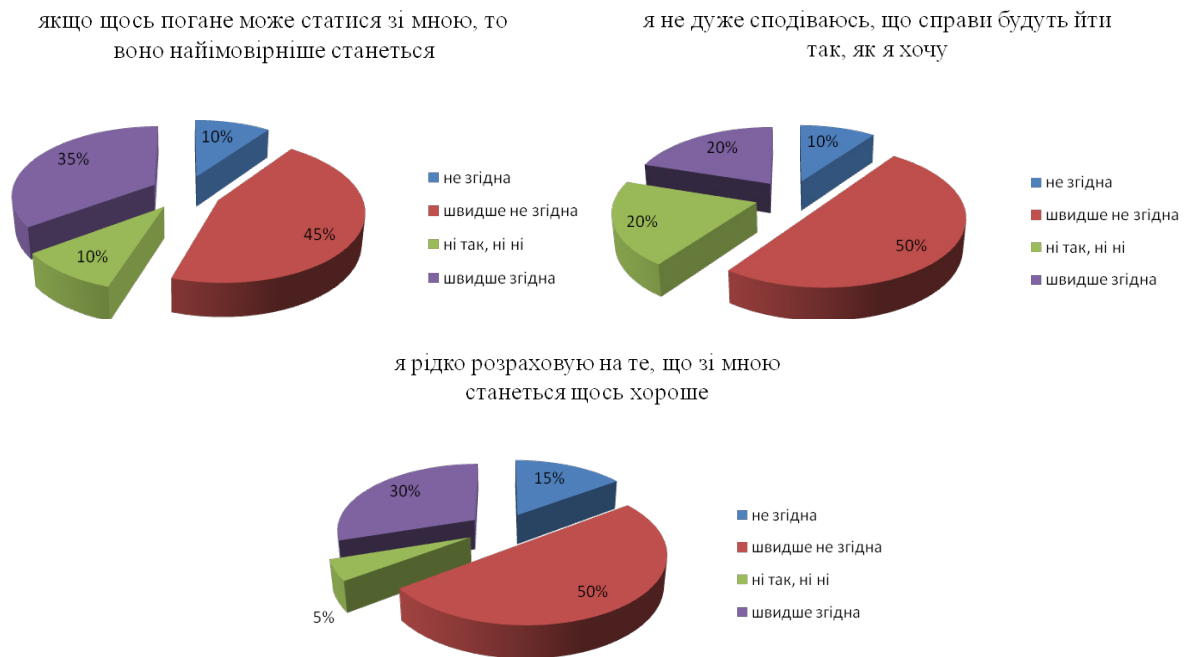


Рис. 5. Складові песимізму медичних сестер хірургічного відділення.

Аналіз відповідей медичних сестер щодо задоволення роботою, яку вони виконують в цілому, показав, що 30,0 % респондентів задоволені нею, 25,0 % – подобається робота, 22,5 % – влаштовує вона та 22,5 % – не подобається робота. З урахуванням відділу, в якому працюють медичні сестри, включені у дослідження, було встановлено, що незалежно від відділення, медсестри однаковою мірою задоволені працею, яку виконують. Проте

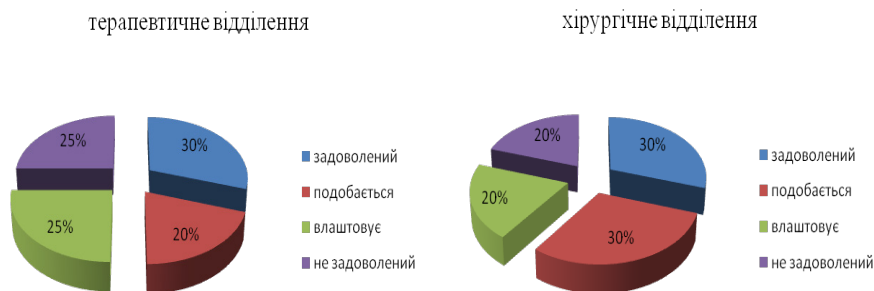
працівникам хірургічного відділення, які працюють позмінно, більше (на 10,0 %) подобається їх робота, і вони менше не задоволені нею порівняно з медсестрами терапевтичного відділення (рис. 6).

При цьому встановлена кореляційна залежність між рівнем оптимізму та задоволенням роботою медсестер, зокрема терапевтичного ($r=-0,83$, $p<0,001$) та хірургічного відділень ($r=-0,90$, $p<0,001$) та між рівнем песимізму відповідно, $r=0,79$, $p<0,001$

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між загальними даними медичних сестер і показниками диспозиційного оптимізму

Показник диспозиційного оптимізму	Показник, що характеризує медичних сестер, яких включили у дослідження				
	вік, роки	тривалість роботи по змінах, роки	частота нічних змін протягом місяця, кількість	сімейний стан	число дітей
медсестри терапевтичного відділення					
Оптимізм	-0,57*	-0,52*	-0,58*	0,48*	-0,66*
Песимізм	0,80*	0,73*	0,70*	-0,64*	0,81*
медсестри хірургічного відділення					
Оптимізм	-0,52*	-0,58*	-0,26	0,15	-0,10
Песимізм	0,60*	0,59*	0,25	-0,20	0,08

Примітка. * – достовірність відмінностей порівняно з групою контролю, $p < 0,05$.

**Рис. 6.** Відсоткове співвідношення медсестер терапевтичного і хірургічного відділень за рівнем задоволення роботою.

та $r=0,86$, $p < 0,001$. Отримані дані вказують на те, що чим вищий показник диспозиційного оптимізму, тим більше задоволений респондент роботою, що не залежить від відділення, де працює медична сестра.

Відомо, що медсестри піддаються впливу великої кількості професійних стресових факторів [36]. Стрес і робота в нічні зміни вважаються основними факторами, що негативно впливають на якість життя людини [37]. У свою чергу, оптимістичні люди більш стійкі до щоденних стресових чинників, ніж песимісти [38]. Результати нашого дослідження також вказують, що на рівень оптимізму негативно впливає тривалість позмінної роботи в медсестер терапевтичного і хірургічного відділень. Пов'язані дослідження виявили значну кореляцію між задоволеністю роботою, оптимізмом і психосоматичними симптомами, включаючи втому, безсоння, утруднення дихання тощо [39]. Результати нашого дослідження також вказують на тісний прямий зв'язок між оптимізмом і задоволенням роботою. Диспозиційний оптимізм позитивно пов'язаний із

самооцінкою здоров'я і негативно пов'язаний з вигоранням у медсестер [40]. Недавнє дослідження продемонструвало зв'язок між більшим оптимізмом і нижчою смертністю серед медсестер [41].

ВИСНОВКИ

1. У медсестер терапевтичного відділення рівень диспозиційного оптимізму становив 8,0 (6,75; 10,25), тоді як хірургічного – 9,5 (7,0; 11,0), при цьому основною складовою оптимізму було те, що вони відповідно у 65 та 80 % випадків з оптимізмом дивилися у майбутнє.

2. Встановлено, що на рівень оптимізму в медсестер терапевтичного відділення негативно впливає вік, тривалість роботи по змінах і їх частота, а також число дітей, тоді як у працівників хірургічного відділення на рівень оптимізму негативно впливає вік та тривалість позмінної роботи ($p < 0,05$).

3. 30 % медичних сестер незалежно від відділення, в якому вони працюють, задоволені роботою, при цьому, чим вищий показник диспозиційного оптимізму, тим більше задоволений респондент роботою.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Effects of optimism on work satisfaction among nurses: A mediation model through work-family conflict / W. Zhang, Z. Zheng, R. Pylypchuk [et al.] // *Front Psychiatry*. – 2021. Vol. 12. – P. e779396. DOI: 10.3389/fpsy.2021.779396.
2. Bae S. H. Nurse practitioners' job satisfaction in rural versus nonrural areas / S. H. Bae // *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* – 2016. – Vol. 28. – P. 471–478.
3. Cicolini G. Workplace empowerment and nurses' job satisfaction: a systematic literature review / G. Cicolini, D. Comparcini, V. Simonetti // *J. Nurs. Manag.* – 2014. – Vol. 22. – P. 855–871.
4. National Health Commission of the People's Republic of China. The China Health Statistical Yearbook. Beijing. 2020.
5. Boamah S. A. Factors influencing new graduate nurse burnout development, job satisfaction and patient care quality: a time-lagged study / S. A. Boamah, E. A. Read, H. K. Spence Laschinger // *J. Adv. Nurs.* – 2017. – Vol. 73. – P. 1182–1195.
6. Work climate, work values and professional commitment as predictors of job satisfaction in nurses / L. Caricati, R. L. Sala, G. Marietta [et al.] // *J. Nurs. Manag.* – 2014. – Vol. 22. – P. 984–994.
7. Price J. L. Reflections on the determinants of voluntary turnover / J. L. Price // *Int. J. Manpow.* – 2001. – Vol. 22. – P. 600–624.
8. Lu H. A model of job satisfaction of nurses: a reflection of nurses' working lives in Mainland China / H. Lu, A. E. While, K. L. Barriball // *J. Adv. Nurs.* – 2007. – Vol. 58. – P. 468–479.
9. Misener T. R. Development of the misener nurse practitioner job satisfaction scale / T. R. Misener, D. L. Cox // *J. Nurs. Meas.* – 2001. – Vol. 9. – P. 91–108.
10. Pasarón R. Nurse practitioner job satisfaction: looking for successful outcomes / R. Pasarón // *J Clin Nurs.* – 2013. – Vol. 22. – P. 2593–2604.
11. Pron A. L. Job satisfaction and perceived autonomy for nurse practitioners working in nurse-managed health centers / A. L. Pron // *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* – 2013. – Vol. 25. – P. 213–221.
12. Nurses' well-being, health-promoting lifestyle and work environment satisfaction correlation: a psychometric study for development of nursing health and job satisfaction model and scale / H. C. Chung, Y. C. Chen, S. C. Chang [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17. – P. 3582.
13. The relationship between hospital work environment and nurse outcomes in Guangdong, China: a nurse questionnaire survey / K. Liu, L. M. You, S. X. Chen [et al.] // *J. Clin. Nurs.* – 2012. – Vol. 21. – P. 1476–1485.
14. La I. S. Effects of trait anger and anger expression on job satisfaction and burnout in preceptor nurses and newly graduated nurses: a dyadic analysis / I. S. La // *Asian Nurs. Res.* – 2019. – Vol. 13. – P. 242–248.
15. Han J. Impact of intelligent healthscape quality on nurse job outcomes and job satisfaction: a test of the moderating effect of innovativeness / J. Han, H. J. Kang, G. H. Kwon // *J Nurs Manag.* – 2020. – Vol. 28. – P. 43–53.
16. Danaci E. The association of job satisfaction and burnout with individualized care perceptions in nurses / E. Danaci, Z. Koç // *Nurs. Ethics.* – 2020. – Vol. 27. – P. 301–315.
17. Hoff T. Satisfaction, burnout, and turnover among nurse practitioners and physician assistants: a review of the empirical literature / T. Hoff, S. Carabetta, G. E. Collinson // *Med. Care Res. Rev.* – 2019. – Vol. 76. – P. 3–31.
18. Shift work, mental distress and job satisfaction among Palestinian nurses / Y. M. Jaradat, M. B. Nielsen, P. Kristensen, R. Bast-Pettersen // *Occup. Med.* – 2017. – Vol. 67. – P. 71–74.
19. Cousins R, Donnell C. Nurse prescribing in general practice: a qualitative study of job satisfaction and work-related stress / R. Cousins, C. Donnell // *Fam. Pract.* – 2012. – Vol. 29. – P. 223–227.
20. Registered nurses' perspectives of work satisfaction, patient safety and intention to stay - a double-edged sword / A. C. Karlsson, L. Gunningberg, J. Bäckström, U. Pöder // *J. Nurs. Manag.* – 2019. – Vol. 27. – P. 1359–1365.
21. Jenaro C. Vigour and dedication in nursing professionals: Towards a better understanding of work engagement / C. Jenaro, N. Flores, M. B. Orgaz, M. Cruz // *J. Adv. Nurs.* – 2010. – Vol. 67. – P. 865–875.
22. Burnout and quality of life among Spanish healthcare personnel / R. Suñer-Soler, A. Grau-Martín, S. Font-Mayolas [et al.] // *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* – 2012. – Vol. 20. – P. 305–313.
23. Dai B. The influence of managerial psychology on job satisfaction among healthcare employees in Ghana / B. Dai, B. Akey-Torku // *Healthcare.* – 2020. – Vol. 8. – P. 262.
24. Psychological capital, work satisfaction and health self-perception as predictors of psychological wellbeing in military personnel / E. Hernández-Varas, F. J. Labrador Encinas, M. Méndez Suárez // *Psicothema.* – 2019. – Vol. 31. – P. 277–283.
25. Durukan Köse S. The antecedent of organizational outcomes is psychological capital / S. Durukan Köse, T. Köse, Ö. Ugurluoglu // *Health Soc Work.* – 2018. – Vol. 43. – P. 155–164.
26. Improving job satisfaction of Chinese doctors: the positive effects of perceived organizational support and psychological capital / J. Fu, W. Sun, Y. Wang [et al.] // *Public Health.* – 2013. – Vol. 127. – P. 946–951.
27. Leadership, psychological capital and safety research: Conceptual issues and future research questions / J. Eid, K. Mearns, G. Larsson [et al.] // *Saf. Sci.* – 2012. – Vol. 50. – P. 55–61.
28. Positive orientation, job satisfaction and psychological well-being of mental health practitioners in Malaysia / M. S. Park, N. Goto, A. Kennedy [et al.] // *Psychol. Health Med.* – 2020. – Vol. 5. – P. 1–11.
29. Salles F. L. P. Assessment of psychological capital at work by physiotherapists / F. L. P. Salles, M. J. d'Angelo // *Physiother. Res. Int.* – 2020. – Vol. 25. – P. e1828.
30. Positive psychological capital measurement and relationship with the performance and satisfaction / F. Luthans, B. J. Avolio, J. B. Avey, S. M. Norman // *Pers. Psychol.* – 2007. – Vol. 60. – P. 541–572.
31. Laschinger H. S. The influence of personal dispositional factors and organizational resources on workplace violence, burnout, and health outcomes in new graduate nurses: A cross-sectional study / H. S. Laschinger, A. L. Grau // *Int. J. Nurs. Stud.* – 2012. – Vol. 49. – P. 282–291.

32. Dispositional optimism, burnout and their relationship with self-reported health status among nurses working in long-term healthcare centers / M. C. Malagón-Aguilera, R. Suñer-Soler, A. Bonmatí-Tomas [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17 (14). – P. e004918. DOI: 10.3390/ijerph17144918.

33. Scheier M. F. Distinguishing optimism from neuroticism and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem: A reevaluation of the life orientation test / M. F. Scheier, C. S. Carver, M. W. Bridges // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 1994. – Vol. 67. – P. 1063–1078.

34. Gordeeva T. O. Development of a russian version of the Dispositional Optimism Test (LOT) / T. O. Gordeeva, O. A. Sychev, E. N. Osin // *Psychological Diagnostics*. – 2010. – Vol. 2. – P. 36–64.

35. Psicología de la Personalidad / J. M. Otéro-Lopez, A. Luengo-Matín, E. Romero [et al.] // *Manual de Prácticas*; Ariel: Barcelona, Spain, 1998.

36. Nursing unit teams matter: Impact of unit-level nurse practice environment, nurse work characteristics, and burnout on nurse reported job outcomes, and quality of

care, and patient adverse events-A cross-sectional survey / P. Van Bogaert, O. Timmermans, S. Mace [et al.] // *Int. J. Nurs. Stud.* – 2014. – Vol. 51. – P. 1123–1134.

37. Fine particulate matter constituents and stress hormones in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. / Y. Niu, R. Chen, Y. Xia [et al.] // *Environment International*. – 2018. – Vol. 119. – P. 186–192.

38. Carver C. S. Optimism / C. S. Carver, M. F. Scheier, S. C. Segerstrom // *Clin. Psychol. Rev.* – 2010. – Vol. 30. – P. 879–889.

39. Al-Mashaan O. S. Associations among job satisfaction, optimism, pessimism, and psychosomatic symptoms for employees in the government sector in Kuwait / O. S. Al-Mashaan // *Psychol. Rep.* – 2003. – Vol. 93. – P. 17–25.

40. The impact of psychological capital on job burnout of Chinese nurses: The mediator role of organizational commitment / J. Peng, X. Jiang, J. Zhang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – P. e84193.

41. Optimism and cause-specific mortality: A Prospective Cohort Study / E. Kim, K. A. Hagan, F. Grodstein [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 185. – P. 21–29.

REFERENCES

1. Zhang W, Zheng Z, Pylypchuk R, Zhao J, Sznajder KK, Cui C, Yang X. Effects of optimism on work satisfaction among nurses: A mediation model through work-family conflict. *Front Psychiatry*. 2021;12: 779396. DOI: 10.3389/fpsy.2021.779396.

2. Bae SH. Nurse practitioners' job satisfaction in rural versus nonrural areas. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2016;28: 471-8.

3. Cicolini G, Comparcini D, Simonetti V. Workplace empowerment and nurses' job satisfaction: a systematic literature review. *J Nurs Manag*. 2014;22: 855-71.

4. National Health Commission of the People's Republic of China. *The China Health Statistical Yearbook*. Beijing, 2020.

5. Boamah SA, Read EA, Spence Laschinger HK. Factors influencing new graduate nurse burnout development, job satisfaction and patient care quality: a time-lagged study. *J Adv Nurs*. 2017;73: 1182-95.

6. Caricati L, Sala RL, Marletta G, Pelosi G, Ampollini M, Fabbri A, et al.. Work climate, work values and professional commitment as predictors of job satisfaction in nurses. *J Nurs Manag*. 2014;22: 984-94.

7. Price JL. Reflections on the determinants of voluntary turnover. *Int J Manpow*. 2001;22: 600-24.

8. Lu H, While AE, Barriball KL. A model of job satisfaction of nurses: a reflection of nurses' working lives in Mainland China. *J Adv Nurs*. 2007;58: 468-79.

9. Misener TR, Cox DL. Development of the misener nurse practitioner job satisfaction scale. *J Nurs Meas*. 2001;9: 91-108.

10. Pasarón R. Nurse practitioner job satisfaction: looking for successful outcomes. *J Clin Nurs*. 2013;22: 2593-604.

11. Pron AL. Job satisfaction and perceived autonomy

for nurse practitioners working in nurse-managed health centers. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2013;25: 213-21.

12. Chung HC, Chen YC, Chang SC, Hsu WL, Hsieh TC. Nurses' well-being, health-promoting lifestyle and work environment satisfaction correlation: a psychometric study for development of nursing health and job satisfaction model and scale. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17: 3582.

13. Liu K, You LM, Chen SX, Hao YT, Zhu XW, Zhang LF, et al.. The relationship between hospital work environment and nurse outcomes in Guangdong, China: a nurse questionnaire survey. *J Clin Nurs*. 2012;21: 1476-85.

14. La IS, Yun EK. Effects of trait anger and anger expression on job satisfaction and burnout in preceptor nurses and newly graduated nurses: a dyadic analysis. *Asian Nurs Res*. 2019;13: 242-8.

15. Han J, Kang HJ, Kwon GH. Impact of intelligent healthscape quality on nurse job outcomes and job satisfaction: a test of the moderating effect of innovativeness. *J Nurs Manag*. 2020;28: 43-53.

16. Danaci E, Koç Z. The association of job satisfaction and burnout with individualized care perceptions in nurses. *Nurs Ethics*. 2020;27: 301-15.

17. Hoff T, Carabetta S, Collinson GE. Satisfaction, burnout, and turnover among nurse practitioners and physician assistants: a review of the empirical literature. *Med Care Res Rev*. 2019;76: 3-31.

18. Jaradat YM, Nielsen MB, Kristensen P, Bast-Pettersen R. Shift work, mental distress and job satisfaction among Palestinian nurses. *Occup Med*. 2017;67: 71-4.

19. Cousins R, Donnell C. Nurse prescribing in general practice: a qualitative study of job satisfaction and work-related stress. *Fam Pract*. 2012;29: 223-7.

20. Karlsson AC, Gunningberg L, Bäckström J, Pöder U. Registered nurses' perspectives of work satisfaction,

- patient safety and intention to stay – a double-edged sword. *J Nurs Manag.* 2019;27: 1359-65.
21. Jenaro C, Flores N, Orgaz MB, Cruz M. Vigour and dedication in nursing professionals: Towards a better understanding of work engagement. *J Adv Nurs.* 2010;67: 865-75.
22. Suñer-Soler R, Grau-Martín A, Font-Mayolas S, Gras ME, Bertran C, Sullman MJM. Burnout and quality of life among Spanish healthcare personnel. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2012;20: 305-13.
23. Dai B, Akey-Torku B. The influence of managerial psychology on job satisfaction among healthcare employees in Ghana. *Healthcare.* 2020;8: 262.
24. Hernández-Varas E, Labrador Encinas FJ, Méndez Suárez M. Psychological capital, work satisfaction and health self-perception as predictors of psychological wellbeing in military personnel. *Psicothema.* 2019;31: 277-83.
25. Durukan Köse S, Köse T, Ugurluoglu Ö. The antecedent of organizational outcomes is psychological capital. *Health Soc Work.* 2018;43: 155-64.
26. Fu J, Sun W, Wang Y, Yang X, Wang L. Improving job satisfaction of Chinese doctors: the positive effects of perceived organizational support and psychological capital. *Public Health.* 2013;127: 946-51.
27. Eid J, Mearns K, Larsson G, Laberg JC, Johnsen BH. Leadership, psychological capital and safety research: Conceptual issues and future research questions. *Saf Sci.* 2012;50: 55-61.
28. Park MS, Goto N, Kennedy A, Raj S, Dutson A, Park L, et al.. Positive orientation, job satisfaction and psychological well-being of mental health practitioners in Malaysia. *Psychol Health Med.* 2020;5: 1-11.
29. Salles FLP, d'Angelo MJ. Assessment of psychological capital at work by physiotherapists. *Physiother Res Int.* 2020;25: e1828.
30. Luthans F, Avolio BJ, Avey JB, Norman SM. Positive Psychological capital measurement and relationship with the performance and satisfaction. *Pers Psychol.* 2007;60: 541-72.
31. Laschinger HS, Grau AL. The influence of personal dispositional factors and organizational resources on workplace violence, burnout, and health outcomes in new graduate nurses: A cross-sectional study. *Int J Nurs Stud.* 2012;49: 282-91.
32. Malagón-Aguilera MC, Suñer-Soler R, Bonmatí-Tomas A, Bosch-Farré C, Gelabert-Viella S, Fontova-Almató A, Grau-Martín A, Juvinyà-Canal D. Dispositional optimism, burnout and their relationship with self-reported health status among nurses working in long-term healthcare centers. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020;17(14): 4918. <https://doi.org/10.3390/ijerph17144918>
33. Scheier MF, Carver CS, Bridges MW. Distinguishing optimism from neuroticism and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem: A reevaluation of the Life Orientation Test *J Pers Soc Psychol.* 1994;67: 1063-78.
34. Gordeeva TO, Sychev OA, Osin EN. Development of a russian version of the Dispositional Optimism Test (LOT). *Psychological Diagnostics.* 2010;2: 36-64.
35. Otéro-Lopez JM, Luengo-Matín A, Romero E, Gómez JA, Castro C. *Psicología de la Personalidad. Manual de Prácticas*; Ariel: Barcelona, Spain, 1998.
36. Van Bogaert P, Timmermans O, Mace S, Van Heusden D, Wouters K, Franck, E. Nursing unit teams matter: Impact of unit-level nurse practice environment, nurse work characteristics, and burnout on nurse reported job outcomes, and quality of care, and patient adverse events-A cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud* 2014;51: 1123-34.
37. Niu Y, Chen R, Xia Y, Cai J, Ying Z, Lin Z, et al. Fine particulate matter constituents and stress hormones in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Environment International.* 2018;119: 186-92.
38. Carver CS, Scheier MF, Segerstrom SC. Optimism *Clin Psychol Rev.* 2010;30: 879-89.
39. Al-Mashaan OS. Associations among job satisfaction, optimism, pessimism, and psychosomatic symptoms for employees in the government sector in Kuwait. *Psychol Rep.* 2003;93: 17-25.
40. Peng J, Jiang X, Zhang J, Xiao R, Song Y; Feng X; Zhang Y; Miao, D. The Impact of Psychological Capital on Job Burnout of Chinese Nurses: The Mediator Role of Organizational Commitment. *PLoS ONE.* 2013;8: e84193.
41. Kim E, Hagan KA, Grodstein F, DeMeo DL, De Vivo I, Kubzansky LD. Optimism and cause-specific mortality: A Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2017;185: 21-9.

УДК 612.017.1:616.12-005.4:616-008.9+616-056.5+616.379-008.64+616.12-008.331.1
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13042

М. М. Щурко, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Г. В. Башта

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ В ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, УСКЛАДНЕНУ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Особливості клітинного імунітету в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, ускладнену метаболічним синдромом

М. М. Щурко, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Г. В. Башта

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. У презентованій статті наведено зміни показників клітинного імунітету в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та при ускладненні метаболічним синдромом (МС). ІХС є найпоширенішою формою серцевих захворювань. Основним пусковим механізмом у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) є запальні процеси та метаболічний синдром, що супроводжуються розвитком імунодефіцитних станів.

Мета дослідження – вивчити стан клітинного імунітету в пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі метаболічного синдрому.

Матеріали і методи. Обстежено 120 пацієнтів із ІХС, з них 60 осіб з ІХС без МС – перша група (30 чоловіків, 30 жінок) і 60 пацієнтів з ІХС на тлі МС – друга група (29 чоловіків, 31 жінка). Середній вік пацієнтів – (50±5) року. Контрольна група – 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Результати. У хворих на ІХС спостерігалось зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺), субпопуляції Т-хелперів (CD4⁺), а абсолютна кількість Т-ефекторів (CD8⁺) перевищувала показники групи контролю. Вміст активованих Т-лімфоцитів (CD25⁺) був у 2,9 раза вищим за норму. В групі пацієнтів з ІХС, ускладнену метаболічним синдромом, вміст абсолютної кількості Т-лімфоцитів був у межах норми. Рівень Т-хелперів був нижчим від норми на 54 % та на 24 % перевищував рівень у першій групі. Вміст Т-ефекторів у хворих з цієї групи був на 65 % вищим за норму. Рівень активованих Т-лімфоцитів у хворих з другої групи перевищував показник контролю в 2,8 раза. У хворих обох груп спостерігається активація В-клітинної та кілерної ланок імунітету. Зміни рівнів субпопуляцій Т-лімфоцитів у обстежуваних обох груп вказують на наявність Т-клітинного імунодефіциту. В обох групах підвищений рівень активованих Т-кілерів (CD25⁺).

Висновки. Активованій гуморальній та кілерній імунітет на тлі дефіциту Т-клітинної ланки імунітету в пацієнтів вказує на наявність дисфункції імунної системи, яка є патогенетичною ланкою розвитку серцево-судинної патології. При ускладненні ІХС

Features of cellular immunity in patients with CHD complicated by metabolic syndrome

M. M. Schurko, L. Ye. Lapovets, V. M. Akimova, H. V. Bashta

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

e-mail: lapovets@ukr.net

Summary. The article presents changes in cellular immunity in patients with coronary heart disease complicated by metabolic syndrome (MS). Coronary heart disease (CHD) is the most common form of heart disease. The main trigger in the development of CVD are inflammatory processes and metabolic syndrome, accompanied by the development of immunodeficiency.

The aim of the study – to research the state of cellular immunity in patients with coronary heart disease on the background of metabolic syndrome.

Materials and Methods. 120 patients with verified coronary heart disease were examined, including 60 patients with coronary heart disease without MS – group 1 (30 men, 30 women) and 60 patients with coronary heart disease on the background of MS – group 2 (29 men, 31 women). The mean age of patients was (50±5) years. Control group – 30 healthy people of appropriate age and sex.

Results. In patients with coronary heart disease there was a decrease in the absolute number of T-lymphocytes (CD3⁺), a subpopulation of T-helpers (CD 4⁺) and the absolute number of T-effectors (CD8⁺) exceeded the control group. The content of activated T-lymphocytes (CD 25⁺) was 2.9 times higher than normal. In the group of patients with coronary heart disease complicated by metabolic syndrome, the content of the absolute number of T-lymphocytes was within normal limits. The level of T-helpers was 54 % lower than normal and 24 % higher than in group 1. The content of T-effectors in patients from this group was 65 % higher than normal. The level of activated T-lymphocytes in patients from the second group exceeded the control rate by 2.8 times. In patients of both groups, activation of B-cell and killer immune systems is observed. Changes in the levels of T-lymphocyte subpopulations in the examined both groups indicate the presence of T-cell immunodeficiency. The level of activated T-killers (CD 25⁺) is increased in both groups.

Conclusions. Activated humoral and killer immunity on the background of deficiency of T-cell immunity in the examined patients indicates the presence of dysfunction of the immune system, which is a pathogenetic link in the development of cardiovascular pathology. Complications of

©М. М. Щурко та ін., 2022

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

2(12), 2022

метаболічним синдромом виявлено підвищений рівень ефektorів, які одночасно мають супресорну функцію, що викликає більш виражений імунodefіцит.

Ключові слова: субпопуляції лімфоцитів; метаболічний синдром; ішемічна хвороба серця.

coronary heart disease with metabolic syndrome revealed an increased level of effectors, which also have a supresor function, which causes more severe immunodeficiency.

Key words: lymphocyte subpopulations; metabolic syndrome; coronary heart disease.

ВСТУП

Світова статистика останніх років свідчить про стрімкий ріст серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед населення. На сучасному етапі актуальність реалізації заходів первинної та вторинної профілактики ССЗ набуває особливого значення. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є найпоширенішою формою серцевих захворювань [1]. ІХС виникає внаслідок атероматозних змін у судинах, що живлять серце [2]. Саме атероматозні зміни судин є результатом зниження перфузії міокарда, яка спричиняє стенокардію унаслідок ішемії та може призвести до інфаркту міокарда (ІМ) та/або серцевої недостатності. У світі це одна з провідних причин смертності [1]. Основним пусковим механізмом у розвитку ССЗ є запальні процеси та метаболічний синдром [1–3]. Метаболічний синдром (МС) включає порушення, які супроводжуються розвитком у пацієнтів артеріальної гіпертензії (АГ), гіперліпідемії, інсулінорезистентності (ІР) та ожиріння. Ці всі клінічні прояви супроводжуються розвитком імунodefіцитних станів [6, 7].

Враховуючи, що ІХС є медичною і соціальною проблемою сьогодення, актуальним є пошук нових біохімічних маркерів для ранньої діагностики даної патології. Вивчення напруженості клітинного імунітету хворих на ІХС допоможе зрозуміти механізми виникнення та розвитку даної патології.

Метою дослідження було вивчити стан клітинного імунітету в пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі метаболічного синдрому.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 120 пацієнтів із верифікованою ІХС, з них 60 осіб з ІХС без МС – перша група (30 чоловіків, 30 жінок) і 60 пацієнтів з ІХС на тлі МС – друга група 2 (29 чоловіків, 31 жінка). Середній вік пацієнтів – (50±5) року. Контрольна група – 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

У всіх обстежених осіб визначали кількість лейкоцитів (L), підраховували лейкоцитарну формулу (загальноприйнятими методами), вміст популяцій і субпопуляцій лімфоцитів із використанням моноклональних антитіл до CD3⁺ (Т-лімфоцити), CD4⁺ (Т-хелпери), CD8⁺ (Т-цитотоксичні/супресори), CD19⁺ (В-лімфоцити), CD23⁺ (активовані В-лімфоцити), CD25⁺ (активовані Т-лімфоцити), CD56⁺ (NK-клітини) в реакції непрямой імунofлюоресценції з антитілами, міченими флюоресцеїнізо-

тіоціанатом (ФІТЦ). Фенотипування лімфоцитів периферійної крові проводилось методом непрямого імунofлюоресцентного визначення за допомогою моноклональних антитіл виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Е. Кавецького, Україна [5]. Підрахунок популяцій та субпопуляцій лімфоцитів проводили за допомогою люмінесцентного мікроскопа з фазовоконтрастною приставкою (Люмам-8).

Параметричні дані подано як $M \pm m$, оскільки розподіл даних у групах був нормальним, попарне апостеріорне порівняння груп виконували за допомогою критерію Ньюмена – Кейлса, використовуючи пакет програм STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA) [4].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У результаті досліджень ми виявили вірогідні зміни показників клітинного імунітету в групах обстежених осіб (табл.).

В першій групі абсолютна кількість лімфоцитів статистично вірогідно є зниженою порівняно з групою контролю та другою групою на 9 % ($p < 0,05$).

У хворих першої групи спостерігалось зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺) (на 22 % менше, ніж у групі контролю, $p < 0,05$). Субпопуляція Т-хелперів (CD4⁺) в даній групі хворих була в 1,9 раза нижчою за показник норми ($p < 0,05$), а абсолютна кількість Т-ефektorів (CD8⁺) перевищувала показники групи контролю на 18 % ($p < 0,05$). Вміст активованих Т-лімфоцитів (CD25⁺) був у 2,9 раза вищим за норму ($p < 0,05$).

Рівень В-лімфоцитів (CD19⁺) у хворих першої групи був вищим за норму на 43 % ($p < 0,05$). Субпопуляція активованих В-лімфоцитів (CD23⁺) зростала в 2,6 раза порівняно із вмістом у групі контролю ($p < 0,05$).

Рівень NK-клітин (CD56⁺) у даній групі обстежених був у 3 рази вищим за показник норми ($p < 0,05$).

У другій групі вміст абсолютної кількості Т-лімфоцитів був у межах показника норми ($p > 0,05$), але перевищував показники першої групи на 30 % ($p < 0,05$). Рівень Т-хелперів у даній групі хворих був нижчим від норми на 54 % та на 24 % перевищував рівень у першій групі ($p < 0,05$). Вміст Т-ефektorів у хворих другої групи на 65 % був вищим за норму та на 40 % вищим за рівень у хворих із першої групи ($p < 0,05$). Рівень активованих Т-лімфоцитів у пацієнтів другої групи як і у першій групі перевищував показник контролю в 2,8 раза.

Таблиця. Популяційний склад лімфоцитів периферійної крові пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі метаболічного синдрому

Показник крові	Група обстежуваних		
	контрольна група, n=30	перша група, n=60	друга група, n=60
ЛЦ (г/л)	2,0±0,08	1,83±0,1 p<0,05	2,00±0,02 p>0,05, p ₁ <0,05
CD3 ⁺ (г/л)	1,09±0,08	0,89±0,05 p<0,05	1,16±0,05 p>0,05, p ₁ <0,05
CD4 ⁺ (г/л)	0,93±0,03	0,49±0,02 p<0,05	0,61±0,02 p<0,05, p ₁ <0,05
CD8 ⁺ (г/л)	0,34±0,04	0,40±0,03 p>0,05	0,56±0,03 p<0,05, p ₁ <0,05
CD25 ⁺ (г/л)	0,16±0,01	0,46±0,03 p<0,05	0,43±0,02 p<0,05, p ₁ >0,05
CD19 ⁺ (г/л)	0,37±0,02	0,53±0,02 p<0,05	0,46±0,02 p<0,05, p ₁ <0,05
CD23 ⁺ (г/л)	0,14±0,01	0,37±0,02 p<0,05	0,48±0,02 p<0,05, p ₁ <0,05
CD56 ⁺ (г/л)	0,13±0,01	0,40±0,04 p<0,05	0,45±0,04 p<0,05, p ₁ >0,05

Примітки: 1) p – вірогідність відмінностей порівняно з показниками контрольної групи;
2) p₁ – вірогідність відмінностей порівняно з показниками групи хворих на ІХС.

Абсолютна кількість В-лімфоцитів у хворих другої групи була на 24 % вищою за рівень у групі контролю та на 15 % нижчою за рівень у першій групі (p<0,05). Вміст активованих В-лімфоцитів у хворих другої групи був у 3,4 раза вищим від рівня норми та на 30 % перевищує показники у першій групі (p<0,05).

Рівень НК-клітин у хворих другої групи був в 3,5 раза більшим за показник норми та на 12 % перевищував рівень у першій групі (p<0,05).

Як видно з вищеописаного, у хворих на ІХС і на ІХС, ускладнену метаболічним синдромом, спостерігається активація В-клітинної та кілерної ланки імунітету.

Зміни рівнів субпопуляцій Т-лімфоцитів у обстежуваних обох груп вказують на наявність

Т-клітинного імунодефіциту. В групі хворих на ІХС, ускладнену метаболічним синдромом, виявлено активацію Т-ефекторів. В обох групах підвищений рівень активованих Т-кілерів (CD25⁺).

ВИСНОВКИ

Активованій гуморальний та кілерний імунітет на тлі дефіциту Т-клітинної ланки імунітету в обстежуваних пацієнтів вказує на наявність дисфункції імунної системи, яка є патогенетичною ланкою розвитку серцево-судинної патології.

При ускладненні ІХС метаболічним синдромом виявлено підвищений рівень ефекторів, які одночасно мають супресорну функцію, що викликає більш виражений імунодефіцит.

СПИСК ЛІТЕРАТУРИ

1. No significant association between obesity and long-term outcome of coronary artery bypass grafting / T. Thorkeisdottir, H. Johannesdottir, L. O. Arnadottir [et al.] // *Laeknabladid*. – 2019. – Vol. 105 (7). – P. 319–326. DOI: 10.17992/ibl.2019.0708.240.
2. National Library of Medicine [Electronic resource]. – Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083742/> (дата звернення: 23.04.2021). – Metabolic Syndrome.
3. IL-17 production by NKG2D-expressing CD56⁺ T cells in type 2 diabetes / W. Phoksawat, A. Jumnainsong,

N. Leelayuwat, C. Leelayuwat // *Molecular Immunology*. – 2019. – Vol. 106. – P. 22–28.

4. Посібник з лабораторної імунології / Л. Є. Лоповець, В. М. Акімова, Н. В. Лебідь [та ін.]. – Львів : Видавець Марченко Т.В., 2021. – С. 318.

5. The spectrum of T cell metabolism in health and disease / G. Bantug, L. Galluzzi, G. Kroemer, C. Hess // *Nature Reviews Immunology*. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 19–34. DOI: 10.1038/nri.2017.99.

6. The association of cortisol levels with leukocyte

distribution is disrupted in the metabolic syndrome / D. Mauss, R. Herr, M. Jarczok [et al.] // *Obesity Research & Clinical Practice*. – 2021. Vol. 15(1). – P. 78–84. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.12.003.

7. Roos C. J. Cardiovascular metabolic syndrome: mediators involved in the pathophysiology from obesity to coronary heart disease / C. J. Roos, P. H. Quax, J. W. Jukema // *Biomark Med*. –2012. Vol. 6, No. 1. – P. 35–52. DOI: 10.2217/bmm.11.105.

REFERENCES

1. Thorkelsdottir T, Johannesdottir H, Arnadottir LO, Adalsteinsson J, Gardarsdottir HR, Helgason D, et al. No significant association between obesity and long-term outcome of coronary artery bypass grafting. *Laeknabladid*. 2019;105(7): 319-26. DOI: 10.17992/lbl.2019.0708.240.

2. Metabolic Syndrome [Internet] / National Library of Medicine. StatPearls. 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083742/>

3. Phoksawat W, Jumnainsong A, Leelayuwat N, Leelayuwat C. IL-17 production by NKG2D-expressing CD56+ T cells in type 2 diabetes. *Molecular Immunology*. 2019;106: 22-8.

4. Lapovets LLe, Akimova VM, Lebid HB, Martianova OI, Polovkovych SV. *Laboratory immunology guide*. [Посібник з лабораторної імунології] Lviv. Vydavets Marchenko T.V.; 2021. Ukrainian.

5. Bantug GR, Galluzzi L, Kroemer G, Hess C. The spectrum of T cell metabolism in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2018;18(1): 19-34. DOI: 10.1038/nri.2017.99.

6. Mauss D, Herr RM, Jarczok MN, Motoc I, Fischer JE, Bosch JA. The association of cortisol levels with leukocyte distribution is disrupted in the metabolic syndrome. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2021;15(1): 78-84. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.12.003.

7. Roos CJ, Quax PH, Jukema JW. Cardiovascular metabolic syndrome: mediators involved in the pathophysiology from obesity to coronary heart disease. *Biomark Med*. 2012;6(1): 35-52. DOI: 10.2217/bmm.11.105. PMID: 22296195.

ОГЛЯДИ REVIEWS

УДК 616.314.17-002-085.862 (047.6)
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13047

С. І. Бойцанюк, Н. В. Манащук, Л. О. Пацкань, Н. В. Чорній

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ПІДТРИМУЮЧА ТЕРАПІЯ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАРОДОНТИТУ

Підтримуюча терапія у комплексному лікуванні пародонтиту

С. І. Бойцанюк, Н. В. Манащук, Л. О. Пацкань, Н. В. Чорній

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Запальні захворювання тканин пародонта являють серйозну стоматологічну, загальномедичну та соціальну проблеми. Незважаючи на удосконалення методів діагностики та впровадження нових технологій лікування, запальні захворювання пародонта стають особливими проблемами з точки зору досягнення стійкої ремісії та покращення якості життя пацієнтів. Підтримуюча терапія є наріжним каменем успішної практики, яка спрямована на надання якісної загальної стоматологічної допомоги для забезпечення постійного здоров'я порожнини рота для своїх пацієнтів. Підтримуюча терапія дозволяє раннє виявлення та лікування, тим самим допомагаючи зберегти зуби якомога довше й уникнути необхідності повторного лікування.

Мета дослідження – проаналізувати та систематизувати літературні джерела, щоб дослідити сприйняття та розуміння підтримуючої пародонтологічної терапії.

Матеріали і методи. Для виконання цього огляду ми проаналізували статті, опубліковані у наукових стоматологічних журналах. Для пошуку ми використували бази даних MEDLINE на www.pubmed.com та Cochrane. Критеріями відбору обрано ті статті, що містять інформацію про підтримуючу терапію.

Результати. В огляді подано дані щодо ключових аспектів підтримуючої пародонтологічної терапії. Метою підтримуючої терапії є запобігання початку та рецидиву захворювань пародонта. Підтримка постійного моніторингу реінфекції у пародонтальних кишечках є вирішальною для успіху пародонтологічної терапії. Тому наріжним каменем підтримуючої системи пародонтальної терапії є видалення біоплівки в комплексі професійної гігієни порожнини рота.

Висновки. Етіопатогенетично встановлено підтримуючу пародонтологічну терапію з постійним контролем за мотивацією до особистої гігієни та регулярним професійним видаленням біоплівки; це запорука успішного результату лікування та профілак-

Maintenance care in the treatment of periodontal disease

S. I. Boitsaniuk, N. V. Manashchuk, L. O. Patskan, N. V. Chornii

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: boucanuk@tdmu.edu.ua

Summary. Inflammatory periodontal diseases present a serious dental, general medical and social problem. Despite the improvements in diagnostic methods and the introduction of new technologies, inflammatory periodontal diseases present particular challenges in terms of achieving stable remission and improving the quality of life of patients. Maintenance therapy is the cornerstone of a successful practice that aims to provide good quality general dental care to achieve on-going oral health for their patients. Maintenance therapy allows for early detection and treatment, thereby helping to maintain your teeth for as long as possible and to avoid the need for repeat treatments.

The aim of the study – to investigate the perception and understanding of supportive periodontal therapy of general dental practitioners.

Materials and Methods. To carry out this review we have analyzed articles published in scientific journals of dentistry. For the search we used the MEDLINE databases at www.pubmed.com and Cochrane. Those articles that provide information on maintenance therapy.

Results. The review presents data on key aspects of supportive periodontal therapy. The goals of maintenance therapy are to prevent the initiation and recurrence of periodontal diseases. Support for the ongoing monitoring of reinfection in periodontal pockets is decisive for the success of periodontal therapy; therefore, the cornerstone of a supportive periodontal therapy system is an elimination of biofilm in the professional oral hygiene complex.

Conclusions. Supportive periodontal therapy with constant control of motivation towards personal hygiene and regular professional removal of biofilm is etiopathogenetically established; it is a key to a successful outcome of treatment and prevention of inflammatory periodontal diseases. The provision of periodontal treatment, without the follow-up of maintenance therapy, is unlikely to be of any benefit to the patient.

©С. І. Бойцанюк та ін., 2022

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

2(12), 2022

тики запальних захворювань пародонта. Забезпечення пародонтологічного лікування без супроводу підтримуючої терапії навряд чи буде корисним для пацієнта.

Ключові слова: запальні захворювання пародонта; підтримуюча пародонтологічна терапія; профілактика рецидивів.

ВСТУП

Захворювання тканин пародонта вважається проблемою громадського здоров'я через його високу поширеність, вплив на якість життя, високу вартість та тривалість лікування. Поширеність запальних захворювань пародонта серед дорослого населення у світі залишається на високому рівні й не має тенденції до зниження. Лікування пародонтиту є складною проблемою, вирішення якої потребує всебічної та глибокої підготовки лікаря-стоматолога [1, 2].

Метою дослідження було проаналізувати та систематизувати літературні джерела, щоб дослідити сприйняття та розуміння підтримуючої пародонтологічної терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для виконання цього огляду ми проаналізували статті, опубліковані у наукових стоматологічних журналах. Для пошуку ми використовували бази даних MEDLINE на www.pubmed.com та Cochrane. Критеріями відбору обрано ті статті, що містять інформацію про підтримуючу терапію.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Сучасний підхід до лікування захворювань тканин пародонта поєднує комплекс консервативних, хірургічних, ортопедичних та фізіотерапевтичних процедур з урахуванням індивідуального пародонтологічного статусу, загальносоматичного стану пацієнта. Основні принципи лікування: індивідуальність, комплексність та цілеспрямованість поєднують етіотропне, патогенетичне та симптоматичне лікування як місцеве, так і загальне. Першим кроком у лікуванні пародонтиту є активна пародонтологічна терапія (АПТ). Ця терапія спрямована на зменшення запальної реакції, насамперед через знищення бактеріальних відкладень, призначена для збереження природного зубного ряду пацієнтів та підтримки здоров'я порожнини рота. Щоб забезпечити довготривалу стабільність пародонта після АПТ, пацієнтів обирають у програму підтримуючої пародонтальної терапії (ППТ), щоб зменшити можливість повторного інфікування та подальшого розвитку пародонтиту [3–6]. ППТ застосовують після завершення лікування та купірування запалення, після закінчення активної фази пародонтологічного лікування, щоб зменшити ймовірність повторного зараження та прогресування захворювання; для

Key words: inflammatory periodontal diseases; supportive periodontal therapy; prevention of recurrence.

запобігання пов'язаних захворювань порожнини рота [7, 8].

Зазначимо, що ППТ (також відома як підтримуюча терапія, підтримуюча терапія пародонта або підтримуюче пародонтологічне лікування) дотримується тих самих принципів, які використовують при лікуванні активного захворювання. Її розпочинають, коли пацієнти вважаються пародонтально стабільними, що визначається через шість-вісім тижнів після завершення активного лікування. Ретельна оцінка первинного діагнозу та відповіді на лікування пародонта, а також продуманий аналіз факторів ризику (локальних, системних та поведінкових) для рецидиву захворювання пародонта є важливими компонентами оцінки стабільності пародонта та встановлення прогнозу для уражених зубів [9].

Цілі ППТ чітко визначені: звести до мінімуму рецидив захворювання за допомогою періодичних профілактичних втручань і підтримувати апарат прикріплення в максимально стабільному стані [10].

Цілі ППТ досягаються шляхом:

- запобігання або зведення до мінімуму рецидивів і прогресування захворювань пародонта у людей, які раніше лікувались від гінгівіту, пародонтиту або періімплантиту;

- зниження частоти втрати зубів шляхом моніторингу зубного ряду, включаючи будь-які протези, які використовують для заміни природних зубів;

- збільшення ймовірності своєчасного виявлення та лікування інших захворювань або станів, виявлених у ротовій порожнині.

Як лікування активного захворювання, так і ППТ спрямовані на знищення зубного нальоту, який є спільнотою мікробів, вбудованих у позаклітинну полімерну речовину, яка називається біоплівкою. Саме наявність антигенів у цих бактеріальних спільнотах у поєднанні зі специфічними факторами вірулентності пародонтальних патогенів призводить до запального руйнування тканин пародонта. Якщо зубний наліт із часом утримується без порушення або видалення, складова популяція змінюється, при цьому збільшується кількість анаеробних ферментів, які перш за все відповідають за захворювання пародонта. Зубний камінь (кальцифікований наліт) не відіграє головної ролі в патогенезі пародонтиту, але може діяти як «ретенційна мережа» для мікробів, сприяючи накопиченню зубного нальоту [11, 12].

Основною метою ППТ як способу вторинної профілактики запальних захворювань пародонта (ЗЗП) є усунення причин, умов рецидиву та прогресування

сування захворювання, зменшення ризику втрати зубів. Невід'ємна частина усіх схем лікування та профілактики ЗЗП, у тому числі ППТ – раціональна індивідуальна гігієна ротової порожнини (ГПР). Професійна ж гігієна ротової порожнини – не тільки складова частина лікувальних заходів, а й основа системи профілактики запальних захворювань пародонта, базова складова ППТ.

Вирішальним для успішної ППТ є постійний контроль за реінфекцією у пародонтальній кишени та своєчасні профілактичні заходи. Тільки за рахунок постійного моніторингу та своєчасної ГПР у поєднанні з видаленням під'ясенної біоплівки можна уникнути реінфекції або уповільнити її напад.

Підтримуюча пародонтологічна терапія складається з чотирьох основних етапів:

1. Повторна оцінка пародонтологічного статусу – це включає оцінку стану пародонта, включаючи повторні вимірювання кишень, кровоточивості ясен, рецесії ясен, рухомості зубів та рівня гігієни порожнини рота.

2. Діагностика – на основі проведених вимірювань ми можемо діагностувати хворобу, яка могла мати рецидив, або виявити нове захворювання на ранніх стадіях.

3. Лікування. Проводиться загальна професійна гігієна порожнини рота. Гігієна порожнини рота знову інструктується, надаються додаткові рекомендації (за потреби), щоб посилити ключові моменти, які пацієнт повинен пам'ятати та виконувати. Іноді можна виявити, що стан погіршується, контролю недостатньо. Тому можна порадити альтернативне лікування.

4. Оцінка ризику – на основі проведеного обстеження та оцінки стану тканин пародонта, встановлюється ймовірність ризику рецидиву захворювання, надається рекомендація щодо наступного відвідування [13, 14].

Показання до проведення підтримуючої пародонтологічної терапії.

Підтримуюча пародонтологічна терапія слідує за початковою пародонтологічною терапією. Початкова терапія зазвичай включає в себе пов'язану з причиною терапевтичну фазу, тобто заходи боротьби з нальотом, терапію відмови від куріння та видалення місцевих факторів, що утримують зубний наліт. За цим часто слідує коригувальна фаза, що включає хірургічне та нехірургічне лікування пародонта. Зрозуміло, що якщо початкова терапія, пов'язана з причиною виникнення або коригуюча терапія, була невдалою, ці елементи можуть вимагати повторного відвідування, або планування лікування може відображати більш агресивне лікування ураженого пародонта. Однак якщо терапія була успішною в боротьбі з активним захворюванням, пацієнт переходить на підтримуючу фазу, ППТ. Таким чином, ППТ є

невід'ємною частиною будь-якої пародонтологічної терапії і завжди має супроводжувати початкову нехірургічну або хірургічну терапію [15–17].

Роль пацієнта в підтримуючій пародонтологічній терапії.

Хоча мотивація відіграє ключову роль у проведенні підтримуючої пародонтологічної терапії, необхідно також враховувати інші фактори, наприклад метод повинен бути простим у використанні, легким для розуміння та відповідати потребам пацієнта. Це включає:

1. Зубну щітку: електрична або ручна разом із міжзубним чищенням за допомогою міжзубної щітки, зубної нитки та засобу для чищення язика.

2. Фторидні гелі: або на зубній пасті, або в спеціально виготовлених лотках.

3. Іригатори порожнини рота: містять антисептичні розчини або ополіскувачі для ротової порожнини [18–20].

При виборі частоти ППТ та обсягу заходів враховуються такі фактори: кількість зубів; кількість пародонтальних кишень, глибиною понад 5 мм; відсоток пародонтальних кишень із позитивним тестом на кровоточивість; деструкція кістки у жувальній групі зубів; соматичний та генетичний фактори; кількість цигарок, які викурюються протягом дня; рівень психосоціального стресу. Інтервали в 3 місяці між сеансами ППТ вважаються достатніми для стійкого придушення потенційно патогенних мікроорганізмів, але вони можуть змінюватись залежно від клінічної ситуації, наприклад при стійкій ремісії та адекватній індивідуальній ГПР можливе збільшення інтервалів до 6–8 місяців. При виявленні загострення запальних захворювань пародонта після проведення додаткових діагностичних та лікувальних заходів інтервал зменшують. Недотримання рекомендованих інтервалів ППТ негативно впливає на результат терапії. На жаль, дослідження показують, що більшість пацієнтів (55–84 %) не дотримуються запропонованого режиму візитів до пародонтолога, 28 % осіб у рамках програми ППТ не з'являються на повторне відвідування до лікаря [21–24].

ВИСНОВКИ

Найкращий спосіб захистити своє пародонтальне та системне здоров'я – завчасне виявлення та лікування рецидиву захворювання пародонта. Щоб досягти цього, потрібно дотримуватись суворих щоденних процедур гігієни порожнини рота та відвідувань пародонтолога, як рекомендовано для підтримуючого пародонтологічного лікування. Етіопатогенетично встановлена підтримуюча пародонтологічна терапія з постійним контролем за мотивацією до особистої гігієни та регулярним професійним видаленням біоплівки; це запорука успішного результату лікування та профілактики запальних захворювань пародонта.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Papapanou P.N. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? / P. N. Papapanou, C. Susin // *Periodontol.* 2000. – 2017. – No. 75 (1). – P. 45–51.
2. Arada J. Maintenance periodontal therapy / J. Arada // *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences.* – 2021. – No. 3 (5). – P. 31–48.
3. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis / C. Manresa, E. C. Sanz-Miralles, J. Twigg [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Issue 1. Art. No.: CD009376.
4. Slots J. Low-cost periodontal therapy / J. Slots // *Periodontol* 2000. – 2012. – No. 60 (1). – P. 110–137.
5. Future drug targets in periodontal personalised medicine – a narrative review / P. K. Yadalam, V. Kalaivani, H. I. Fageeh [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2022. – Vol. 12 (3). – P. 371.
6. Dannewitz B. Parodontitis – Therapie einer Volkskrankheit [Periodontitis-therapy of a widespread disease] / B. Dannewitz, B. Holtfreter, P. Eickholz *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* – 2021. – No. 64 (8). – P. 931–940.
7. Global economic impact of dental diseases. / S. Listl, J. Galloway, P. A. Mossey [et al.] // *J Dent. Res.* – 2015. – No. 94. – P. 1355–1361.
8. Success of supportive periodontal therapy in periodontitis patients — A retrospective analysis / Max G. P. Schoenmakers, Eveline J. S. Willems, Dagmar Else Slot [et al.] // *International Journal of Dental Hygiene.* – 2022. – No. 20. – P. 318–327.
9. Armitage G. C. Post-treatment supportive care for the natural dentition and dental implants / G. C. Armitage, P. Xenoudi // *Periodontol.* 2000. – 2016. – No. 71 (1). – P. 164–184.
10. Echeverría J. J. Supportive care after active periodontal treatment: a review / J. J. Echeverría G. C. Manau, A. Guerrero // *J. Clin. Periodontol.* – 1996. – No. 23 (10). – P. 898–905.
11. Mira A. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. / A. Mira, A. Simon-Soro, M. A. Curtis // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – No. 44 (18). – P. 23–38.
12. Treatment of stage I–III periodontitis-the EFP S3 level clinical practice guideline / M. Sanz, D. Herrera, M. Kerschull [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2020. – No. 47 (22). – P. 4–60.
13. Arada J. Maintenance periodontal therapy / J. Arada // *Braz. J. Implantol. Health Sci.* – 2021. – No. 3 (5). – P. 31–48.
14. Perrell-Jones C. What factors influence patient compliance with supportive periodontal therapy in a general practice setting? / C. Perrell-Jones, R. S. Ireland // *Br. Dent. J.* – 2016. – Vol. 221 (11). – P. 701–704.
15. Van der Weijden G. A. F. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis / G. A. F. Van der Weijden, G. J. Dekkers, D. E. Slot // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2019. – No. 17 (4). – P. 309–317.
16. Navarro-Pardo M. Adherence to supportive periodontal treatment in relation to patient awareness. / M. Navarro-Pardo, C. F. Márquez-Arrico, A. Pallarés-Serrano // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2022. – No. 14 (1). – P. 1–8.
17. Compliance with supportive periodontal therapy among patients with aggressive and chronic periodontitis / N. Agrawal, R. Jain, M. Jain, [et al.] // *J. Oral Sci.* – 2015. – No. 57. – P. 49–54.
18. Impact of patient compliance on tooth loss during supportive periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis / C. T. Lee, H. Y. Huang, T. C. Sun [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2015. – No. 94. – P. 777–786.
19. Compliance with supportive periodontal/peri-implant therapy: A systematic review / E. Amerio, G. Mainas, D. Petrova [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2020. – Vol. 47 (1). – P. 81–100.
20. Patients' perception of their oral and periodontal health and its impact: a cross-sectional study in the NHS / I. Midwood, M. Davies, R. G. Newcombe [et al.] // *Br. Dent. J.* – 2019. – No. 227 (7). – P. 587–593.
21. Effect of compliance during periodontal maintenance therapy on levels of bacteria associated with periodontitis: A 6-year prospective study / F. O. Costa, T. R. Vieira, S. C. Cortelli [et al.] // *Journal of Periodontology.* – 2018. – No. 89. – P. 519–530.
22. Cunha-Cruz J. Oral healthrelated quality of life of periodontal patients / J. Cunha-Cruz, P. P. Hujoel, N. R. Kressin // *Journal of Periodontal Research.* – 2007. – No. 42. – P. 169–176.
23. De Wet L. M. Supportive periodontal treatment: Pocket depth changes and tooth loss / L. M. De Wet, D. E. Slot, G. A. Van der Weijden // *International Journal of Dental Hygiene.* – 2018. – No. 16. – P. 210–218.
24. Adherence to long-term supportive periodontal therapy in groups with different periodontal risk profiles / S. K. Sonnenschein, R. Kohnen, M. Ruetters, // *J Clin Periodontol.* – 2020. – No. 47 (3). – P. 351–361.

REFERENCES

1. Papapanou PN, Susin C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? *Periodontol* 2000. 2017;75(1): 45-51.
2. Arada J. Maintenance periodontal therapy *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences.* 2021;3(5): 31-48.
3. Manresa C, Sanz-Miralles EC, Twigg J, Bravo M. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 1. Art. No.: CD009376.
4. Slots J. Low-cost periodontal therapy. *Periodontol* 2000. 2012;60(1): 110-37.
5. Yadalam PK, Kalaivani V, Fageeh HI, Ibraheem W, Al-Ahmari MM, Khan SS, Ahmed ZH, Abdulkarim HH, Baeshen HA, Balaji TM, Bhandi S, Raj AT, Patil S. Future Drug Targets in Periodontal Personalised Medicine-A Narrative Review. *J Pers Med.* 2022;12(3): 371.

6. Dannewitz B, Holtfreter B, Eickholz P. Parodontitis – Therapie einer Volkskrankheit [Periodontitis-therapy of a widespread disease]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64(8): 931-940.
7. Listl S, Galloway J, Mossey PA, Marcenes W. Global economic impact of dental diseases. *J Dent Res*. 2015;94: 1355-61.
8. Max G. P. Schoenmakers, Eveline J. S. Willems, Dagmar Else Slot, G. A. (Fridus) Van der Weijden Success of supportive periodontal therapy in periodontitis patients – A retrospective analysis *International Journal of Dental Hygiene* 2022;20: 318-27.
9. Armitage GC, Xenoudi P. Post-treatment supportive care for the natural dentition and dental implants. *Periodontol* 2000. 2016;71(1): 164-84.
10. Echeverría JJ, Manau GC, Guerrero A. Supportive care after active periodontal treatment: a review. *J Clin Periodontol*. 1996;23(10): 898-905.
11. Mira A, Simon-Soro A, Curtis MA. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *J Clin Periodontol*. 2017;44(18): 23-38.
12. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, et al. Treatment of stage I–III periodontitis-the EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020;47(22): 4-60.
13. Arada J. Maintenance periodontal therapy. *Braz. J. Implantol. Health Sci.* [Internet]. 27º de maio de 2021 [citado 18º de maio de 2022];3(5): 31-48.
14. Perrell-Jones, C., Ireland, R. What factors influence patient compliance with supportive periodontal therapy in a general practice setting? *Br Dent J*. 201;221: 701-4.
15. Van der Weijden GAF, Dekkers GJ, Slot DE. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis. *Int J Dent Hyg*. 2019;17(4): 309-17.
16. Navarro-Pardo M, Márquez-Arrico CF, Pallarés-Serrano A, Silvestre FJ. Adherence to supportive periodontal treatment in relation to patient awareness. *J Clin Exp Dent*. 2022;14(1): 1-8.
17. Agrawal N, Jain R, Jain M, Agarwal K, Dubey A. Compliance with supportive periodontal therapy among patients with aggressive and chronic periodontitis. *J Oral Sci* 2015;57: 249-54.
18. Lee CT, Huang HY, Sun TC, Karimbux N. Impact of patient compliance on tooth loss during supportive periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res*. 2015;94: 777-86.
19. Amerio E, Mainas G, Petrova D, Giner Tarrida L, Nart J, Monje A. Compliance with supportive periodontal/peri-implant therapy: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2020;47(1): 81-100.
20. Midwood I, Davies M, Newcombe RG, West N. Patients' perception of their oral and periodontal health and its impact: a cross-sectional study in the NHS. *Br Dent J*. 2019;227(7): 587-93.
21. Costa FO, Vieira TR, Cortelli SC, et al. Effect of compliance during periodontal maintenance therapy on levels of bacteria associated with periodontitis: A 6-year prospective study. *Journal of Periodontology* 2018;89: 519-30.
22. Cunha-Cruz J, Hujoel PP and Kressin NR. Oral health-related quality of life of periodontal patients. *Journal of Periodontal Research* 2007;42: 169-76.
23. De Wet LM, Slot DE and Van der Weijden GA. Supportive periodontal treatment: Pocket depth changes and tooth loss. *International Journal of Dental Hygiene* 2018;16: 210-8.
24. Sonnenschein SK, Kohnen R, Ruetters M, Krisam J, Kim TS. Adherence to long-term supportive periodontal therapy in groups with different periodontal risk profiles. *J Clin Periodontol*. 2020 Mar;47(3): 351-61.

В. Д. Лук'янчук¹, Д. О. Гордійчук², О. О. Шевчук³ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ¹
Харківський національний медичний університет²Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України³**КЛЮЧОВІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ЛЕГЕНЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ COVID-19
ТА ШЛЯХИ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ****Ключові ланки патогенезу легеневої недостатності
при COVID-19 та шляхи фармакокорекції**В. Д. Лук'янчук¹, Д. О. Гордійчук², О. О. Шевчук³ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН
України», м. Київ¹
Харківський національний медичний університет²
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України³

Резюме. Виникнення та поширення нового коронавірусного захворювання COVID-19 стало всеохоплюючою кризою, що кинула виклик медицині й соціуму в усьому світі. Тяжкий перебіг COVID-19 являє собою клінічну картину вірусної пневмонії з вираженим респіраторним синдромом, що в подальшому може призводити до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та летальних наслідків. Правильне розуміння ключових патофізіологічних детермінант ускладнень з боку дихальної системи та гіпоксемії сприятиме проведенню максимально раціональної фармакотерапії даного критичного стану.

Мета дослідження – проаналізувати та систематизувати дані щодо патогенезу ГРДС при коронавірусній хворобі та його фармакокорекції. Розуміння ланок патогенезу дасть змогу не лише виявити певні аспекти лікування COVID-19, а й попередити розвиток ускладнень у хворих.

Матеріали і методи. Опрацьовано матеріали з інформаційних Internet-ресурсів, публікації закордонних та українських фахових видань, медичної бази даних Medscape/PubMed за останні роки.

Результати. Проведено аналіз ключових ланок патогенезу ГРДС при COVID-19, роль цитокинового шторму в прогресуванні захворювання та розвитку артеріальної гіпоксемії і дихальної недостатності. Проведено огляд розвитку й «еволюцію» підходів до лікування захворювання, починаючи від спроб застосування похідних хлорохіну на початкових етапах до лікування етіотропними противірусними лікарськими засобами (типу «Ремдесивір», комбінації «Лопінавір»/«Ритонавір» та «Паксловід»), біосимілярів – моноклональних антитіл та їх комбінацій, проведення профілактики та лікування тромбоемболії та мікротромбозів, які можуть розвиватися внаслідок ендотеліальної дисфункції у таких пацієнтів, особли-

**Key links in pathogenesis of respiratory failure in
COVID-19 and pharmacological correction**V. D. Lukianchuk¹, D. O. Hordiichuk², O. O. Shevchuk³Institute of Pharmacology and Toxicology of the National
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv¹
Kharkiv National Medical University²
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University³

e-mail: shevchukoo@tdmu.edu.ua

Summary. COVID-19 pandemic became a game-changer player in the whole world. The severe course of disease manifests with clinical signs of viral pneumonia with an advanced respiratory failure, which can later lead to the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and fatal consequences. Correct understanding of the key pathophysiological determinants of complications and hypoxemia will contribute to the most rational pharmacotherapy.

The aim of the study – to analyze and systematize data on the pathogenesis of ARDS in coronavirus disease and its pharmacological correction. Understanding the key links will make possible not only to identify certain aspects of the treatment, but also to prevent the development of complications.

Materials and Methods. Publications of foreign and Ukrainian specialists were analyzed, including databases Medscape/PubMed.

Results. An analysis of the key links in the pathogenesis of ARDS, induced by COVID-19, the role of the cytokine storm in the progression of the disease and development of arterial hypoxemia and respiratory failure was carried out. An overview of the development and "evolution" of approaches to the treatment of the disease was conducted, starting from attempts to use chloroquine derivatives at the beginning of pandemic to etiotropic treatment with antiviral drugs (such as remdesivir, the combination of lopinavir/ritonavir and paxlovid); biosimilars – monoclonal antibodies and their combinations; prevention and treatment of thrombosis and microthrombosis, which may develop as a result of endothelial dysfunction in such patients, especially in the presence of comorbid pathology (for example, hypertension, diabetes mellitus, obesity). The latest recommendations and American and European protocols for the treatment of coronavirus disease are summarized.

во при наявності коморбідної патології (до прикладу, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння). Узагальнено останні рекомендації та американські та європейські протоколи лікування коронавірусної хвороби.

Висновки. Проведений огляд найбільш популярних та доступних засобів фармакотерапії COVID-19 вказує на необхідність та раціональність у пошуку нових більш ефективних та менш токсичних засобів для боротьби з інфекцією та її ускладненнями.

Ключові слова: COVID-19; патогенез; легенева недостатність; цитокіни; фармакокорекція; протівірусні лікарські засоби; моноклональні антитіла.

ВСТУП

Виникнення та поширення нового коронавірусного захворювання COVID-19 стало всеохоплюючою кризою, що кинула виклик медицині й соціуму в усьому світі. Відповідальний за глобальну пандемію – вірус родини коронавірусів SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus), одноланцюговий РНК-вмісний штам виду SARSr-CoV роду бетакоронавірусів. Подібно до пацієнтів, у яких розвивається пневмоніт, у хворих на COVID-19, як правило, так само клінічно визначаються лихоманка, кашель, міалгія, втома та задишка. Симптоми і результати візуалізації при пневмоніті та при пневмонії, спричинені COVID-19, можуть бути дуже подібними, а раннє ПЛР-тестування виявитися хибнонегативним, що вкрай ускладнює діагностику та лікування в обох випадках. При рентгенологічному та патологоанатомічному обстеженні пацієнтів із коронавірусною хворобою виявлено запальний характер реакції у легенях, які швидше нагадували ознаки, які спостерігаються при гіперчутливому пневмоніті, ніж при інших вірусних пневмоніях [1–3]. Тяжкий перебіг COVID-19 являє собою клінічну картину вірусної пневмонії з вираженим респіраторним синдромом, що в подальшому може призводити до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [4, 5] та летальних наслідків. Правильне розуміння ключових патофізіологічних детермінант ускладнень з боку дихальної системи та гіпоксемії сприятиме проведенню максимально раціональної фармакотерапії даного критичного стану [6, 7].

Метою дослідження було проаналізувати та систематизувати дані щодо патогенезу ГРДС при коронавірусній хворобі та його фармакокорекції. Розуміння ланок патогенезу дасть змогу не лише виявити певні аспекти лікування COVID-19, а й попередити розвиток ускладнень у хворих.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Опрацьовано матеріали з інформаційних Internet-ресурсів, публікації закордонних та укра-

Conclusions. The review of the most popular and available medicines and pharmacotherapy for COVID 19 was performed. It indicates the necessity and rationality of finding new, more efficient and less toxic drugs to fight the infection and its complications.

Key words: COVID-19; pathogenesis; lung failure; cytokines; pharmacological correction; antiviral drugs; monoclonal antibodies

їнських фахових видань, медичної бази даних Medscape/PubMed за останні роки.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

При COVID-19 ми спостерігаємо збереження насичення киснем, незважаючи на його низький парціальний тиск в артеріальній крові. Це відбувається через зсув кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво як наслідок легеневої гіпервентиляції та гіпоксемію, а також через можливі прямі вірусні взаємодії з гемоглобіном [8, 9]. Адекватність газообміну, насамперед, визначається балансом між легеневою вентиляцією та капілярним кровотоком, тобто відповідністю вентиляції/перфузії (V/Q). У початковій фазі формування COVID інфекції може відбуватися розвиток артеріальної гіпоксемії без одночасного збільшення частоти дихання, що згодом може викликати швидке погіршення клінічного перебігу хвороби [10–12].

Артеріальна гіпоксемія на ранній стадії коронавірусної інфекції перш за все спричинена невідповідністю V/Q та, отже, збереженням кровотоку з легеневої артерії у невентильованих альвеолах, що віддзеркалюється в тяжкості перебігу захворювання. Інфекція призводить до невеликого локального інтерстиціального набряку, особливо на межі між легневими структурами з різними еластичними властивостями [13, 14]. Через посилений набряк легень (що призводить до помутніння за типом «матового скла» та консолидації на знімках грудної клітки), втрати сурфактанту настає альвеолярний колапс, і значна частина серцевого викиду перфузується невентильованою легеневою тканиною, що призводить до внутрішньолегеневого шунтування [15].

Надалі, дихальний об'єм збільшується під час захворювання, що призводить до підвищення негативного інспіраторного внутрішньогрудного тиску. Останнє, у поєднанні з підвищеною проникністю легень через запалення, зрештою призводить до прогресуючого набряку, альвеолярного застою та ушкодження легень пацієнта. Згодом, набряк легень ще збільшується, виникає альвеолярний колапс та

ателектаз, що призводить до прогресивного зниження оксигенації [16, 17].

Збереження високого легеневого кровотоку в невентильованих альвеолах легень спричинене відносною недостатністю механізму гіпоксичної легеневої вазоконстрикції (звуження дрібних внутрішньолегеневих артерій у відповідь на альвеолярну гіпоксію) в умовах коронавірусної хвороби [18]. Вазоплегія коронавірусної етіології також, у свою чергу, впливає на втрату регуляції легеневої перфузії, що значно погіршує структурно-функціональний стан легеневої системи [19].

Не менш важливим фактором у патофізіології COVID-19 є порушення регуляції ренін-ангіотензинової системи. Ангіотензинперетворюючий фермент-2 (АПФ2) – основний функціональний рецептор, через який SARS-CoV-2 входить у клітини. Підвищені рівні експресії АПФ2 призводять до зростання концентрації ангіотензину-2 (АТ2), опосередковуючи легенеvu вазоконстрикцію. Також доведено, що рівні АТ2 у сироватці лінійно пов'язані та корелюють з вірусним навантаженням та ушкодженням легень при COVID-19 [20, 21].

Ушкодження ендотелію судин є центральною ланкою патогенезу COVID-19. Цитопатичний ефект цього вірусу може безпосередньо бути пов'язаний із його здатністю інфікувати ендотеліальні клітини капілярів легень, що експресують АПФ2. Важливо зауважити, що внутрішньосудинні мікротромби є результатом дисбалансу між прокоагулянтною та фібринолітичною активностями при гострому запаленні та ушкодженні ендотелію [22, 23]. Прокоагулянтна активність при COVID-інфекції може бути результатом опосередкованої системою комплексу активації зсідання крові, подібно до деяких форм тромботичної мікроангіопатії, або наслідком інгібування активації плазміногену та фібринолізу за рахунок підвищеної активності інгібітора активатора плазміногену. Дифузне внутрішньосудинне згортання (ДВЗ-синдром) також спостерігається у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. Цей феномен опосередкований вивільненням ендотеліальних тканинних факторів та активацією факторів згортання крові VII та XI. У багатьох пацієнтів із COVID-19 підвищується рівень D-димерів, що свідчить про утворення тромбів. Показник D-димеру використовують для прогнозування внутрішньолікарняної смертності при COVID-19, а ДВЗ-синдром зустрічається набагато частіше (71%) у пацієнтів із COVID-19 з несприятливим прогнозом, порівняно з 0,6 % тих, хто вижив [24]. Стан гіперкоагуляції призводить до подальшого погіршення невідповідності V/Q та ушкодження легеневої тканини. Більше того, коагуляція також модулюється шляхом активації С-реактивного білка та подальшої активації комплексу та синтезу в печінці фібриногену як білка гострої фази при COVID-інфекції [25].

Гостра гіпоксія, як наслідок сукупності структурно-функціональних порушень легень та запальних реакцій на рівні ендотелію капілярів під впливом коронавірусу посилюється ще й розвитком «цитокінового шторму», під час якого порушується метаболічна адаптація до гіпоксії через гіперпродукцію активних форм кисню (АФК) та активних форм азоту, здатних ушкоджувати клітинні структури, а також порушувати регуляцію та інактивувати багато ферментів енергетичного метаболізму (синтезу АТФ), включаючи перш за все комплекс субстратів циклу Кребса. Це призводить до енергетичного та окиснювально-відновного стресу, який, у свою чергу, зменшує проліферацію імункомпетентних В- та Т-клітин, викликає збільшення продукції цитокінів та загибель клітин. Рівні АФК та активних форм азоту під час вірусіндукованого «цитокінового шторму» на тлі гіпоксії різко підвищуються в легенях та інших органах шляхом реалізації щонайменше двох різних механізмів. По-перше, зв'язування вірусної РНК з Toll-рецепторами (TLRs) призводить до зниження експресії генів мітохондріального електронного транспортного ланцюга, що збільшує продукцію мітохондріями супероксидного радикалу. По-друге, фагоцитарні клітини рекрутуються в легені, де разом з легневими фагоцитами активуються для підвищення активності НАДФН-оксидази, знову ж таки, для збільшення вироблення як внутрішньоклітинних, так і позаклітинних АФК, призначених для знищення патогенів. Накопичення АФК та виснаження кількості компонентів антиоксидантних систем призводить до розвитку оксидативного стресу, активації імунних реакцій та запалення. Завдяки здатності АФК вступати в реакцію практично з будь-якими біомолекулами, включаючи білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти, підвищення їх рівня завжди пов'язане з нестабільністю геному, дисфункцією органел та апоптозом [26–29].

Як відомо, підвищення вмісту циркулюючих прозапальних цитокінів (наприклад інтерферону γ , інтерлейкінів (IL-1 β , IL-6, IL-12) та хемокінів CXCL10 та CCL2) пов'язане з легневими захворюваннями. Що стосується інфекції COVID-19, то доведено, що в інфікованих пацієнтів також виявляються високі рівні прозапальних цитокінів і хемокінів. Підвищення вмісту IL-1 β , IFN- γ , CXCL10 і CCL2 вказує на активацію функції клітин T-helper-1. Більш того, «цитокіновий шторм» є основним фактором, що посилює тяжкість клінічного перебігу коронавірусної інфекції. Відомо, що у пацієнтів із COVID-19, які знаходилися у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), фіксували більш високі концентрації CXCL10, CCL2 і TNF- α , порівняно з тими, у яких інфекція перебігала легше та не вимагала госпіталізації у ВАІТ. Необхідно також підкреслити, що у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2, на відміну від інфекції SARS-CoV, також спостерігається підвищен-

на секреція Th2-імуноорієнтованих цитокінів, таких, як IL-4 та IL-10, основною дією яких є пригнічення запалення. Ці дані чітко показують, що при інфекції SARS-CoV гострий респіраторний дистрес-синдром є кінцевою ланкою «цитокінового шторму», що супроводжується «атакою» імунної системи організму, що, у свою чергу, може спричинити розвиток ГРДС та поліорганну недостатність, кінцевим результатом чого у найважчих випадках інфекції SARS-CoV-2 є смерть [30].

Отже, основними компонентами, що беруть участь у розвитку «цитокінового шторму», є інтерферони, інтерлейкіни, особливо TNF- α , хемокіни, колонієстимулюючі фактори [31, 32].

При COVID-19 певна патогенетична роль у гіпоксичному каскаді належить дисфункції діафрагми. Діафрагмальна недостатність вже давно визнана одним з основних факторів смерті при різних системних нервово-м'язових розладах і корелює зі зростанням тяжкості, захворюваності та смертності при COVID-19. Вважається, що у таких пацієнтів слабкість діафрагми розвивається від недостатності, спричиненої ШВЛ, а також через наслідки системного запалення, включаючи сепсис. Дисфункція діафрагми як елемент критичного стану, що погіршує здатність дихального насоса компенсувати підвищене дихальне навантаження через травму легень та перевантаження їх рідиною, може призводити до тривалої дихальної недостатності та смерті. Додаткові дослідження підтвердили, що в середньому від 60 до 80 % механічно вентильованих пацієнтів мають клінічно значущу дисфункцію діафрагми [33, 34].

Таким чином, SARS-CoV-2 і пов'язаний з ним COVID-19, є ще не до кінця вивченою науковою спільнотою патологією з 2019 р. та ще багато що доведеться зрозуміти, і завдання на найближче майбутнє полягатиме в тому, щоб краще дослідити його патофізіологію, особливо беручи до уваги тривалу реконвалесценцію та розвиток long COVID. Сподіваємося, що успіхи в розумінні механізмів, що впливають на клінічний перебіг, та факторів, які визначають кінцевий результат, будуть корисними у розробці ефективних профілактичних стратегій та/або терапевтичних схем.

Наукова медична спільнота пройшла доволі тернистий шлях проб і помилок при лікуванні COVID-19. Безумовно, терапія безпосередньо залежить від тяжкості перебігу захворювання, супутньої патології та наявності ускладнень. Ми зосередимо свою увагу на етіотропному лікуванні, котре власне розпочалося із застосування уже відомих засобів. Такі противірусні лікарські засоби, як «Рибавірин», «Лопінавір»/«Ритонавір», були апробовані з урахуванням відомих механізмів дії в умовах лікування ВІЛ/СНІДу, SARS і MERS. «Лопінавір»/«Ритонавір» – це комбінований засіб з інгібіторів протеази,

який переважно використовувався для лікування ВІЛ-інфекції. Ця комбінація показала позитивний вплив і на інфекцію SARS-CoV. Комбінацію «Лопінавір»/«Ритонавір» використовували для лікування дорослих пацієнтів із SARS-CoV-2 з пневмонією, проте її ефективність та безпеку ще доведеться визначити. У контрольному дослідженні SARS лікування лопінавіром/ритонавіром з рибавірином показало найкращі результати порівняно з використанням тільки рибавірину [35–39].

Новітня комбінація противірусних лікарських засобів «Нірматрелвір» плюс «Ритонавір» продемонструвала доволі обнадійливі результати (EPIC-HR-дослідження). Paxlovid від Pfizer було схвалено для лікування COVID-19 у грудні 2021 р. ще до хвилі штаму «Омікрон». Однак станом на нині уже є повідомлення про неочікуваний rebound- феномен – пацієнти, які приймали цей комбінований лікарський засіб, повторно хворіють COVID-19 (підтверджено ПЛР). Перебіг короткий (коло трьох днів) та легкий, однак тут більше питань, ніж відповідей.

«Молнупіравір» – противірусний препарат, що пригнічує реплікацію деяких РНК-вірусів та використовується і для лікування COVID-19. Препарат був вперше розроблений для лікування грипу в університеті Еморі університетської фармацевтичної компанії «Drug Innovation Ventures at Emory» (DRIVE). У березні 2020 р. було виявлено активність молнупіравіру щодо SARS-CoV-2 [40, 41]. Сьогодні доведено, що цей засіб (800 мг кожних 12 год протягом 5 днів) у амбулаторних пацієнтів та у хворих групи підвищеного ризику з легким перебігом та середньої тяжкості коронавірусної інфекції на 30 % знижує ризик смерті та госпіталізації.

«Гідроксихлорохін» (HCQ) – 9-амінохінолін, який зазвичай використовується для лікування малярії, а також як протизапальний засіб при системному червоному вовчаку (СЧВ) та ревматоїдному артриті (РА). HCQ – аналог хлорохіну (CQ), в якому один з N-етильних замісників є β -гідроксильованим. Активність HCQ проти малярії еквівалентна активності CQ, та перевага надається HCQ, якщо потрібні високі дози через нижчу токсичності. Використання HCQ або CQ у якості протизапального засобу пов'язане зі здатністю сполук накопичуватися в макрофагах та лімфоцитах. Дослідження на клітинних лініях продемонстрували, що використання HCQ або CQ знижує секрецію прозапальних цитокінів, пригнічуючи надмірну імунну реакцію пацієнта [42]. Власне через здатність інгібувати викид цито- та хемокінів у процесі запалення та зменшення ураження тканин в місці запалення, вони і призначалися при коронавірусній інфекції.

Противірусна активність CQ *in vitro* відома з 1969 р. Непротоновані кон'юговані основи проти-малярійних засобів CQ та HCQ здатні проникати усередину клітини «хазяїна», де вони стають про-

тонованими катіонними частинками, які нездатні пройти назад через клітинну мембрану. Таким чином, ці сполуки концентруються в таких кислих органелах, як ендосоми та лізосоми, де рН низький. CQ та HCQ є інгібіторами клітинної аутофагії. Оскільки препарати є основами, то вони збільшують рН лізосом та апарату Гольджі, що, власне, і порушує функціонування ряду ферментів, включаючи кислотні гідролази та інгібують посттрансляційну модифікацію білків, що знову синтезуються. У випадку SARS-CoV-1 також було показано, що HCQ перешкоджає глікозилюванню клітинних рецепторів, хоча точний механізм та наслідки повністю не вивчені. Оскільки віруси проникають у свої клітини-мішені шляхом ендосомного ендцитозу, вони знаходяться в лізосомальному компартменті клітини-хазяїна. Відомо, що HCQ збільшує рН лізосом, що сприяє ефективному захопленню віріона всередині везикули, і передбачається, що віріони потім можуть підлягати деструкції літичними ферментами і, таким чином, інактивуватися. Запропоновано й інші механізми боротьби з вірусами за допомогою HCQ. Так, встановлено, що збільшення внутрішньоклітинної концентрації Zn^{2+} та іонофорів цинку в клітині-хазяїна інгібує реплікацію РНК SARS-CoV. HCQ власне є таким є іонофором. Також показано, що CQ зв'язується із залишками сілової кислоти, інгібуючи зв'язування білка S з гангліозидами, що містять сілову кислоту. Проте незважаючи на високу противірусну ефективність цих препаратів при COVID-19, спостерігаються значні побічні ефекти, пов'язані з їх використанням. Так, вже у квітні 2020 р. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) висловило занепокоєння щодо безпеки використання CQ та HCQ у пацієнтів із COVID-19. Це сталося через збільшення надходження кількості повідомлень про серйозні порушення серцевого ритму в пацієнтів, які лікувалися від COVID-19. Виявлені серйозні серцево-судинні ускладнення CQ та HCQ, що застосовуються для лікування COVID-19, включають подовження інтервалу QT та шлуночкову тахікардію [43, 44]. На нині ці засоби не рекомендовані для лікування коронавірусної хвороби.

При тяжкій формі COVID-19 пробували використовувати внутрішньовенне введення імуноглобуліну, але його ефективність залишається поки що не до кінця визначеною та потребує подальших клінічних досліджень. Специфічні антитіла IgG вважаються більш ефективними при COVID-19 за рахунок посилення імунної відповіді в інфікованих. Імунотерапія специфічними антитілами IgG у комбінації з противірусними препаратами може бути експериментальним альтернативним способом лікування COVID-19 [45, 46]. Останні рекомендації NIH виступають проти застосування плазми реконвалесцентів у пацієнтів без імунодефіциту, а також проти використання колхіцину в госпіталізованих хворих.

На ранній стадії COVID-19 використання інтерферону (IFN)- α може знизити вірусне навантаження. Це стосується інгаляцій IFN- α у дозі 200 000–400 000 МО/кг або 2–4 мкг/кг на 2 мл води для ін'єкцій 2 рази на день упродовж 5–7 днів для осіб із групи високого ризику при тісному контакті з передбачуваними випадками зараження SARS-CoV-2 або тих, хто перебуває на ранній стадії, лише з проявами інфекції верхніх дихальних шляхів. Для цього пацієнтам варто ввести 1–2 упорскування в носову порожнину з обох сторін, 8–10 вдихів на ротоглотку IFN- α 2b на день впродовж 5–7 днів [47, 48].

«Ремдесивір», нуклеозидний аналог АТФ, який пригнічує РНК полімерази SARS-CoV-2, який первинно був розроблений для боротьби з лихоманкою Ебола, рекомендований FDA для лікування дітей та дорослих із позитивним ПЛР-тестом на коронавірусну інфекцію та легким перебігом і середньої тяжкості при загрози прогресування хвороби. Водночас, ВОЗ не рекомендує таке призначення.

Якщо у пацієнта виникає «цитокіновий шторм», то вважається доцільним використання моноклональних антитіл, до прикладу «Тоцилізумаб» – антагоніст рецепторів інтерлейкіну-6 (IL-6) або «Анакінра» – антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1Ra) [49, 50]. Інтерлейкін-6 (IL-6) – це плейотропний прозапальний цитокін, який продукується різними типами клітин, включаючи лімфоцити, моноцити та фібробласти. Інфекція, викликана коронавірусом із тяжким гострим респіраторним синдромом, викликає дозозалежну продукцію IL-6 епітеліальними клітинами бронхів. Системне запалення, пов'язане з COVID-19, та гіпоксія на тлі дихальної недостатності можуть бути пов'язані з підвищеним викидом цитокінів, на що вказують підвищені рівні в крові IL-6, С-реактивного білка (СРБ), D-димеру та феритину. Передбачається, що зниження рівнів IL-6 та його ефектів може скоротити тривалість та/або тяжкість захворювання на COVID-19. Існує два класи інгібіторів IL-6, схвалених Управлінням з нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA): моноклональні антитіла проти рецептора IL-6 (наприклад «Сарилумаб», «Тоцилізумаб») та моноклональні антитіла проти IL-6 (наприклад «Силтуксимаб»). Ці препарати були ухвалені для лікування пацієнтів із COVID-19, у яких спостерігається системне запалення [51–53]. Пацієнтам, у яких спостерігається швидка респіраторна декомпенсація через COVID-19, рекомендується використовувати тоцилізумаб. Деякі схеми передбачають призначення тоцилізумабу хворим, у яких спостерігається швидко зростаюча потреба в кисні під час приймання дексаметазону. В даний час немає достатніх доказів доцільності використання сарилумабу в пацієнтів із COVID-19, які знаходяться у відділенні інтенсивної терапії та яким потрібна інвазивна або неінвазивна вентиляція легень. Побічні реакції, що виникають

при лікуванні COVID-19 тоцилізумабом, включають підвищення рівня трансаміназ печінки, які залежать від дози препарату. Про інші побічні ефекти, такі, як ризик серйозних інфекцій (наприклад туберкульозу, бактеріальних або грибкових інфекцій) та перфорації кишечника, повідомлялося лише у контексті використання тоцилізумабу для лікування хронічних захворювань [64, 65].

Сьогодні активно вивчаються інгібітори JAK1/2. Проводяться клінічні плацебо контрольовані випробування RUXCOVID та RUXCOVID-DEVENT із застосуванням препаратів «Руксолітиніб» («Ruxolitinib») та NIAID ACTT-2 – «Баріцитиніб» («Baricitinib») окремо і у комбінації з ремдесивіром, результати яких на разі позитивні.

Якщо узагальнити, наразі не рекомендується використання засобу «Сотровімаб» («Sotrovimab»), який спочатку був єдиним моноклональним антитілом, показаним для лікування COVID-19, оскільки цей лікарський засіб зберігає свою активність лише проти вихідного варіанту омیکрон. Це ж стосується і комбінації препаратів «Тіхагевімаб» плюс «Сілгавімаб», яка має лише 50 % інгібіторну концентрацію в діапазоні можливої активності.

«Бєбтеловімаб» – це новіше моноклональне антитіло для лікування COVID-19, яке продемонструвало нейтралізуючу активність проти омїкрону, включаючи субваріант BA.2. У лютому 2022 р. його було схвалено як засіб з доведеною ефективністю проти різних штамів SARS-CoV-2, який повинен призначатися протягом перших семи днів захворювання.

Антибіотики та/або протигрибкові препарати в умовах коронавірусної інфекції використовуються при таких супутніх інфекціях, як мікоплазма та хламідіоз [54, 55]. Доведено, що антипаразитарний препарат «Івермектин» *in vitro* має широкий спектр противірусної активності та інгібує реплікацію SARS-CoV-2. Цей препарат у клітинах Vero-hSLAM вже через 2 год після зараження SARS-CoV-2 здатний зменшити ~5000-кратну реплікацію вірусної РНК. Однак івермектин не продемонстрував значних переваг при COVID-19 [56]. Кілька проведених рандомізованих досліджень та ретроспективні когортні дослідження продемонстрували дуже суперечливі результати, були неповними та з багатьма обмежувачими факторами. Власне, цей засіб не рекомендують до використання згідно з NIH COVID-19 Treatment Guidelines (оновлення 29.04.2022), оскільки його застосування не зменшувало частоту госпіталізації чи візитів до лікаря серед амбулаторних пацієнтів групи високого ризику.

На сьогодні китайські медики виступають за короткострокову терапію стероїдами у низьких або помірних дозах задля запобігання розвитку ускладнень COVID-19. Їх використання залежить від тяжкості інфекції, ступеня задишки, з/або без ГРДС. Кор-

тикостероїди можуть вводиться протягом 3–7 днів [57–59]. Згідно з рекомендаціями IDSA, COVID-19 Guideline, Part 1: Treatment and Management. Version 8.0.0. – застосування глюкокортикоїдів у госпіталізованих пацієнтів із тяжким перебігом більш ніж виправдано. Водночас, вони не рекомендують їх для амбулаторних хворих, і проти використання для такої когорти ремдесивіру.

Відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу та французьких рекомендацій, профілактичне дозування гепарину на низькомолекулярних гепаринах показане, якщо хворі на COVID-19 потребують інтенсивної терапії та за відсутності протипоказань. Антикоагулянти необхідно призначати, якщо є якісь докази інтенсивного тромбоутворення або є вагома підозра на тромбоемболію легеневої артерії. Результати аналізу численних звітів про тромботичні ускладнення у тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 показали доцільність застосування антикоагулянтів для тромбопрофілактики у тяжких хворих, що може знизити частоту тромбозів. З цією метою було запропоновано кілька парадигм Helms та співавт. [60], які продемонстрували, що антикоагуляція не була пов'язана зі збільшенням кровотеч, відмінностями у смертності або тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії, порівняно з пацієнтами, які отримують звичайну профілактику лікування. У спостережному ретроспективному дослідженні Раганіре та співавт. [61] оцінили зв'язок між призначенням внутрішньолікарняної антикоагуляції та виживанням у великій популяції госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 та показали, що застосування антикоагулянтів пов'язане з поліпшенням наслідків та прогнозу серед хворих, госпіталізованих із COVID-19. Декілька рандомізованих досліджень підтверджують гіпотезу, що ефективна антикоагулянтна терапія високими дозами визначає прогноз COVID-19 лише при помірному захворюванні, але не у тяжкій формі, при якій профілактичне лікування – це найкращий спосіб уникнути кровотечі, але він не дає жодних переваг з точки зору результату хвороби. Таким чином, автори [62, 63] приходять висновку, що баланс користі та ризику під час застосування антикоагулянтів має враховувати ризик кровотеч.

Використання N-ацетилцистеїну при COVID-19 багато в чому визначається попередніми дослідженнями противірусної дії. Визначено здатність N-ацетилцистеїну синтезувати глутатіон, покращувати проліферативну відповідь Т-лімфоцитів та модулювати запальний процес. N-ацетилцистеїн пропонується як потенційний терапевтичний підхід для блокування активації NF-κB та вирішення проблеми синдрому «цитокінового шторму», а також респіраторного дистресу в пацієнтів, які страждають від пневмонії COVID-19. Враховуючи, що при тяжкій формі COVID-19 існує високий ризик розвитку

ідіопатичного легеневого фіброзу, ефективність N-ацетилцистеїну для уповільнення швидкості зниження життєвої ємності легень та їх здатності до дифузії монооксиду вуглецю при одноразовому виходу є раціональною. Таким чином, передбачається, що високі дози N-ацетилцистеїну можуть підвищити вроджений та адаптивний імунітет за рахунок збільшення запасів глутатіону в Т-лімфоцитах, а також модулювати відповіді імунної системи, щоб знизити рівень тяжкості інфекції COVID-19 і, таким чином, покращити результати лікування пацієнтів [66–68].

Оскільки через поширення коронавірусної хвороби кількість госпіталізацій збільшується, першою лінією захисту для пацієнтів із COVID-19 з респіраторним дистрес-синдромом став «Сальбутамол». Пацієнти похилого віку з астмою або хронічною обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та недоношені діти з ураженням легень через респіраторно-синцитіальний вірус значною мірою покладаються на дозовані інгалятори сальбутамолу під тиском (pressurised metered dose inhaler, pMDI). Сальбутамол усередину (таблетки та сиропи) не застосовують при раптовому затрудненні дихання або нападах астми. Лікарське лікування загострень астми ґрунтується на рMDI та небулайзерах для доставки β_2 -агоністів короткої дії (SABA) та мускаринових антагоністів короткої дії (SAMA) у легені разом із кортикостероїдами. Правильного вдихання інгаляційних ліків недостатньо для усунення бронхоспазму в пацієнтів, які не можуть нормально говорити або дихати. У випадках, коли рMDI не може бути надійно використаний, сальбутамол для внутрішньовенного введення схвалений Міністерством охорони здоров'я Канади для лікування загострень астми, які не піддаються інгаляційній терапії. Однак дані про ефективність та дієвість внутрішньовенного введення сальбутамолу при COVID-19 відсутні. Внутрішньовенно сальбутамол необхідно призначати пацієнтам із високим ступенем залежності з безперервним моніторингом електрокардіограми та моніторингом електролітів 2 рази на день на предмет можливої гіпокаліємії та надмірної концентрації лактату в сироватці

крові. Коли стан хворого покращується, необхідно зменшити кількість внутрішньовенних інфузій перш ніж зменшувати частоту прийому небулайзованих бронходилататорів [69, 70].

Показано, що антагоністи рецепторів гістаміну-2 (H2RA), наприклад фамотидин, мають противірусні властивості, інгібуючи реплікацію ВІЛ *in vitro*. Роль фамотидину в розвитку SARS-CoV-2 було з'ясовано у дослідженні [71]. Проведено молекулярне моделювання, щоб передбачити структури білків, що кодуються вірусом. Після перевірки бази даних ліків потенційних фармакологічних агентів, які можуть впливати на передбачені білки, встановлено, що фамотидин може діяти як інгібітор 3CL pro (3-хімоліпсинаподібна протеаза), ключового ферменту в життєвому циклі SARS-CoV-2. Також показано, що дія фамотидину спрямована на зниження ризику інтубації або смерті серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [72, 73].

Попередні дослідження показали, що інгібітор протонної помпи (ІПП) «Омепразол» здатний пригнічувати реплікацію вірусу, запобігаючи підкисненню лізосом. Більш того, омепразол перешкоджає вірусному утворенню SARS-CoV-2 в концентраціях у плазмі вище терапевтичних (8 мкМ). Тим не менш, у терапевтичних концентраціях ІПП посилює анти-SARS-CoV-2 ефекти інгібітора протеази – апротиніну в 2,7 рази. Таким чином, комбінація апротиніну з омепразолом може бути перспективною для терапії COVID-19. Для цього є підстави для раціонального використання цих ліків, враховуючи їхню широку доступність, низьку вартість, вищу біодоступність та кращу переносимість у цілому. Нове показання для використання H₂-блокаторів та ІПП при COVID-19 все ще знаходиться на стадії підтверджуючих досліджень [74, 75].

ВИСНОВКИ

Проведений огляд найбільш популярних та доступних засобів фармакотерапії COVID-19 вказує на необхідність та раціональність у пошуку нових більш ефективних та менш токсичних засобів для боротьби з інфекцією та її ускладненнями.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wu Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // JAMA. – 2020. – Vol. 323, No. 13. – P. 1239–1242.
2. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed

death-1/programmed death ligand 1 therapy / J. Naidoo, X. Wang, K. M. Woo [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 35, No. 7. – P. 709.

3. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection / A. Bernheim, X. Mei, M. Huang [et al.] // Radiology. – 2020. – No. 1. – P. 200463.

4. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome / L. Gattinoni, S. Coppola, M. Cressoni [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 201 – P. 1299–1300.
5. Sinha P. Phenotypes in acute respiratory distress syndrome: moving towards precision medicine / P. Sinha, C.S. Calfee // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2019. Vol. 25, No. 1. – P. 12–20.
6. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? / L. Gattinoni, D. Chiumello, P. Caironi [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46, No. 6. – P. 1099–1102.
7. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, No. 8. – P. 727–733.
8. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome / M. Cressoni, P. Cadringer, C. Chiurazzi [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2014. – Vol. 189, No. 2. – P. 149–158.
9. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications / K. Vaporidi, E. Akoumianaki, I. Telias [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 201, No. 1. – P. 20–32.
10. Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19 / R. G. Wilkerson, J. D. Adler, N. G. Shah [et al.] // *Am. J. Emerg. Med*. – 2020. – Vol. 38, No. 10. – P. 2243–e5.
11. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19 / S. Dhont, E. Derom, E. Van Braeckel [et al.] // *Respir. Res*. – 2020. – Vol. 21, No. 1. – P. 1–9.
12. González-Duarte A. Is "happy hypoxia" in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis / A. González-Duarte, L. Norcliffe-Kaufmann // *Clin. Auton. Res*. – 2020. – Vol. 30, No. 4. – P. 331–333.
13. Ендотеліальна дисфункція при COVID-19 : огляд літератури / А. І. Плак, О. О. Шевчук, С. М. Палій [та ін.] // *Український медичний часопис*. – 2021. – Т. 3, № 143. – P. 1–7.
14. D'Alonzo G. E. Respiratory failure, mechanisms of abnormal gas exchange, and oxygen delivery / G. E. D'Alonzo, D. R. Dantzker // *Med. Clin. North Am*. – 1983. – Vol. 67, No. 3. – P. 557–571.
15. Intubation and ventilation amid the COVID-19 outbreak: Wuhan's experience / L. Meng, H. Qiu, L. Wan [et al.] // *Anesthesiology*. – 2020. – Vol. 132, No. 6. – P. 1317–1332.
16. Tobin M. J. Respiratory drive measurements do not signify conjectural patient self-inflicted lung injury / M. J. Tobin, A. Jubran, F. Laghi // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2021. – Vol. 203, No. 1. – P. 142–143.
17. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / R. G. Brower, M. A. Matthay, A. Morris [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2000. – Vol. 342, No. 18. – P. 1301–1308.
18. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised / P. R. Evora, L. Alves Junior, C. A. Ferreira [et al.] // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc*. – 2015. – Vol. 30, No. 1. – P. 84–92.
19. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2020. – Vol. 383, No. 2. – P. 120–128.
20. A Retrospective study from 2 centers in China on the effects of continued use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with hypertension and COVID-19 / Z. Wang, D. Zhang, S. Wang [et al.] // *Med. Sci. Monit*. – 2020. – N. 26. – P. e926651.
21. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China / J. Li, X. Wang, J. Chen [et al.] // *JAMA Cardiol*. – 2020. – Vol. 5, No. 7. – P. 825–830.
22. Acute thrombotic vascular events complicating influenza-associated pneumonia / T. Ishiguro, K. Matsuo, S. Fujii [et al.] // *Respir. Med. Case Rep*. – 2019. – Vol. 14, No. 28. – P. 100884.
23. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J. Thachil, N. Tang, S. Gando [et al.] // *J. Thromb. Haemost*. – 2020. – Vol. 18, No. 5. – P. 1023–1026.
24. Lippi G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B. M. Henry // *Clin. Chim. Acta*. – 2020. – N. 506. – P. 145–148.
25. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection / H. Han, L. Yang, R. Liu [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med*. – 2020. – Vol. 58, No. 7. – P. 1116–1120.
26. Sinha P. Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? / P. Sinha, M.A. Matthay, C.S. Calfee // *JAMA Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 180, No. 9. – P. 1152–1154.
27. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No. 10229. – P. 1033–1034.
28. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients / S. Wan, Q. Yi, S. Fan [et al.] // *Br. J. Haematol*. – 2020. – Vol. 189, No. 3. – P. 428–437.
29. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China / B. Xu, C.Y. Fan, A.L. Wang [et al.] // *J. Infect*. – 2020. – Vol. 81, No. 1. – P. e51–e60.
30. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge / M. Buszko, J. H. Park, D. Verthelyi [et al.] // *Nat. Immunol*. – 2020. – N. 21. – P. 1146–1451.
31. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions / M. Kox, N. J. Waalders, E. J. Kooistra [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, N. 15. – P. 1565–1567.
32. Mangalmurti N. Cytokine storms: understanding COVID-19 / N. Mangalmurti, C. A. Hunter. *Immunity*. – 2020. – Vol. 53, No. 1. – P. 19–25.
33. Respiratory muscle performance screening for infectious disease management following COVID-19: a highly pressurized situation / R. Severin, R. Arena, C. J. Lavie [et al.] // *Am. J. Med*. – 2020. – Vol. 133, No. 9. – P. 1025–1032.
34. Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, No. 6. – P. 603–605.

35. Antiviral drug discovery: preparing for the next pandemic / C.S. Adamson, K. Chibale, R. J. M. Goss [et al.] // *Chem. Soc. Rev.* – 2021. – Vol. 50, No. 6. – P. 3647–3655.
36. Effect of the early use of antivirals on the COVID-19 pandemic. A computational network modeling approach / J. M. Benlloch, J. C. Cortés, D. Martínez-Rodríguez [et al.] // *Chaos Solitons Fractals.* – 2020. – No. 140. – P. 110168.
37. Antivirals for COVID-19: A critical review / A. Frediansyah, R. Tiwari, K. Sharun [et al.] // *Clin. Epidemiol. Glob. Health.* – 2021. – No. 9. – P. 90–98.
38. Remdesivir: a review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19 / R.T. Eastman, J. S. Roth, K. R. Brimacombe [et al.] // *ACS Cent. Sci.* – 2020. – Vol. 6, No. 5. – P. 672–683.
39. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option / T. T. Yao, J. D. Qian, W. Y. Zhu [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, No. 6. – P. 556–563.
40. Discovery, development, and patent trends on Molnupiravir: a prospective oral treatment for COVID-19 / M. Imran, M. Kumar Arora, S. M. B. Asdaq [et al.] // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, No. 19. – P. 5795.
41. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of Molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2 / W. P. Painter, W. Holman, J. A. Bush [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2021. – Vol. 65, No. 5. – P. e02428–20.
42. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 / P. Colson, J. M. Rolain, J. C. Lagier [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020. – Vol. 55, No. 4. – P. 105932.
43. Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance / R. Choudhary, A. K. Sharma // *New Microbes New Infect.* – 2020. – N. 35. – P. 100684.
44. Colson P. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 / P. Colson, J. M. Rolain, D. Raoult // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020. – Vol. 55, No. 3. – P. 105923.
45. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? / S. Jawhara // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, No. 7. – P. 2272.
46. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19) / C. Galeotti, S. V. Kaveri // *Bayry Clin. Transl. Immunology.* – 2020. – Vol. 9, No. 10. – P. e1198.
47. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes / R. Channappanavar, A. R. Fehr, J. Zheng [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2019. – Vol. 129, No. 9. – P. 3625–3639.
48. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) / B. Jr. Sainz, E. C. Mossel, C. J. Peters [et al.] // *Virology.* – 2004. – Vol. 329, No. 1. – P. 11–17.
49. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma / P. Strati, S. Ahmed, P. Kebriaei [et al.] // *Blood Adv.* – 2020. – Vol. 4, No. 13. – P. 3123–3127.
50. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series / I. Navarro-Millán, S. E. Sattui, A. Lakhanpal [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2020. – Vol. 72, No. 12. – P. 1990–1997.
51. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? / B. Liu, M. Li, Z. Zhou [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2020. – No. 111. – P. 102452.
52. The association of interleukin-6 value, interleukin inhibitors, and outcomes of patients with COVID-19 in New York City / T. Maeda, R. Obata, D. Rizk [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, No. 1. – P. 463–471.
53. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study / J. M. Galván-Román, S. C. Rodríguez-García, E. Roy-Vallejo [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 147, No. 1. – P. 72–80.
54. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey / B. Beović, M. Doušak, J. Ferreira-Coimbra [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2020. – Vol. 75, No. 11. – P. 3386–3390.
55. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy / M. Chedid, R. Waked, E. Haddad [et al.] // *J. Infect. Public Health.* – 2021. – No. 5. – P. 570–576.
56. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro / L. Caly, J. D. Druce, M. G. Catton [et al.] // *Antiviral Res.* – 2020. – No. 178. – P. 104787.
57. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis / C. Wu, D. Hou, C. Du [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, No. 1. – P. 643.
58. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis / S. S. Hasan, T. Capstick, R. Ahmed [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2020. – No. 11. – P. 1149–1163.
59. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis / Z. Ye, Y. Wang, L. E. Colunga-Lozano [et al.] // *CMAJ.* – 2020. – Vol. 192, No. 27. – P. 756–767.
60. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – No. 6. – P. 1089–1098.
61. Heparin: An essential drug for modern medicine / C. Hao, H. Xu, L. Yu [et al.] // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2019. – Vol. 163. – P. 1–19.
62. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – No. 5. – P. 1094–1099.
63. Effects of nebulized antithrombin and heparin on inflammatory and coagulation alterations in an acute lung injury model in rats / M. Camprubí-Rimblas, N. Tantinyà, R. Guillaumat-Prats [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – No. 3. – P. 571–583.

64. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu, M. Han, T. Li [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2020. – Vol. 117, No. 20. – P. 10970–10975.

65. Tocilizumab treatment for cytokine release syndrome in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: survival and clinical outcomes / C.C. Price, F.L. Altice, Y. Shyr [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 158, No. 4. – P. 1397–1408.

66. N-acetylcysteine-loaded PLGA nanoparticles outperform conventional N-acetylcysteine in acute lung injuries in vivo / A. A. Karimi Zarchi, M. A. Faramarzi, K. Gilani [et al.] // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials.* – 2017. – Vol. 66, No. 9. – P. 443–454.

67. Case report: use of hydroxychloroquine and N-acetylcysteine for treatment of a COVID-19 positive patient / C. Puyo, D. Kreig, V. Saddi [et al.] // *F1000Research.* – 2020. – No. 9. – P. 491.

68. Reactive oxygen species as an initiator of toxic innate immune responses in retort to SARS-CoV-2 in an ageing population, consider N-acetylcysteine as early therapeutic intervention / A. Nasi, S. McArdle, G. Gaudernack [et al.] // *Toxicol. Rep.* – 2020. – No. 7. – P. 768–771.

69. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N. van Doremalen,

T. Bushmaker, D. H. Morris [et al.] // *J. Med.* – 2020. – Vol. 382, No. 16. – P. 1564–1567.

70. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu [et al.] // *Nature.* – 2020. – No. 579. – P. 265–269.

71. Ari A. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19 / A. Ari // *Respir. Med.* – 2020. – No. 6. – P. 167:105987.

72. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series / T. Janowitz, E. Gablenz, D. Pattinson [et al.] // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, No. 9. – P. 1592–1597.

73. The in-vitro effect of famotidine on Sars-CoV-2 proteases and virus replication / M. Loffredo, H. Lucero, D.Y. Chen [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11(1), N. 8. – P. 5433.

74. Proton pump inhibitors: review of emerging concerns / A. K. Nehra, J. A. Alexander, C. G. Loftus [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2018. – Vol. 93, No. 2. – P. 240–246.

75. Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis / M. Zippi, S. Fiorino, R. Budriesi [et al.] // *World Journal of Clinical Cases.* – 2021. – Vol. 9, No. 12. – P. 2763.

REFERENCES

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13): 1239-42.

2. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, Chaft JE, Segal NH, Callahan MK, Lesokhin AM, Rosenberg J. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(7): 709.

3. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Diao K, Lin B, Zhu X, Li K, Li S. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology.* 2020: 200463.

4. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2020;201(10): 1299-300.

5. Sinha P, Calfee CS. Phenotypes in acute respiratory distress syndrome: moving towards precision medicine. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(1): 12-20.

6. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive care medicine.* 2020;46(6): 1099-102.

7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8): 727-33.

8. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, Brioni M, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M, Bugeo G. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2014;189(2): 149-58.

9. Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2020;201(1): 20-32.

10. Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R. Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10): 2243-e5.

11. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1): 1-9.

12. González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is "happy hypoxia" in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res.* 2020;30(4): 331-3.

13. Pak AI, Shevchuk OO, Pali SM, Selskyi BP, Korda MM. Endothelial dysfunction at COVID-19 (Literature review). *Ukr med chasop.* 2021;3(143)V/VI: 1-7. Ukrainian.

14. D'Alonzo GE, Dantzker DR. Respiratory failure, mechanisms of abnormal gas exchange, and oxygen delivery. *Med Clin North Am.* 1983;67(3): 557-71.

15. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, Deshpande R, Zhang L, Meng J, Tong C, Liu H, Xiong L. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology.* 2020 Jun;132(6):1317-32.

16. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Respiratory drive measurements do not signify conjectural patient self-inflicted lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1): 142-3
17. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18): 1301-8.
18. Evora PR, Alves Junior L, Ferreira CA, Menardi AC, Bassetto S, Rodrigues AJ, Scorzoni Filho A, Vicente WV. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(1): 84-92.
19. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2): 120-8
20. Wang Z, Zhang D, Wang S, Jin Y, Huan J, Wu Y, Xia C, Li Z, Qi X, Zhang D, Han X, Zhu X, Qu Y, Wang Q. A Retrospective study from 2 centers in China on the effects of continued use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with hypertension and COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26: e926651.
21. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7): 825-30.
22. Ishiguro T, Matsuo K, Fujii S, Takayanagi N. Acute thrombotic vascular events complicating influenza-associated pneumonia. *Respir Med Case Rep.* 2019;28: 100884.
23. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5): 1023-26.
24. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506: 145-8.
25. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7): 1116-20.
26. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19?. *JAMA internal medicine.* 2020;180(9): 1152-4.
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020;395(10229): 1033-4.
28. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, Lang C, Xiao Q, Xiao K, Yi Z, Qiang M, Xiang J, Zhang B, Chen Y, Gao C. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* 2020;189(3): 428-37.
29. Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, He C, Xia WG, Zhang JX, Miao Q. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect.* 2020;81(1): e51-e60
30. Buszko M, Park JH, Verthelyi D, Sen R, Young HA, Rosenberg AS. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: A snapshot of the current state of knowledge. *Nat. Immunol.* 2020;21: 1146-51.
31. Kox M, Waalders NJ, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *Jama.* 2020;324(15): 1565-7.
32. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;53(1): 19-25.
33. Severin R, Arena R, Lavie CJ, Bond S, Phillips SA. Respiratory muscle performance screening for infectious disease management following COVID-19: a highly pressurized situation. *Am J Med.* 2020;133(9): 1025-32.
34. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324 (6): 603-5.
35. Adamson CS, Chibale K, Goss RJM, Jaspars M, Newman DJ, Dorrington RA. Antiviral drug discovery: preparing for the next pandemic. *Chem Soc Rev.* 2021;50(6): 3647-55
36. Benlloch JM, Cortés JC, Martínez-Rodríguez D, Julián RS, Villanueva RJ. Effect of the early use of antivirals on the COVID-19 pandemic. A computational network modeling approach. *Chaos Solitons Fractals.* 2020;140: 110168.
37. Frediansyah A, Tiwari R, Sharun K, Dhama K, Harapan H. Antivirals for COVID-19: A critical review. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021;9: 90-8.
38. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, Hall MD. Remdesivir: a review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci.* 2020;6(5): 672-83
39. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020;92(6): 556-63.
40. Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB, Khan SA, Alaql SI, Alshammari MK, Alshehri MM, Alsharari AS, Mateq Ali A, Al-Shammeri AM, Alhazmi BD, Harshan AA, Alam MT, Abida. Discovery, development, and patent trends on Molnupiravir: a prospective oral treatment for COVID-19. *Molecules.* 2021;26(19): 5795.
41. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, Morin MJ, Szewczyk LJ, Painter GR. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(5): e02428-20.
42. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(4): 105932.
43. Choudhary R, Sharma AK. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs

- in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect.* 2020;35: 100684.
44. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3): 105923.
45. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered Coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci.* 2020;21(7): 2272.
46. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19). *Clin Transl Immunology.* 2020;16;9(10): e1198.
47. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, Sompallae R, McCray PB Jr, Meyerholz DK, Perlman S. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest.* 2019;129(9): 3625-39.
48. Sainz B Jr, Mossel EC, Peters CJ, Garry RF. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology.* 2004;329(1): 11-7.
49. Strati P, Ahmed S, Kebriaei P, Nastoupil LJ, Claussen CM, Watson G, Horowitz SB, Brown ART, Do B, Rodriguez MA, Nair R, Shpall EJ, Green MR, Neelapu SS, Westin JR. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(13): 3123-7.
50. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of Anakinra to prevent mechanical ventilation in severe COVID-19: A case series. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12): 1990-7.
51. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;111: 102452.
52. Maeda T, Obata R, Rizk DO D, Kuno T. The association of interleukin-6 value, interleukin inhibitors, and outcomes of patients with COVID-19 in New York City. *J Med Virol.* 2021;93(1): 463-71.
53. Galván-Román JM, Rodríguez-García SC, Roy-Vallejo E, Marcos-Jiménez A, Sánchez-Alonso S, Fernández-Díaz C, Alcaraz-Serna A, et al.; REINMUN-COVID Group. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1): 72-80.e8.
54. Beović B, Doušak M, Ferreira-Coimbra J, Nadrah K, Rubulotta F, Belliato M, Berger-Estilita J, Ayoade F, Rello J, Erdem H. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(11): 3386-90.
55. Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health.* 2021;14(5): 570-6.
56. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178: 104787.
57. Wu C, Hou D, Du C, Cai Y, Zheng J, Xu J, Chen X, et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. *Crit Care.* 2020;24(1): 643.
58. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow CS, Mazhar F, Merchant HA, Zaidi STR. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(11): 1149-63.
59. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, Yao L, Motaghi S, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2020;192(27): E756-E767.
60. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, et al.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6): 1089-98.
61. Hao C, Xu H, Yu L, Zhang L. Heparin: An essential drug for modern medicine. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163: 1-19.
62. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5): 1094-9.
63. Camprubí-Rimblas M, Tantinyà N, Guillaumat-Prats R, Bingué J, Puig F, Gómez MN, Blanch L, Artigas A. Effects of nebulized antithrombin and heparin on inflammatory and coagulation alterations in an acute lung injury model in rats. *J Thromb Haemost.* 2020;18(3): 571-83.
64. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20): 10970-5.
65. Price CC, Altice FL, Shyr Y, Koff A, Pischel L, Goshua G, Azar MM, et al. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: Survival and Clinical Outcomes. *Chest.* 2020;158(4): 1397-408.
66. Karimi Zarchi AA, Faramarzi MA, Gilani K, Ghazi-Khansari M, Ghamami G, Amani A. N-acetylcysteine-loaded PLGA nanoparticles outperform conventional N-acetylcysteine in acute lung injuries in vivo. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials.* 2017;66(9): 443-54.
67. Puyo C, Kreig D, Saddi V, Ansari E, Prince O. Case report: use of hydroxychloroquine and N-acetylcysteine for treatment of a COVID-19 positive patient. *F1000Research.* 2020;9: 491.
68. Nasi A, McArdle S, Gaudernack G, Westman G, Melief C, Rockberg J, Arens R, Kouretas D, Sjölin J, Mangsbo S. Reactive oxygen species as an initiator of toxic innate immune responses in retort to SARS-CoV-2 in an ageing population, consider N-acetylcysteine as early therapeutic intervention. *Toxicol Rep.* 2020;7: 768-71.
69. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16): 1564-7.

70. Wu, F., Zhao, S., Yu, B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579: 265-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
71. Ari A. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19. *Respir Med*. 2020;167: 105987.
72. Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J, Tracey K, Tuveson D. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. *Gut*. 2020;69(9): 1592-7.
73. Loffredo M, Lucero H, Chen DY, O'Connell A, Bergqvist S, Munawar A, Bandara A, et al. The in-vitro effect of famotidine on sars-cov-2 proteases and virus replication. *Sci Rep*. 2021;11(1): 5433.
74. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(2): 240-6.
75. Zippi M, Fiorino S, Budriesi R, Micucci M, Corazza I, Pica R, de Biase D, et al. Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(12): 2763.

О. А. Міклашевська

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

**ЕНДОМЕТРІОЗАСОЦІЙОВАНІ ДИСПЛАЗІЇ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ:
ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ****Ендометріозасоційовані дисплазії молочних залоз:
особливості діагностики та лікування**

О. А. Міклашевська

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Актуальність проблем поєднаних захворювань репродуктивної системи жінки зумовлена перш за все ростом даної патології в усьому світі. В останні роки відмічається тенденція до збільшення частоти доброякісних дисплазій молочних залоз, що діагностуються у кожної 4 жінки. У всьому світі жінки, в яких діагностовано дисплазію молочних залоз, мають підвищений ризик розвитку раку молочної залози. Рак молочної залози посідає перше місце серед злоякісних захворювань у жінок. Проблема доброякісної поєданої патології матки і грудних залоз (ГЗ) є однією з найбільш актуальних у сучасній гінекології, а гіперпластичні процеси матки (ГПМ) і доброякісні захворювання грудних залоз (ДЗГЗ) посідають одне з провідних місць у структурі гінекологічної захворюваності [2].

Мета дослідження – проаналізувати дані сучасної літератури для підвищення ефективності лікування ендометріозасоційованих дисплазій молочних залоз шляхом вивчення клініки та особливостей ранньої діагностики.

Матеріали і методи. За допомогою пошукових баз даних «Інтернет» здійснено огляд та аналіз матеріалів про ендометріозасоційовані дисплазії молочних залоз. Проаналізовано дані патогенезу, діагностики та лікування поєданої патології молочних залоз.

Результати. Дані літератури переконливо свідчать про те, що процеси, які відбуваються в ГЗ, перебувають у тісному взаємозв'язку з функцією репродуктивної системи. Відомо, що ГЗ – не лише мішень для стероїдних, але і для гіпофізарних гормонів, гормонів щитоподібної залози, надниркових залоз і т. п. Це істотно підвищує вірогідність розвитку патології ГЗ при порушеннях функції репродуктивної системи й у хворих із гормональнозалежними гінекологічними захворюваннями [2]. У жінок молодше 35 років із метою зниження променевого навантаження на організм жінки при пальпаторному виявленні об'ємного новоутворення у молочній залозі для діагностики доцільно використовувати замість маммографії – УЗД молочних залоз. «Золотим стандартом» обстеження молочних залоз є білатеральна маммографія, що зумовлено: радіорезистентністю тканини зрілої молочної залози, низькою дозою опромінення сучасних апаратів, високою ефек-

**Endometriosis-associated breast dysplasia features of
diagnosis and treatment**

О. А. Miklashevskaya

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: lenatumanova1995@gmail.com

Summary. The urgency of the problems of combined diseases of the reproductive system of women is due primarily the growth of this pathology worldwide. In recent years, there has been a tendency to increase the incidence of benign breast dysplasia, diagnosed in every 4 women. [1] All over the world, women in which diagnosed breast dysplasia, have an increased risk of breast cancer. Breast cancer ranks first among malignant diseases in women. The problem of benign combined pathology of the uterus and breast (GZ) is one of the most relevant in modern gynecology, due to the fact that hyperplastic processes of the uterus (GPM) and benign breast diseases (DZGZ) occupy one of the leading places in the structure of gynecological morbidity [2].

The aim of the study – to analyze the data of the modern literature to increase the effectiveness of treatment of endometriosis-associated dysplasia of the mammary glands by studying the clinic and features of early diagnosis

Materials and Methods. With the help of Internet search databases, a review and analysis of materials on endometriosis-associated breast dysplasia was performed. The data of pathogenesis, diagnosis and treatment of combined pathology of the mammary glands are analyzed.

Results. The literature convincingly suggests that the processes occurring in the GH are closely related to the function of the reproductive system. It is known that GZ is not only a target for steroids, but also for pituitary hormones, thyroid hormones, adrenal glands, etc. This significantly increases the likelihood of developing pathology of the gastrointestinal tract in disorders of the reproductive system and in patients with hormone-dependent gynecological diseases. [2] IN women younger 35 years with purpose decrease radial load on the woman's body at palpatory detection of a volume new growth in a mammary gland for diagnosis it is expedient to use instead of a mammography - ultrasonography of mammary glands. The "gold standard" of breast examination is bilateral mammography, which is due to: radioresistance of mature breast tissue, low radiation dose of modern devices, high efficiency of diagnosis of asymptomatic malignant tumors:

тивністю діагностики безсимптомних злоякісних пухлин: 85–90 %. Дані доказової медицини підтверджують ефективність рослинних та гомеопатичних препаратів. У лікуванні мастопатії та інших гіпертрофічних дисплазій у жінок; залежно від клінічної форми захворювання, фітотерапія забезпечує значуще поліпшення або одужання 40–87 % пацієнток.

Висновки. Підсумовуючи все вищенаведене, можна сміло стверджувати, що розуміння патогенезу, алгоритмів діагностики та лікування едометріозасоційованих дисплазій молочних залоз допоможе лікарю акушеру-гінекологу надавати кваліфіковану допомогу пацієнтам, покращити якість життя жінок та призначити найбільш ефективно лікування даної патології.

Ключові слова: поєднані захворювання; ендометріоз; дисгормональні захворювання молочних залоз; гіперпластичні процеси; гіперестрогенія.

ВСТУП

Актуальність проблем поєднаних захворювань репродуктивної системи жінки зумовлена перш за все ростом даної патології у всьому світі. В останні роки відмічається тенденція до збільшення частоти доброякісних дисплазій молочних залоз, що діагностуються у кожній 4 жінки [1]. У всьому світі жінки, в яких діагностовано дисплазію молочних залоз, мають підвищений ризик розвитку раку молочної залози. Рак молочної залози посідає перше місце серед злоякісних захворювань у жінок. З кожним роком частота раку молочної залози підвищується, разом із збільшенням дисгормональних захворювань молочних залоз. Сучасні дані літератури, як зазначає М. С. Шелигин, свідчать про те, що рак грудної залози «помолодшав» і набагато частіше розвивається на фоні дисгормональних дисплазій молочних залоз та гіперпластичних процесів матки або поєднується разом із ними [1, 2].

Проблема доброякісної поєднаної патології матки і грудних залоз (ГЗ) є однією з найбільш актуальних у сучасній гінекології, що зумовлене тим фактом, що гіперпластичні процеси матки (ГПМ) і доброякісні захворювання грудних залоз (ДЗГЗ) посідають одне з провідних місць в структурі гінекологічної захворюваності [2]. Як зазначали В. Г. Черенков та ін. (2014) у хворих із гінекологічними захворюваннями внутрішніх статевих органів (ендометріоз), частота гіперпластичних процесів молочних залоз коливається від 60 до 95 %, лікування яких гестагенними препаратами, рослинними антиестрогенами («Індол», «Мастодинон») надає сприятливий профілактичний вплив на усі форми фіброзно-кістозної хвороби. І навпаки, у пацієнтів із гінекологічними захворюваннями внутрішніх статевих органів (ендометріоз), частота гіперпластичних процесів молочних залоз коливається від 60 до 95 %, лікування яких гестагенними препаратами, рослинними антиестрогенами («Індол», «Мастодинон»)

85–90 %. Evidence-based data confirm the effectiveness of herbal and homeopathic remedies. In the treatment of mastopathy and other hypertrophic dysplasia in women; depending on the clinical form of the disease, herbal medicine provides a significant improvement or recovery of 40–87 % of patients [3]

Conclusions. Summarizing all the above, we can safely say that understanding the pathogenesis, algorithms for diagnosis and treatment of edometriosis-associated breast dysplasia will help obstetricians provide qualified care to patients, improve the quality of life of women and prescribe the most effective treatment for this pathology.

Key words: combined diseases; endometriosis; dysgormonal diseases of the mammary glands; hyperplastic processes; hyperestrogenism.

надає сприятливого профілактичного впливу на всі форми фіброзно-кістозної хвороби [14].

Метою дослідження було проаналізувати дані сучасної літератури для підвищення ефективності лікування ендометріозасоційованих дисплазій молочних залоз шляхом вивчення клініки та особливостей ранньої діагностики.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За допомогою пошукових баз даних «Інтернет» здійснено огляд та аналіз матеріалів про ендометріозасоційовані дисплазії молочних залоз. Проаналізовано дані патогенезу, діагностики та лікування поєднаної патології молочних залоз.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Етіологія та патогенез мастопатій багато в чому неясні. У даний час домінує уявлення, що в основі мастопатій лежать порушення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, яєчників, надниркових залоз, щитоподібної залози і печінки, які негативно впливають на гомеостаз і призводять до гіперестрогенемії і прогестеронодефіцитних станів [4]. Багаточисельні дані літератури переконливо свідчать про те, що процеси, які відбуваються в ГЗ, перебувають у тісному взаємозв'язку з функцією репродуктивної системи. Відомо, що ГЗ – не лише мішень для стероїдних, але і для гіпофізарних гормонів, гормонів щитоподібної залози, надниркових залоз і т. п. Це істотно підвищує вірогідність розвитку патології ГЗ при порушеннях функції репродуктивної системи і у пацієнток із гормональнозалежними гінекологічними захворюваннями [2].

На думку проф. Т. В. Овсяннікова, можливості гінеколога в лікуванні мамологічних захворювань досить широкі: нормалізація стану молочних залоз реальна у 25–42 % випадків (при цьому фіброзні компоненти і жирова інволюція, звичайно, збере-

жуться) [3, 11]. В. Е. Радзинський, И. М. Ордиянц та ін. у своїй роботі зазначали, що детально сформульована концепція гіперпластичного синдрому в гінекології, що свідчить про те, що гормональний дисбаланс у репродуктивній системі з однаковою ймовірністю провокує небажану проліферацію у всіх органах, здатних експресувати відповідні рецептори, насамперед естрогенові [2, 3]. Значну роль у формуванні відносної гіперестрогенії відіграє підвищення концентрації пролактину в крові: цей гормон сенсibiliзує тканини до естрогенів, а також у разі підвищує кількість рецепторів як власних, пролактинових, так і та естрогенових.

Підвищенням концентрації пролактину можуть супроводжуватися будь-які порушення функцій гіпоталамуса (інфекційні ураження, травми), аденома гіпофіза (пролактиноми), ектопічна секреція гормону та інші ендокринні порушення, у деяких випадках навіть ураження печінки та хронічна ниркова недостатність, вплив токсинів тощо [3]. Проте не тільки гормональні порушення викликають дисгормональні дисплазії молочних залоз (ДДМЗ). Значну роль відіграє споживання продуктів, що містять метилксантини (какао, шоколад, кава, чай). Розвитку ДДМЗ сприяють хронічні запори, дисбіоз кишечника, недостатня кількість клітковини в щоденному раціоні [4]. Дані багаточисельних досліджень дозволили виділити 3 ключові компоненти патогенезу, це – відносна гіперестрогенія, дефіцит прогестерону, підвищений вміст пролактину. Як зазначають В. Е. Радзинський, И. М. Ордиянц, при нормальному двофазному циклі органи репродуктивної системи зазнають циклічних змін: у першу половину циклу естрогени стимулюють зростання епітелію та сполучнотканинної основи, а після овуляції прогестерон зупиняє цей процес, одночасно запускаючи мітоз у залозистих ділянках тканини. Недостатність лютеїнової фази менструального циклу – дефіцит прогестерону – призводить до того, що епітеліально-стромальна частина органів репродуктивної системи продовжує проліферувати й у II фазу циклу, формуючи механічну перешкоду для відтоку залозистого секрету та створюючи передумови для формування набряку та кіст. У цю узагальнену схему укладаються як патогенез ДДМЗ, так і схема розвитку гіперплазії ендометрія та міом матки [3].

Функціональний стан ендокринної системи у пацієнок із дифузними захворюваннями грудних залоз і гіперпластичними процесами матки характеризується гіпоестрогенією, гіперпролактинемією, гіперпродукцією кортизолу і тестостерону. При дифузній мастопатії характерні гіперестрогенія, монотонний ритм лютеїнізувального і фолікулостимулювального гормонів протягом менструального циклу, а також гіперпролактинемія. При фіброзно-кістозній мастопатії – прогестеронова недостатність, монотонний ритм виділення фолікулостимулювального

і лютеїнізувального гормонів протягом менструального циклу, гіперпролактинемія і субклінічний гіпотиреоз [2]. При виявленні патології під час проведення скринінгу, здійснюється подальше обстеження стану молочної залози, яке проводиться з використанням «потрійного тесту», що включає:

- клінічне обстеження молочних залоз;
- білатеральну мамографію;
- при наявності об'ємних утворень – тонко голкову аспіраційну біопсію під контролем УЗД із подальшою цитологією (маніпуляцію проводить підготовлений лікар УЗД).
- Інтерпретацію результатів тонко голкової аспіраційної біопсії проводить патоморфолог.

У жінок молодше 35 років з метою зниження променевого навантаження на організм жінки при пальпаторному виявленні об'ємного новоутворення у молочній залозі для діагностики доцільно використовувати замість мамографії УЗД молочних залоз.

«Золотим стандартом» обстеження молочних залоз є білатеральна мамографія, що зумовлено: радіорезистентністю тканини зрілої молочної залози, низькою дозою опромінення сучасних апаратів, високою ефективністю діагностики безсимптомних злоякісних пухлин: 85–90 %.

Інформативність та діагностична цінність мамографії визначається мамографічною щільністю [4, 7].

Інформативною є система опису та обробки даних променевих досліджень молочної залози BI-RADS:

- *BI-RADS 0* виставляють за необхідності подальшого додаткового обстеження;
- *BI-RADS 1* встановлюють у разі відсутності будь-яких даних, що відхиляються від вікової анатомо-фізіологічної норми (патологічно контрастного посилення чи порушення архітектоники не виявлено);
- *BI-RADS 2* означає наявність доброякісних змін з типовими ознаками, що не потребують спеціального контролю у динаміці (утворення з морфологічними і клінічними доброякісними ознаками). Тактика: контрольне обстеження кожні 6–12 місяців;
- *BI-RADS 3* означає високу впевненість у доброякісному характері виявлених новоутворень, що не збільшуватимуться у розмірах упродовж динамічного спостереження. Тактика: контрольне обстеження після курсу консервативного лікування або через 3 місяці після першого обстеження;
- *BI-RADS 4* включає цілий ряд станів, які хоч і не мають типових променевих ознак раку молочної залози, але й не дозволяють виключити його. Тактика: морфологічна верифікація діагнозу з використанням черезшкірної пункційної біопсії або прицільної трепанобіопсії, за необхідності – використання тонко голкової пункційної біопсії;
- *BI-RADS 5* – стани, що з високою ймовірністю належать до РМЗ. Тактика передбачає черезшкірну

чи інтраопераційну біопсію, якщо обстеження променевими методами діагностики виявило ознаки раку;

- *BI-RADS 6* – усі випадки РМЗ морфологічно верифіковані ще до променевої діагностики. Тактика: специфічне лікування, у т. ч. хірургічне [4, 7].

На думку В. Ліхачова при визначенні лікування ДДМЗ необхідно враховувати наступні фактори: вік жінки, характер менструального циклу, наявність гіперандрогенії, гіперпролактинемії, порушення секреції гормонів щитоподібної залози. Консервативне лікування включає: терапію гестагенами, що є патогенетично обґрунтовано. Також ефективні антиестрогени, механізм дії яких заснований на конкурентному зв'язуванні з естрогеновими рецепторами в тканині молочної залози. Агоністи гонадотропін-релізинг-гормону пригнічують синтез лютеїнізуючого та фолікулостимулювального гормонів у гіпофізі. Агоністи дофамінових рецепторів, у свою чергу, знижують рівень пролактину [4].

Дані доказової медицини підтверджують ефективність рослинних та гомеопатичних препаратів. У лікуванні мастопатії та інших гіпертрофічних дисплазій у жінок; залежно від клінічної форми захворювання, фітотерапія забезпечує значуще поліпшення або одужання у 40–87 % пацієнток [3].

Серед рослин, які використовують для лікування дисменореї та захворювань молочних залоз, виділяють вітекс священний (прутняк звичайний,

Vitex. agnus-castus [лат.], *chaste-tree* [англ. – Дерево цнотливості, непорочності]) [3].

Препарати на основі прутняку позитивно впливають на гормональний фон двома способами. Перший спосіб – це виражений допамінергічний вплив на лактотрофні клітини гіпофіза, забезпечує нормалізацію вмісту пролактину в крові на тлі помірної гіперпролактинемії.

Другий спосіб: екстракт плодів вітексу священного нормалізує концентрацію прогестерону при недостатності лютеїнової фази циклу, тим самим виправляючи гормональний дисбаланс у вигляді відносної або абсолютної гіперестрогенії [3].

Вузлові форми ДДМЗ підлягають оперативному лікуванню з терміновим патогістологічним дослідженням. Однак ізольоване хірургічне лікування локалізованих форм мастопатії без з'ясування причин захворювання та подальшого етіотропного лікування не гарантує повного зникнення симптомів і не виключає появи нових вогнищ ущільнення [4].

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи все вищенаведене, можна сміло стверджувати, що розуміння патогенезу, алгоритмів діагностики та лікування едометріозасоційованих дисплазій молочних залоз допоможе лікарю акушеру-гінекологу надавати кваліфіковану допомогу пацієнтам, покращити якість життя жінок та призначити найефективніше лікування даної патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Крук О. Ю. Проблема поєднаних захворювань репродуктивної системи жінки / О. Ю. Крук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – № 4. – С. 733–739.
2. Шелигін М. С. Поєднана доброякісна патологія матки і грудних залоз у жінок репродуктивного віку: діагностика і тактика лікування / М. С. Шелигін // Здоров'я жінчини. – 2014. Т. 95, № 9. – С. 158–160.
3. Молочные железы и гинекологические заболевания: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям / В. Е. Радзинский, И. М. Ордянец, М. Н. Масленникова, Е. А. Павлова // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 72–80.
4. Гінекологія : керівництво для лікарів / В. К. Ліхачов. – Вінниця : Нова Книга, 2018. – 688 с.
5. Негормональная терапия пролиферативных процессов грудной железы и эндометрия / Н. Н. Волошина, С. Н. Пашенко, Н. Ф. Щуров [и др.] // Здоров'я жінчини. – 2013. – № 1. – С. 94–98.
6. Головка Т. С. Мастодии в практике онкомаммолога / Т. С. Головка // 3 турботою про жінку. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 6–9.
7. Жук С. И. Доброякісні дисплазії молочних залоз: огляд останніх досліджень / С. И. Жук // Жіночий лікар. – 2016. – Т. 67, № 6. – С. 34–38.

8. Ліхачов В. К. Гормональна діагностика в акушерстві та гінекології / В. К. Ліхачов. – Полтава : Дивосвіт, 2015. – 162 с.

9. Акушерство та гінекологія : практикум / В. К. Ліхачов, Л. М. Добровольська, Л. М. Семенюк, Л. В. Яремчук. – Полтава : Дивосвіт, 2014. – 200 с.

10. Шурпяк С. О. Обґрунтування патогенетичних заasad лікування пацієнток з фіброзно-кістозною хворобою / С. О. Шурпяк, В. І. Пирогова // Здоров'я жінки. – 2015. – Т. 103, № 7. – С. 147–150.

11. Comparisons between the non-proliferative and proliferative therapy in fibrocystic mastosis / A. Carauleanu, R. Socolov, V. Rugina [et al.] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2016. – Vol. 120 (2). – P. 321–327.

12. The Charlson Comorbidity Index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs / M. Charlson, M. Wells, R. Ullman [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9 (12). – P. e112479. DOI: 10.1371/journal.pone.0112479.

13. Claus E. B. Family history of breast and ovarian cancer and risk of breast carcinoma in situ / E. B. Claus, M. Stowe, D. Carter // Breast Cancer Res. Treat. – 2013. – Vol. 78 (1). – P. 7–15.

14. Czernobilsky B. Endometriosis. In H. Fox (Ed.). *Obstetrical and Gynecological Pathology* (p. 763-777). New York: Churchill Living stone.

15. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / T. J. de Villiers, A. Pines, N. Panay [et al.] // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16 (3). – P. 316–337. DOI: 10.3109/13697137.2013.795683.

16. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN / E. B. Gold, S. L. Crawford,

N. E. Avis [et al.] // *Am J Epidemiol*. – 2013 – Vol. 178 (1). – P. 70–83. DOI: 10.1093/aje/kws421.

17. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age / N. Ye. Gorban, T. D. Zadorozhna, I. B. Vovk, I. V. Zhulkevych // *Вісник наукових досліджень*. – 2019. – № 2. – С. 47–52.

REFERENCES

1. Kruk OY. [The problem of combined diseases of the reproductive system of women]. *Visn Vinnyts nats univer*. 2019;4: 733-39. Ukrainian.

2. Sheligin MS. [Combined benign pathology of the uterus and breasts in women of reproductive age: diagnosis and treatment tactics]. *Zdorov zhenshch*. 2014;9(95): 158-60. Ukrainian.

3. Radzinsky VE, Ordyants IM, Maslennikova MN, Pavlova EA. [Breasts and gynecological diseases: from common pathogenetic views to practical solution]. *Reprodukt endokrinol*. 2014;2(16): 72-80.

4. Likhachev VK. *Gynecology: a guide for doctors*. [Гінекологія : керівництво для лікарів] Vinnytsia: Nova Knyha; 2018. Ukrainian.

5. Voloshina NN, Pashchenko SN, Shchurov NF. [Non-hormonal therapy of proliferative processes of the breast and endometrium]. *Zdorov zhenshch*. 2013;1: 94-8. Russian.

6. Golovko TS. [Mastodynia in the practice of oncomammology]. *Z turbotoiu pro zhinku*. 2015;3 (60): 6-9. Ukrainian.

7. Zhuk SI. [Benign dysplasia of the mammary glands: a review of recent studies]. *Zhin likar*. 2016;6 (67): 34-8. Ukrainian.

8. Likhachev VK. *Hormonal diagnostics in obstetrics and gynecology*. [Гормональна діагностика в акушерстві та гінекології] Poltava: Dyvosvit; 2015. Ukrainian.

9. Likhachev VK, Dobrovolskaya LM, Semenyuk LM, Yaremchuk LV. *Obstetrics and gynecology: Workshop*. [Акушерство та гінекологія: практикум] Poltava: Dyvosvit; 2014. Ukrainian.

10. Shurpiak S.O. Substantiation of pathogenetic disease of patients with fibrocystic disease. *Zdorovia zhin*. 2015;103(7): 147-50. Ukrainian.

11. Carauleanu A, Socolov R, Rugina V. Comparisons between the non-proliferative and proliferative therapy in fibrocystic mastosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016;120(2): 321-7.

12. Charlson M, Wells MT, Ullman R, King F, Shmukler C. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. *PLoS ONE*. 2014;9(12): e112479 DOI:10.1371/journal.pone.0112479

13. Claus EB, Stowe M, Carter D. Family history of breast and ovarian cancer and risk of breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res. Treat*. 2013;78(1): 7-15.

14. Czernobilsky B. Endometriosis. In H. Fox (Ed.). *Obstetrical and Gynecological Pathology*. New York: Churchill Living stone; 2015.

15. Villiers de TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, Sturdee DW. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013;16(3): 316-37. DOI: 10.3109/13697137.2013.795683.

16. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, Harlow SD. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013;178.

17. Gorban NYe, Zadorozhna TD, Vovk IB, Zhulkevych IV. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. *Visn nauk doslidzh*. 2019;2: 47-52.

Надсилати для друку статті українською або англійською мовою, в яких публікуються результати оригінальних досліджень, а також інформація про основні наукові проблеми та результати наукових робіт у сфері медицини, біології та медсестринства.

Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку й експертним висновком про можливість відкритої публікації, які завірені печаткою. Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів та наукового керівника роботи. Окремо необхідно вказати науковий ступінь, вчене звання та **електронну адресу** кожного автора, а також прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, адресу, телефон і факс автора, з яким можна вести листування та перемовини.

Електронний варіант статті потрібно зареєструвати в системі OJS на електронній сторінці журналу (сайт <http://ojs.tdmu.edu.ua>).

Або в електронному форматі на:

e-mail: journal@tdmu.edu.ua

e-mail: fedonyuklj@tdmu.edu.ua

СТАТТЮ викладати за такою схемою:

• УДК.

• Назва статті (українською та англійською мовами).

• Ініціали та прізвище(а) автора(ів) (українською та англійською мовами).

• Місце роботи: назва установи, місто (українською та англійською мовами).

• Електронна адреса для листування.

• Структуроване резюме (українською та англійською мовами).

• Ключові слова (українською та англійською мовами).

Вступ (з абзацу).

Мета дослідження (з абзацу).

Матеріали і методи (з абзацу).

Результати й обговорення (з абзацу).

Висновки (з абзацу).

Список літератури складають за порядком цитування джерел у тексті (їх позначають цифрами в квадратних дужках) і подають у кінці статті.

Необхідно надсилати **ДВА ВАРІАНТИ** списку літератури – традиційний і додатковий для закордонних баз даних (**references**). Перший варіант оформити звичайним способом, згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, як у дисертаційних роботах (<http://psychling.phdpu.edu.ua/images/recenzent/Oforn%20bibl%20opusy%20Form%20N23.pdf>). У переліку джерел літератури в експериментальній роботі бажано наводити не більше 20 найменувань, а в огляді – не більше 100. При цьому мають переважати посилання на роботи останніх років. Відсоткове співвідношення самоцитування – не більше 30 %, тобто якщо Ви використали 10 посилань, то з них на Ваші роботи може бути не більше 3.

Список літератури **References** необхідно подавати в форматі **Vancouver Style**, опис якого можна знайти за адресою: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/> або https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Для кирилических джерел **бібліографію** необхідно подавати у перекладі **англійською** відповідно до вимог Vancouver Style.

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (*див. опис статті з журналу 1–6 авторів*). Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «et al.» (*див. опис статті з журналу 7 і більше авторів*).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, **наприклад**, якщо цитату розміщено на сторінках 123–129, то в посиланні вказується 123–9.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначити скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

англомовні: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

україномовні: http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf

References (examples)

Articles

Demchuk MB, Chubka MB, Vronska LV, Hroshovi TA. Modern state of creation, production and research of drugs. Message 24. Osmotic system of release and delivery of drugs: design, characterization and

classification. Pharmacy. 2016;3:84-8. Ukrainian. (**for articles not in English, the number of authors 1-6**).

Vronska LV, Demyd AY, Ezhned MA. Development of standardization methodology of elecampane rhizomes and roots (*Inula helenium*) for the hydroxycinnamic acids content. Farmatsevt chasop. 2016;2:26-31. (**for the article in English, the number of authors 1-6**).

Miranda CL, Stevens JA, Helmrich A, Henderson MC, Rodriguez RJ, Yang YH, et al. Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. Food Chem Toxicol. 1999;37(4): 271-85. Available from: DOI: 10.1016/S0278-6915(99)00019-8 [Accessed April 1999] (**for an article with 7 or more authors, for which there is the DOI index**)

Book

Hroshovi TA, Martsenyuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Huryeyeva SM. Mathematical planning of experiment in pharmacy. Ternopil: Ternopil State Medical University; 2008. 368 p. Ukrainian.

Conference Publications

Vronska LV, Hroshovi TA, Demyd AY. Researches on the development of white mulberry leaf extract technology. In: Klishch IM, Hroshovi TA, Marchyshyn SM, Fira LS, Vronska LV, Beley NM, Demchuk MB, Denys AI, Vons MB editors. Progress in Science and Technology and Manufacturing Process Optimization of Medicinal Product Creation; 6th Scientific and Practical Conference with International Participation. 2016 Nov 10-1; Ternopil (Ukraine): Ternopil State Medical University; 2016. p. 96. Ukrainian.

Patent

Yezerka OI, Kalynyuk TG, Vronska LV, inventors; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, assignee. Method standardization of chicory roots (*Cichorium intybus* L.) UA 81912. 2013 Jul 10. Ukrainian.

РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСУ

Рукопис статті обов'язково підлягає анонімному рецензуванню двома провідними спеціалістами у відповідній галузі. Автори можуть запропонувати кандидатури незалежних рецензентів для своєї роботи (редакторат із розумінням ставиться до таких побажань), проте залишає за собою право залучати тих рецензентів, які проведуть ґрунтовніший аналіз роботи.

Редакція залишає за собою право корекції, скорочення і виправлення статті. Для контрольованого ознайомлення з відредагованою статтею редакція надсилає авторові електронною поштою верстку, яку треба терміново вчитати, і не пізніше трьох наступних днів електронною поштою повідомити редакцію про виявлені помилки (зазначивши сторінку, колонку, абзац, рядок, де необхідно зробити виправлення) або про їх відсутність. Якщо відповідь від авторів вчасно не надійде, публікація статті затримується.

Автори несуть повну відповідальність за коректність наведених посилань! Статті, оформленні без дотримання наведених правил, не розглядаються!

ПОЛОЖЕННЯ ПРО АВТОРСЬКІ ПРАВА

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з такими умовами. Залишають за собою право на авторство роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію праці у цьому журналі.

ПОЛОЖЕННЯ ПРО КОНФІДЕНЦІЙНІСТЬ

Редакційна колегія, колектив редакції журналу «Вісник медичних і біологічних досліджень» підтримують політику, спрямовану на дотримання принципів видавничої етики.

Імена та електронні адреси, які вказуються користувачами сайту цього журналу, будуть використовуватись виключно для виконання внутрішніх технічних завдань цього журналу; вони не будуть поширюватись та передаватись стороннім особам. Більш детально про конфіденційність у **видавничій етиці** (прив'язати до видавничої етики).

Публікація статей платна. Оплата становить 151,0 грн за одну Word-сторінку, а саме за 1800 знаків. Крім того, присвоєння DOI – 60 грн.

Оплату здійснюють після рецензування статті.