

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**

**4<sup>(6)</sup>  
2020**

**Головний редактор**

*Марія Марущак, Україна*

**Відповідальний секретар**

*Людмила Мазур, Україна*

**Редакційна колегія:**

*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**

*Mariya Marushchak, Ukraine*

**Managing Editor**

*Lyudmyla Mazur, Ukraine*

**Editorial Board:**

*Burgess-Pinto Elizabeth, Canada*

*Vorontsova Lolita, Ukraine*

*Hospodarskyi Ihor, Ukraine*

*Demikhova Nadiya, Ukraine*

*Krynytska Inna, Ukraine*

*Kushch Oksana, Ukraine*

*Lapovets Lyubov, Ukraine*

*Lykhatyski Petro, Ukraine*

*Mavlyanova Zilola, Uzbekistan*

*Martyniuk Liliya, Ukraine*

*Papaioannidou Paraskevi, Greece*

*Khara Mariya, Ukraine*

*Chikhladze Ramaz, Georgia*

*Shidlovskiy Oleksandr, Ukraine*

*Yastremska Svitlana, Ukraine*

DOI:10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4

**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 KB № 23992-13832P  
від 11.05.2019 р.

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

Передплатний індекс: 76108  
Subscription index: 76108

*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),  
галузі знань – охорона здоров'я (спеціальності – 222,  
223), біологія (спеціальність – 091)*

Рекомендовано до видання вченою радою  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України  
(протокол № 12 від 27 жовтня 2020 р.)

**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: [marushchak@tdmu.edu.ua](mailto:marushchak@tdmu.edu.ua)

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

Підп. до друку 28.10.2020. Формат 60x84/8. Друк офсет.  
Гарнітура Агіто. Ум. друк. арк. 18,83. Обл.-вид. арк. 19,87.  
Тираж 600 пр. Зам. № 17.

**Видавець і виготівник**

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.  
Україна, 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2215 від 16.06.2005 р.

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних  
матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідаль-  
ності 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” посилання на журнал обов'язкове.

## Зміст

## Content

## Оригінальні дослідження

## Original research

- Бегош Н. Б., Криницька І. Я., Бакалець О. В., Дзига С. В., Максів Х. Я.* ОСОБИСТІХНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЮДИНИ ТА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ 6  
*Behosh N. B., Krynytska I. Ya., Bakalets O. V., Dzyha S. V., Maksiv Ch. Ya.* PERSONAL CHARACTERISTICS OF MAN AND NEUROPHYSIOLOGICAL FEATURES
- Белов О. О.* ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОПАТОЛОГІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ У ХВОРИХ ІЗ ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ 10  
*Belov O. O.* FEATURES OF PSYCHOPATHOLOGICAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS
- Бучко П. І., Марущак М. І.* ВЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ КАРАГІНАНУ ТА НАТРІЮ ГЛУТАМАТУ НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОПОЕЗУ 15  
*Buchko P. I., Marushchak M. I.* INFLUENCE OF THE CARRAGEENAN AND SODIUM GLUTAMATE COMBINED ACTION ON HEMOPOESIS INDICES
- Валько О. О., Гарапко Т. В., Головацький А. С., Кочмарь М. Ю.* ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУБМІКРОСКОПІЧНИХ ЗМІН ПАРЕНХИМИ ТИМУСУ ТА КЛУБОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ОПІОЇДНОМУ ВПЛИВІ 20  
*Valko O. O., Harapko T. V., Holovatskyi A. S., Kochmar M. Yu.* COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SUBMICROSCOPIC CHANGES OF THYMUS PARENCHYMA AND ILIAC LYMPH NODES IN LONG-TERM OPIOID EFFECTS
- Гончарук Ю. В., Гребеник М. В.* СКРИНІНГ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ, ЇЇ ПРИЧИННІ МЕХАНІЗМИ, АНАЛІЗ ЕТІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ І ТРИГЕРІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ) 26  
*Honcharuk Yu. V., Hrebenyk M. V.* ATRIAL FIBRILLATION SCREENING, ITS CAUSAL MECHANISMS, ANALYSIS OF ETIOLOGICAL FACTORS AND TRIGGERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS)
- Гребеник М. В., Бідованець Л. Ю.* МЕДИКАМЕНТОЗНА ПРОФІЛАКТИКА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІСЛЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ 32  
*Hrebenyk M. V., Bidovanets L. Y.* MEDICAMENTAL PREVENTION OF CONGESTIVE HEART FAILURE IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION IN A STATE OF COMORBIDITIES
- Коляник І. О., Геруш І. В.* ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ НЕФРОПАТІЇ 37  
*Koliyanik I. O., Gerush I. V.* MELATONIN EFFECT ON THE LIVER ANTIOXIDANT SYSTEM OF RATS WITH EXPERIMENTAL NEPHROPATHY
- Костюк О. А., Денефіль О. В.* ЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ В ПРОГНОСТИЧНІЙ ОЦІНЦІ ЕТАНОЛОВОГО УШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ В ЩУРІВ ІЗ РІЗНОЮ ЕМОЦІЙНІСТЮ 42  
*Kostiuk O. A., Denefil O. V.* SIGNIFICANCE OF MIDDLE MASS MOLECULES IN PROGNOSIS ASSESSMENT OF ETHANOL LIVER DAMAGE IN RATS WITH DIFFERENT EMOTIONALITY
- Наумова Л. В., Мілевська-Вовчук Л. С., Бойко Ю. В., Наумова У. О., Груба С. О.* КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ ІІ СТУПЕНЯ 49  
*Naumova L. V., Milevska-Vovchuk L. S., Boiko Y. V., Naumova U. O., Gruba S. O.* COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH GRADE 2 OBESITY

- Оленович О. А.* ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ПРОТЕЇНУРІЇ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ АЛОКСАНІНДУКОВАНОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 53  
*Olenovych O. A.* PATHOPHYSIOLOGY OF PROTEINURIA IN THE DYNAMICS OF ALLOXAN-INDUCED EXPERIMENTAL DIABETES
- Регеда-Фурдичко М. М., Регеда М. С., Регеда С. М., Фурдичко Л. О.* ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПЕРВИННУ І ВТОРИННУ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ ТА ПНЕВМОНІЇ 59  
*Regeda-Furdychko M. M., Regeda M. S., Regeda S. M., Furdychko L. O.* THE INFLUENCE OF THIOTRIAZOLINE ON THE PRIMARY AND SECONDARY IMMUNE RESPONSE IN THE FORMATION OF CONTACT DERMATITIS AND PNEUMONIA
- Солтані Р. Е.* ОСОБЛИВОСТІ ЕМОЦІЙНО-ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ У ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ В НИХ СИНДРОМУ АПНОЕ СНУ 63  
*Soltani R. E.* PECULIARITIES OF EMOTIONAL-BEHAVIORAL REACTIONS IN RATS WITH SIMULATING APNEA SLEEP SYNDROME
- Галей М. М.* ТЕХНІКА ВСТАНОВЛЕННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ПОРТІВ ДЛЯ ВИКОНАННЯ СИМУЛЬТАННИХ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ 69  
*Halei M. M.* TECHNIQUE OF INSTALLING LAPAROSCOPIC PORTS TO PERFORM SIMULTANEOUS LAPAROSCOPIC SURGERIES
- Гула Г. В., Бас О. А.* РЕАЛІЗАЦІЯ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ В УМОВАХ ЗАГАЛЬНОХІРУРГІЧНОГО ВІДДІЛЕННЯ 76  
*Hula H. V., Bas O. A.* IMPLEMENTATION OF PHYSICAL THERAPY FOR EMERGENCY ABDOMINAL SURGERY IN A SEPARATE SURGICAL DEPARTMENT
- Фещенко Ю. І., Гаврисюк В. К., Гуменюк Г. Л., Меренкова Є. О., Дзюблик Я. О., Зайков С. В., Власова Н. А.* ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ САРКОЇДОЗУ ЛЕГЕНЬ 83  
*Feshchenko Yu. I., Havrysiuk V. K., Humeniuk H. L., Merenkova Ye. O., Dziubluk Ya. O., Zaikov S. V., Vlasova N. A.* PERSONIFIED APPROACH TO TREATMENT OF PULMONARY SARCOIDOSIS
- Хміль С. В., Кулик І. І.* ЕФЕКТИВНІСТЬ СКЛЕРОТЕРАПІЇ ТА ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДАМ НА ТЛІ ЕНДОМЕТРІОЗУ 89  
*Khmil S. V., Kulyk I. I.* EFFICACY OF SCLEROTHERAPY AND PRECONCEPTION PREPARATION IN WOMEN WITH INFERTILITY AGAINST ENDOMETRIOSIS
- Чередніченко Н. А., Приступа Л. Н.* МЕДИЧНЕ ТА ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОПОЗИЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА LTC4S 97  
*Cherednichenko N. A., Prystupa L. N.* MEDICAL AND ECONOMIC JUSTIFICATION OF THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING ON THE POLYMORPHISM OF THE LTC4S GENE
- Черкашина Л. В., Кириченко І. І., Сябренко Г. П.* КЛІНІЧНІ ВАРІАНТИ СОМАТОГЕННОГО АСТЕНІЧНОГО СИМПТОМОКОМПЛЕКСУ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК У КОМБАТАНТІВ 104  
*Cherkashyna L. V., Kyrychenko I. I., Siabrenko G. P.* CLINICAL VARIANTS OF SOMATOGENIC ASTHENIC SYMPTOM COMPLEX AND CARDIOVASCULAR RISK IN COMBATANTS
- Ястремська С. О., Петрик Н. М.* ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ІНДЕКСІВ НА ТЛІ ГЕМАТОСУПРЕСІЇ, ВИКЛИКАНОЇ ДІЄЮ ЦИКЛОФОСФОАМІДУ 109  
*Yastremskaya S. O., Petryk N. M.* STUDY OF CHANGES IN HEMATOLOGICAL INDICES AGAINST THE BACKGROUND OF HEMATOSUPPRESSION CAUSED BY CYCLOPHOSPHAMIDE

Пархоменко К. Ю. ЛАПАРОСКОПІЧНА КОРЕКЦІЯ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПІД ЧАС ГЕРНІОПЛАСТИКИ 116

Parkhomenko K. Yu. LAPAROSCOPIC CORRECTION OF GYNECOLOGICAL PATHOLOGY IN HERNIOPLASTY

Багмут І. Ю., Колісник І. Л. АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ МІКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ФТОРИДУ НАТРІЮ 121

Bagmut I. Yu., Kolisnyk I. L. ACTIVITY OF THE MICROSOMAL OXIDATION SYSTEM IN RAT LIVER UNDER THE INFLUENCE OF SODIUM FLUORIDE

### Огляди

### Reviews

Габор Г. Г., Боднар Я. Я., Габор В. С. РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ 125

Habor H. H., Bodnar Ya. Ya., Habor V. S. LIVER REMODELING IN POLYORGANIC INSUFFICIENCY SYNDROME

Гевко У. П., Дікова І. Г., Максів Х. Я., Дзиґа С. В., Бакалець О. В., Бегош Н. Б. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ЙОГО КОМОРБІДНІСТЬ 132

Hevko U. P., Dikova I. G., Maksiv Kh. Ya., Dzyha S. V., Bakalets O. V., Behosh N. B. TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ITS COMORBIDITY

Грошовий Т. А., Павлюк Б. В., Чубка М. Б., Добринчук М. М. ПЕРСПЕКТИВА ВИКОРИСТАННЯ СЛИЗУ РІЗНИХ ВИДІВ РАВЛИКІВ У МЕДИЦИНІ 137

Hroshovyi T. A., Pavliuk B. V., Chubka M. B., Dobrynchuk M. M. THE PROSPECT OF USING THE MUCUS OF DIFFERENT SPECIES OF SNAILS IN MEDICINE

Зикова Н. П., Небесна З. М., Крамар С. Б., Литвинюк С. О. ВПЛИВ ЕКЗО- ТА ЕНДОГЕННИХ ЧИННИКІВ НА МОРФОЛОГІЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 143

Zykova N. P., Nebesna Z. M., Kramar S. B., Lytvyniuk S. O. INFLUENCE OF EXO- AND ENDOGENOUS FACTORS ON PANCREAS MORPHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ГІПОГОНАДИЗМУ В ЧОЛОВІКІВ У СУЧАСНИХ УМОВАХ 150

Druziuk R. B., Denefil O. V. ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF HYPOGONADISM IN MEN IN MODERN CONDITIONS

### Короткі повідомлення

### Short reports

Марущак М. І., Мазур Л. М. НОВЕ У ДОСЛІДЖЕННІ РОЗЛАДІВ СНУ 158

Marushchak M. I., Mazur L. P. NEW IN THE STUDY OF SLEEP DISORDERS

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.831 – 073.97 : 159.923

DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11798

Н. Б. Бегош, І. Я. Криницька, О. В. Бакалець, С. В. Дзига, Х. Я. Максів

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

### ОСОБИСТІСНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЮДИНИ ТА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

#### Особистісні характеристики людини та нейрофізіологічні особливості

Н. Б. Бегош, І. Я. Криницька, О. В. Бакалець,  
С. В. Дзига, Х. Я. Максів

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

**Резюме.** При перебуванні людини в стані емоційного спокою характер біоелектричної активності головного мозку значною мірою зумовлений індивідуально-типологічними властивостями особи, які визначають особливості мозкових процесів та здатність реагувати на надходження різної інформації.

**Мета дослідження** – вивчити електроенцефалографічні відмінності обстежених у стані спокою та при розумовій діяльності залежно від психологічного типу особистості.

**Матеріали і методи.** В обстеженні взяли участь 30 студентів віком від 17 до 21 року. Визначення рівня екстраверсії-інтроверсії проводили з використанням опитувальника Айзенка. Вивчення функціонального стану головного мозку здійснювалось з використанням системи комп'ютерної електроенцефалографії.

**Результати.** Процеси збудження та гальмування в центральній нервовій системі та рівень активності кори зумовлені особистісними характеристиками людини. Інтелектуальне навантаження в осіб із високим вихідним рівнем кіркової активності не вимагає додаткових психофізіологічних затрат. Ефективне виконання завдання в осіб із низьким вихідним рівнем активності кори забезпечується активізацією фронтоталамічних структур мозку.

**Висновки.** Отримані результати свідчать про те, що особливості перебудови амплітудно-частотних параметрів різних діапазонів у відповідь на вплив зорових навантажень зумовлені особистісними характеристиками.

**Ключові слова:** фонові ЕЕГ; характеристики особистості; екстраверти; інтроверти; зорове навантаження.

#### Personal characteristics of man and neurophysiological features

N. B. Behosh, I. Ya. Krynytska, O. V. Bakalets,  
S. V. Dzyha, Ch. Ya. Maksiv

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: begosh@tdmu.edu.ua

**Summary.** When a person is in a state of emotional rest, the nature of the bioelectric activity of the brain is largely determined by the individual-typological properties of the person. These properties determine the features of brain processes and its ability to respond to the flow of information.

**The aim of the study** – to learn the electroencephalographic differences at rest and in mental activity depending on the psychological type of personality.

**Materials and Methods.** The study involved 30 students aged 17–21. The level of extraversion-introversion were determined using the Eysenck questionnaire. The study of the functional state of the brain was carried out using a computer electroencephalography system.

**Results.** The processes of excitation and inhibition in the central nervous system and the level of activity of the cortex are due to personal characteristics. The intellectual load in people with a high initial level of cortical activity do not require additional psychophysiological efforts. The effective performance of the task in people with low baseline activity of the cortex is provided by the activation of the fronto-thalamic systems of the brain.

**Conclusions.** The obtained results indicate that the features of change of the amplitude-frequency parameters of different ranges in response to influence of visual loads depend on individual characteristics.

**Key words:** baseline EEG; personality; extraverts; introverts; visual load.

## ВСТУП

Упродовж останніх років все частіше використовуються електрофізіологічні методи для дослідження та об'єктивної оцінки психофізіологічних властивостей людини [1, 2].

Відомо, що електроенцефалограма (ЕЕГ) характеризується високою індивідуальною специфічністю спектральних характеристик, а її показники змінюються залежно від підвищення або зниження загального фону активності головного мозку [3, 4].

Результати досліджень показали, що спектр потужності ЕЕГ спокою у дорослих людей успадковується як єдиний фактор, а значення успадкування складають 76–89 % у різних діапазонах [4, 5].

Складний взаємозв'язок кори та підкіркових структур (включаючи і лімбічну систему) відображає електричну активність мозку, тому ЕЕГ є інтегративним показником, який характеризує основні властивості мозку та його здатність до аналізу сенсорної інформації [6].

Зважаючи на це, можна припустити, що структура ЕЕГ змінюється залежно від особистісних характеристик та навантажень різного характеру.

На сьогодні особливий інтерес становить інтелектуальна діяльність молодих людей, яка пов'язана з використанням комп'ютера. Все більше студентів для розширення можливостей та якості навчання зменшують використання паперових носіїв інформації та надають перевагу електронним версіям наукової літератури і підручників, а також різноманітним інформаційним платформам. Однак в умовах зростання інтенсивності навчального процесу та об'єму інформації, яку необхідно осягнути, використання портативної комп'ютерної техніки зумовлює значне психоемоційне та зорове навантаження на організм і може призводити до зміни фізіологічних показників функціонального стану центральної нервової системи та створювати сприятливі умови для розвитку різних патологічних процесів [7–9].

Дослідження питання взаємозв'язку тривалості зорового навантаження та функціонального стану центральної нервової системи заслуговують особливої уваги, так як процес засвоєння інформації є складним і неоднаковим у різних студентів. Тому вивчення особистісних характеристик організму людини, які впливають на особливості формування фізіологічних та психічних процесів організму, на ефективність і результативність когнітивних процесів та проявляються у тому випадку, коли тривалість навантаження на організм збільшується, є актуальним завданням.

**Метою дослідження** було вивчити електроенцефалографічні відмінності обстежених у стані спокою та при розумовій діяльності залежно від психологічного типу особистості.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 30 студентів віком від 17 до 21 року обох статей. На момент проведення експерименту за даними соматичного та психоневрологічного обстеження всі були здорові та добровільно погодились на участь у ньому.

Визначення рівня екстраверсії-інтроверсії проводили з використанням опитувальника Айзенка [10].

Таким чином, за результатами тестування було сформовано дві групи: першу склали студенти з більш високими показниками за шкалою екстраверсії у кількості 18 осіб, до другої відповідно ввійшло 12 осіб із переважанням інтроверсії.

В якості інтелектуального навантаження було запропоновано прочитати текст наукового змісту на дисплеї ноутбука протягом 60 хв. Для того, щоб перевірити розуміння та рівень засвоєння прочитаної інформації, після завершення експерименту обстежені одразу ж відповідали на тестові запитання до змісту тексту.

Для вивчення функціонального стану головного мозку використовували ЕЕГ, яка реєструвалась у стані спокійного неспання в 16 стандартних відведеннях. В якості референтних використовувались вушні електроди, які розміщували симетрично справа та зліва відповідно до міжнародної системи «10–20 %».

Запис здійснювали у наступних експериментальних умовах: 1) стан функціонального спокою (стандартні умови) із заплющеними очима (фонова ЕЕГ); 2) проба із розплющуванням очей (тестування реакції ЕЕГ-активації); 3) після прочитання тексту наукового змісту на дисплеї ноутбука.

Аналіз ЕЕГ проводили у безартефактних відрізках запису та вивчали показники у тета-(4–7 Гц), альфа-(8–13 Гц) та бета-(14–35 Гц) діапазонах. У кожному діапазоні визначали амплітудно-частотні показники ритмів.

Для опрацювання отриманих результатів використовували стандартні методи параметричної (t-критерій Стьюдента) статистики.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні при порівнянні амплітудно-частотних характеристик різних діапазонів відмічено, що у фоновому режимі запису рівень активації у двох групах студентів суттєво відрізнявся (рис. 1).

Як видно з наведених даних, частота в альфа- та бета-діапазонах у групі інтровертів перевищувала такий показник екстравертів відповідно на 13,8 та 19,4 %. Суттєвих відмінностей частоти у тета-діапазоні не відмічено.

Показники на рисунку 2 свідчать, що амплітуда альфа-діапазону в потилично-тім'яних відведеннях вірогідно вища (на 26,7 %) у другій групі студентів стосовно першої. В осіб з більш високими

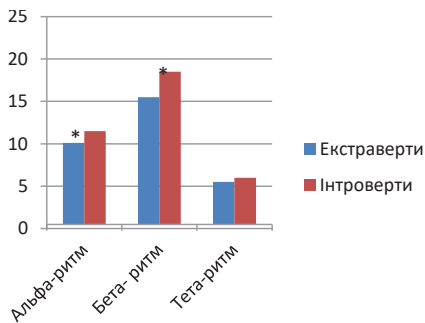


Рис. 1. Середні значення частоти ритмів, Гц.

Примітка. \* – відмінності достовірні при  $p < 0,05$ .

показниками за шкалою екстраверсії було зареєстровано на 12,5 % нижчу амплітуду бета-ритму в лобних відведеннях, а у тім'яних відведеннях – на 21 % вищі показники тета-діапазону.

Отримані дані можна пояснити дослідженнями, в яких автори стверджують, що фізіологічну основу проявів інтро-екстраверсії визначає висхідний активуючий вплив ретикулярної формації [4, 11]. Відповідно, в інтровертів відмічають низькі пороги активації ретикулярної формації, а у екстравертів – високі. Тому відповідь на зовнішнє подразнення в інтровертів проявляється вищим рівнем активації кори головного мозку. Разом з тим, постійне надходження різноманітних інформаційних стимулів є необхідною умовою активної поведінки екстравертів.

Реєстрація ЕЕГ після інформаційного навантаження виявила достовірне збільшення амплітуди в альфа-діапазоні в осіб другої групи у потиличних відведеннях на 21,6 % порівняно з даними на початку експерименту. Виконання когнітивних завдань супроводжувалось збільшенням потужності високочастотного діапазону в фронтальних відведеннях у обох групах обстежених осіб. Однак зусилля, які прикладались для підтримання уваги та подальшого успішного виконання завдання, зумовили зростання показника на 23,2 % у екстравертів та на 17,2 % в інтровертів відповідно.

Деякі автори також вважають, що підтримання уваги на високому рівні для успішного виконання завдання зумовлюють збільшення потужності бета-ритму [2, 12].

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние индивидуальных особенностей на способность к произвольной регуляции человеком выраженности в ЭЭГ альфа- и бета-частот / Е. В. Асланян, В. Н. Киров, А. С. Столетний [и др.] // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 5. – С. 599–613.
2. Поликанова И. С. Влияние длительной когни-

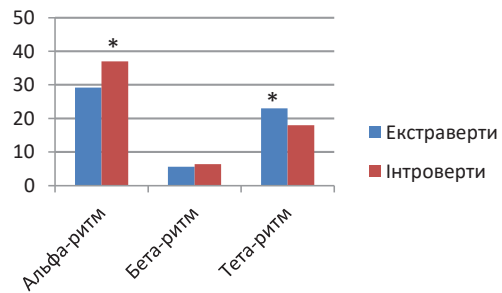


Рис. 2. Середні значення амплітуди ритмів, мкВ.

Примітка. \* – відмінності достовірні при  $p < 0,05$ .

Тета-діапазон ЕЕГ вважають критерієм «енергетичних» запитів завдання, участі емоційно-мотиваційного компоненту та внеску процесів спрямованої уваги [12–14]. При цьому було встановлено, що напружена зорова робота екстравертів супроводжувалась максимальними значеннями амплітуди тета-активності у лобних ділянках, а у другій групі синхронізацію цього ритму зареєстровано у центрально-фронтальних відведеннях.

У літературних дослідженнях наводяться дані, які вказують, що після розумових навантажень потужність тета-ритму збільшується в основному в передніх ділянках мозку [13, 15].

Таким чином, переміщення максимальної активності тета-ритму в фронтальні ділянки кори може свідчити про зростання психоемоційного напруження екстравертів, у яких під впливом роботи за дисплеєм знижується активність кори. Ці процеси супроводжуються додатковими енергетичними потребами, які забезпечуються активацією фронтоталамічних структур мозку.

#### ВИСНОВКИ

Отримані результати свідчать, що особливості біоелектричної активності головного мозку в фоновому стані певною мірою зумовлені особистісними характеристиками, які й визнають особливості перебудови амплітудно-частотних параметрів різних діапазонів у відповідь на вплив зорових навантажень. Виходячи з цього, можна рекомендувати враховувати ефективність індивідуальної інтелектуальної успішності студентів з метою попередження розвитку психоемоційного напруження.

тивної нагрзуки на параметры ЭЭГ/ И. С. Поликанова, А. В. Сергеев // Национальный психологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 86–94. DOI: 10.11621/npj.2014.0109

3. Базанова О. М. Современная интерпретация альфа-активности ЭЭГ / О. М. Базанова // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 8. – С. 96–104.

4. Knyazev G. G. Is cortical distribution of spectral power a stable individual characteristic? / G. G. Knyazev // *Int. J. Psychophysiol.* – 2009. – Vol. 72. (2). – P. 123–133. DOI:10.1016/j.ijpsycho.2008.11.004

5. Begleiter H. Genetics of human brain oscillations / H. Begleiter, B. Porjesz // *Int. J. Psychophysiol.* – 2006. – Vol. 60. (2). – P. 162–171.

6. Basar E. Oscillations in “brain-body-mind” – A holistic view including the autonomous system / E. Basar // *Brain Res.* – 2008. – Vol. 1235. – P. 2–11.

7. Бегош Н. Б. Зміни біоелектричної активності головного мозку у осіб молодого віку під впливом зорових навантажень за комп'ютером / Н. Б. Бегош // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* – 2012. – № 2. – С. 148–151.

8. Osama M. Posture related musculoskeletal discomfort and its association with computer use among university students / M. Osama, S. Ali, R. J. Malik // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2018. – Vol. 68, No.4. – P. 639–641.

9. Rosenfield M. Computer vision syndrome (a.k.a. digital eye strain) / M. Rosenfield // *Optometry in Practice.* – 2016. – Vol. 17 (1). – P. 1–10.

#### REFERENCES

1. Aslanyan EV, Kiroy VN, Stoletniy AS, Lazurenko DM, Bahtin OM, Minyaeva NR, Kiroy RI. [Impact of individual personality features on ability to voluntary regulation of expression eeg alpha and beta frequencies]. *Ros fiziol zh.* 2015;101(5): 599-613. Russian.

2. Polikanova IS, Sergeev AV. [The effect of long-term cognitive load on the EEG parameters]. *Natsion psikholog zhurn.* 2014;1: 86-94. Russian. DOI: 10.11621/npj.2014.0109.

3. Bazanova OM [Current interpretation of EEG alpha activity]. *Mezhd Nevrol zhurn.* 2011;8: 96-104. Russian.

4. Knyazev GG. Is cortical distribution of spectral power a stable individual characteristic? *Int J Psychophysiol.* 2009;72(2): 123-33. DOI:10.1016/j.ijpsycho.2008.11.004.

5. Begleiter H, Porjesz B. Genetics of human brain oscillations. *Int J Psychophysiol.* 2006;60(2): 162-171.

6. Basar E. Oscillations in “brain-body-mind” – A holistic view including the autonomous system. *Brain Res.* 2008;1235: 2-11.

7. Behosh NB [Changes in bioelectric activity of the brain in young people under visual load at the computer]. *Zdobut klin i eksperem med.* 2012;2: 148-51. Ukrainian.

10. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты / Д. Я. Райгородский. – М. : Бахрах-М, 2011. – 672 с.

11. Eysenck H. J. Dimensions of personality: 16, 5 or 3? – criteria for a taxonomic paradigm / H. J. Eysenck // *Person. Individ. Diff.* – 1991. – Vol. 12, No. 8. – P. 773–790.

12. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis / W. Klimesch // *Brain Res. Rev.* – 1999. – No. 29. – P. 169–195.

13. Boksem M. A. S. Mental fatigue, motivation and action monitoring / M. A. S. Boksem, T. F. Meijman, M. M Lorst // *Biol. Psychol.* – 2006. – No.72. – P. 123–132.

14. Костандов Э. А. Влияние контекста на пластичность когнитивной деятельности / Э. А. Костандов // *Физиология человека.* – 2010. – Т. 36, № 5. – С. 19–28.

15. Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal “theta” / D. J. Mitchell, N. McNaughton, D. Flanagan, I. J. Kirk // *Progress in Neurobiology.* – 2008. – Vol. 86, No. 3. – P. 156–185.

8. Osama M, Ali S, Malik RJ. Posture related musculoskeletal discomfort and its association with computer use among university students. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(4): 639-41.

9. Rosenfield M. Computer vision syndrome (a.k.a. digital eye strain). *Optometry in Practice.* 2016;17: 1-10.

10. Rayhorodskiy DYa. Practical psychodiagnostics. Techniques and tests. [Практическая психодиагностика. Методики и тесты] Moscow: Bakhrah-M; 2011. Russian.

11. Eysenck HJ. Dimensions of personality: 16, 5 or 3? – criteria for a taxonomic paradigm. *Person Individ Diff.* 1991;12(8): 773-90.

12. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev.* 1999;29: 169-95.

13. Boksem MAS, Meijman TF, Lorst MM. Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biol Psychol.* 2006;72: 123-32.

14. Kostandov EA [Flexibility of cognitive activity depends on its context]. *Fiziol chel.* 2010;36(5): 19-28.

15. Mitchell DJ, McNaughton N, Flanagan D, Kirk IJ. Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal “theta”. *Progress in Neurobiology.* 2008;86(3): 156-85.

Отримано 02.10.20

## ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОПАТОЛОГІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ У ХВОРИХ ІЗ ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ

### Особенности психопатологической симптоматики у больных с депрессивными расстройствами

О. О. Белов

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

**Резюме.** Дослідження клінічної феноменології депресивних розладів має важливе значення для визначення напрямків сучасного патоморфозу, прогнозування та лікування депресії.

**Мета дослідження** – вивчити структуру і вираження психопатологічної симптоматики у хворих із депресивними розладами на сучасному етапі з урахуванням віку та гендерного фактора.

**Матеріали і методи.** Проведено клінічне обстеження 107 чоловіків і 138 жінок із депресивними розладами ендогенного характеру (коди за МКХ-10 F 31.3, F 31.4, F 32.0, F 32.1, F 32.2, F 33.0, F 33.1, F 33.2) з урахуванням віку та гендерного фактора, з використанням опитувальника SCL-90-R.

**Результати.** Депресивні розлади, окрім депресивної симптоматики, проявляються широким спектром психопатологічних проявів, серед яких домінують підвищені рівні тривожності – (2,40±0,45) бала, помірні рівні міжособистісної сензитивності – (1,73±0,48) бала та обсесивно-компульсивної симптоматики – (1,44±0,85) бала, близькі до помірних рівнів соматизації – (1,05±0,51) бала і фобічної тривожності – (1,00±0,47) бала, а також невисокі рівні психотизму – (0,64±0,24) бала, ворожості – (0,55±0,77) бала і паранояльної симптоматики – (0,26±0,13) бала. У чоловіків виявлено значуще вищі показники депресії, ворожості й паранояльної симптоматики, а у жінок – тривожності, обсесивно-компульсивної симптоматики, міжособистісної сензитивності, соматизації та фобічної тривожності. Гендерні відмінності у вираженні психопатологічної симптоматики ймовірно пов'язані з різними статево-рольовими моделями і специфікою гендерно-зумовлених патохарактерологічних змін. Вираження усіх психопатологічних проявів збільшується з віком, при цьому більш суттєве погіршення проявів психопатологічної симптоматики відбувається у віці 45 років і старше, тоді як зростання показників психопатологічної симптоматики у молодому віці виявилось менш суттєвим.

**Висновки.** Клінічна картина сучасних депресивних розладів характеризується поліморфністю симптоматики і наявністю значущих гендерних відмінностей; психопатологічні прояви посилюються з віком, дося-

### Features of psychopathological symptoms in patients with depressive disorders

O. O. Belov

M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University

e-mail: oleksbelov@gmail.com

**Summary.** The study of the clinical phenomenology of depressive disorders is important for determining the directions of modern pathomorphosis, prognosis and treatment of depression.

**The aim of the study** – to investigate the structure and severity of psychopathological symptoms in patients with depressive disorders at the present stage, taking into account age and gender factor.

**Materials and Methods.** A clinical examination of 107 men and 138 women with endogenous depressive disorders (ICD-10 codes F 31.3, F 31.4, F 32.0, F 32.1, F 32.2, F 33.0, F 33.1, F 33.2), taking into account age and gender factor, using the questionnaire SCL-90-R was performed.

**Results.** Depressive disorders, in addition to depressive symptoms, are manifested by a wide range of psychopathological manifestations, among which are dominated by increased levels of anxiety (2.40±0.45) points, moderate levels of interpersonal sensitivity (1.73±0.48) points and obsessive-compulsive symptoms (1.44±0.85) points, close to moderate levels of somatization (1.05±0.51) points and phobic anxiety (1.00±0.47) points, as well as low levels of psychoticism (0.64±0.24) points, hostility (0.55±0.77) points and paranoid symptoms (0.26±0.13) points. Significantly higher rates of depression, hostility and paranoid symptoms were found in men, and anxiety, obsessive-compulsive symptoms, interpersonal sensitivity, somatization and phobic anxiety were found in women. Gender differences in the severity of psychopathological symptoms are probably related to different gender role models and the specifics of gender-based pathocharacterological changes. The severity of all psychopathological manifestations increases with age, with a more significant deterioration in the manifestations of psychopathological symptoms occurs at the age of 45 years and older.

**Conclusions.** The clinical picture of modern depressive disorders is characterized by polymorphic symptoms and the presence of significant gender differences; and psychopathological manifestations intensify with age, reaching the greatest severity in middle-aged, elderly and

гаючи найбільшого вираження у пацієнтів середнього, похилого і старечого віку, що можна розглядати як прояв сучасного клінічного патоморфозу депресій.

**Ключові слова:** депресивні розлади; психопатологічна симптоматика; опитувальник SCL-90-R.

## ВСТУП

Проблема депресивних розладів є однією з найбільш складних і актуальних проблем у сучасній психіатрії [1–3]. Депресія супроводжується глибокими змінами у психічній сфері, високою суїцидальною активністю і порушеннями соціального функціонування хворих [4, 5]. У ряді досліджень останніх років було доведено наявність патоморфозу депресивних розладів, прояви якого стосуються гендерних, вікових, соціальних характеристик хворих, а також клінічних проявів [6, 7]. У зв'язку з цим, вивчення сучасної клінічної феноменології депресивних розладів має важливе значення для визначення тенденцій і особливостей клінічного патоморфозу депресій; результати такого дослідження можуть бути використані для розробки сучасних методів прогнозування, лікування та профілактики депресивних розладів [8, 9].

**Метою дослідження** було вивчити структуру і вираження психопатологічної симптоматики у хворих із депресивними розладами на сучасному етапі з урахуванням віку та гендерного фактора.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

З дотриманням принципів біомедичної етики на підставі інформованої згоди ми обстежили 245 хворих із депресивними розладами (107 чоловіків і 138 жінок), які зверталися за психіатричною допомогою до Вінницької обласної психоневрологічної лікарні імені акад. О. І. Юценка, та за консультативно-лікувальною допомогою на кафедрі медичної психології та психіатрії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова протягом 2015–2019 рр. Критерієм включення у дослідження було встановлення діагнозу депресивного розладу відповідно до критеріїв МКХ-10 (коди F 31.3, F 31.4, F 32.0, F 32.1, F 32.2, F 33.0, F 33.1, F 33.2). Середній вік обстежених хворих склав (33,6±11,2) року (медіана – 33,0 роки, інтерквартильний діапазон – 22,0–42,0 роки), чоловіків – (34,2±11,1) року (34,0 роки, 23,0–42,0 роки), жінок – (33,2±11,4) року (33,0 роки, 22,0–41,0 роки),  $p > 0,05$ . Середня тривалість захворювання на момент обстеження була (5,0±5,6) року (4,0 роки; 0,0–8,0 років), чоловіків – (5,7±5,8) року (4,0 роки, 0,0–9,0 років), жінок – (4,5±5,4) року (2,0 роки; 0,0–7,0 років),  $p > 0,05$ . Усіх обстежених поділили на три групи залежно від віку на момент обстежен-

*senile patients, which can be seen as a manifestation of modern clinical pathomorphosis of depression.*

**Key words:** depressive disorders; psychopathological symptoms; SCL-90-R questionnaire.

ня: до 30 років (89 осіб: 38 чоловіків і 51 жінка), 30–44 роки (99 осіб: 46 чоловіків і 53 жінки), та 45 років і старші (57 осіб: 23 чоловіки і 34 жінки). Обстеження проведено з використанням опитувальника вираження психопатологічної симптоматики Symptom Check List-90-Revised – SCL-90-R [10]. Оцінку характеру розподілу кількісних ознак проводили за допомогою тесту Шапіро – Уїлка. Міжгруповий аналіз розбіжностей виконували за допомогою непараметричного тесту Манна – Уїтні. Обробку даних здійснювали з використанням ліцензійного пакета прикладних програм Statistica 13. Прийнятним вважався рівень статистичної значущості розбіжностей у 95 % ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження показали наявність у хворих із депресивними розладами широкого спектра психопатологічної симптоматики. Розподіл показників вираження психопатологічних симптомів за даними опитувальника SCL-90-R наведено у таблиці 1.

Як видно з таблиці, у чоловіків значуще ( $p < 0,05$  і менше) вираженішими виявилися прояви депресії, ворожості й паранояльної симптоматики, тоді як у жінок – соматизації, обсесивно-компульсивної симптоматики, міжособистісної сензитивності, тривожності та фобічної тривожності. Соматизація при депресивних розладах є переважно проявом соматоформної афективної симптоматики; в цілому чоловікам притаманний низький, а жінкам – близький до помірного рівень соматизації. Obsесивно-компульсивна симптоматика у хворих на депресію переважно визначається афективною феноменологією і є похідною від поведінкових проявів та когнітивних порушень; те ж стосується й фобічної тривожності. Рівні обсесивно-компульсивної симптоматики у чоловіків є низькими, у жінок – помірними, фобічної тривожності у чоловіків низькими, а у жінок – близькими до помірного. Міжособистісна сензитивність, що проявляється почуттями особистісної неадекватності та неповноцінності, самозвинуваченням і відчуттям дискомфорту при міжособистісній взаємодії, є одним з проявів депресивного стану; тож закономірними є доволі високі рівні міжособистісної сензитивності в обстежених пацієнтів. Депресія – найбільш виражений симптом у обстежених хворих; кількісні її значення відповідають підвищеному і високому рівням.

**Таблиця 1.** Показники вираження психопатологічної симптоматики у чоловіків та жінок із депресивними розладами за даними опитувальника Symptom Check List-90-Revised (у балах)

Симптом	Значення показника, $M \pm m / Me (Q_{25}-Q_{75})$ , бали			p
	чоловіки	жінки	разом	
Соматизація	0,82±0,21 / 0,80 (0,70–0,80)	1,24±0,59 / 1,00 (0,80–1,50)	1,05±0,51 / 0,80 (0,80–1,20)	0,000
Обсесивно-компульсивні розлади	0,99±0,73 / 1,00 (0,20–1,80)	1,79±0,78 / 1,90 (1,70–2,10)	1,44±0,85 / 1,90 (0,90–2,00)	0,000
Міжособистісна сензитивність	1,49±0,32 / 1,40 (1,20–1,70)	1,92±0,50 / 1,80 (1,70–2,20)	1,73±0,48 / 1,70 (1,40–2,00)	0,000
Депресія	2,93±0,75 / 3,20 (2,90–3,40)	2,60±0,83 / 3,00 (1,80–3,20)	2,74±0,81 / 3,10 (2,10–3,30)	0,000
Тривожність	2,17±0,35 / 2,20 (1,90–2,40)	2,58±0,43 / 2,60 (2,40–2,90)	2,40±0,45 / 2,40 (2,10–2,70)	0,000
Ворожість	0,73±0,87 / 0,50 (0,20–0,70)	0,42±0,64 / 0,20 (0,00–0,50)	0,55±0,77 / 0,30 (0,00–0,70)	0,000
Фобічна тривожність	0,75±0,28 / 0,70 (0,60–0,90)	1,19±0,49 / 1,10 (0,90–1,40)	1,00±0,47 / 0,90 (0,70–1,30)	0,000
Паранояльні симптоми	0,28±0,15 / 0,20 (0,20–0,30)	0,24±0,11 / 0,20 (0,20–0,20)	0,26±0,13 / 0,20 (0,20–0,20)	0,000
Психотизм	0,67±0,24 / 0,70 (0,50–0,90)	0,62±0,23 / 0,60 (0,50–0,80)	0,64±0,24 / 0,60 (0,50–0,80)	0,130
Додаткові симптоми	1,92±0,61 / 1,90 (1,40–2,30)	1,63±0,52 / 1,60 (1,10–2,00)	1,75±0,58 / 1,70 (1,30–2,10)	0,000
Індекс GSI	1,38±0,38 / 1,40 (1,10–1,60)	1,55±0,41 / 1,60 (1,30–1,80)	1,47±0,40 / 1,50 (1,20–1,70)	0,002
Індекс PST	49,19±10,09 / 50,00 (41,00–55,00)	53,96±9,22 / 55,00 (49,00–59,00)	51,88±9,88 / 53,00 (46,00–58,00)	0,000
Індекс PDSI	2,49±0,26 / 2,50 (2,30–2,70)	2,54±0,27 / 2,60 (2,40–2,70)	2,52±0,27 / 2,50 (2,30–2,70)	0,198

Високі показники за шкалою тривожності виявляють симптоматику, асоційовану з високим рівнем маніфестованої тривожності, та когнітивні компоненти, що включають відчуття небезпеки, страху, побоювань і соматичні кореляти тривожності. Тривожність – друга за кількісними показниками після депресії шкала в обстеженого контингенту хворих, показники за цими шкалами є близькими. Ворожість є відображенням негативного афекту злості, дратівливості, обурення; ці прояви є характерними для дисфоричної депресії; кількісне значення показника низьке. Паранояльна симптоматика у хворих на депресію виражена слабо, вона переважно відображує прояви ідей самоприниження і маячну інтерпретацію реальності крізь призму депресивних переживань. Прояви психотизму у хворих на депресію також виражені не суттєво, пацієнти негативно відповідали на питання шкали психотизму щодо галюцинаторних переживань та проявів деперсоналізації і психічних автоматизмів, але виявляли високі оцінки у питаннях, які стосувалися переживання почуття самотності та ідей гріховності й самозвинувачення, що є складовою клінічної картини депресії.

Загальний індекс тяжкості симптомів (Global Severity Index – GSI) є основним індикатором

поточного стану пацієнта та глибини розладу; в обстежених він є доволі високим, при цьому в жінок індекс тяжкості симптомів значуще ( $p < 0,01$ ) вищий, ніж у чоловіків.

Загальний показник позитивних відповідей (Positive Symptom Total – PST), що виявляє кількість позитивних відповідей на питання тесту, в чоловіків незначно менший, а у жінок – дещо більший 50; при цьому гендерні розбіжності статистично значущі ( $p < 0,01$ ).

Індекс наявного симптоматичного дистресу (Positive Symptom Distress Index – PDSI), що є мірою інтенсивності проявів, у обстежених хворих достатньо високий, у жінок він дещо вищий, порівняно з чоловіками, однак ці розбіжності статистично не значущі ( $p > 0,05$ ).

Аналіз вираження психопатологічної симптоматики з урахуванням віку хворих виявив загальну тенденцію до посилення вираження психопатологічної симптоматики з віком (табл. 2).

Загальна тенденція до прогресивності депресивного процесу проявляється у значущому ( $p < 0,05$  і менше) погіршенні показників психопатологічної симптоматики у більш старших вікових групах порівняно з молодшими (за винятком психотизму, показники якого теж зростають, а де

**Таблиця 2.** Показники вираження психопатологічної симптоматики у хворих із депресивними розладами різних вікових груп за даними опитувальника Symptom Check List-90-Revised (у балах)

Симптом	Значення показника, M $\pm$ m / Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> ), бали			p		
	до 30 років	30–44 роки	45 років і старші	1–2	1–3	2–3
Соматизація	0,82 $\pm$ 0,18 / 0,80 (0,70–0,90)	0,99 $\pm$ 0,34 / 0,80 (0,80–1,20)	1,54 $\pm$ 0,73 / 1,30 (0,90–2,10)	0,002	0,000	0,000
Обсесивно-компульсивні розлади	1,13 $\pm$ 0,71 / 1,00 (0,70–1,90)	1,43 $\pm$ 0,80 / 1,90 (0,90–2,00)	1,93 $\pm$ 0,93 / 2,00 (1,90–2,50)	0,001	0,000	0,000
Міжособистісна сензитивність	1,51 $\pm$ 0,31 / 1,60 (1,30–1,80)	1,70 $\pm$ 0,40 / 1,70 (1,40–2,00)	2,12 $\pm$ 0,59 / 2,20 (1,80–2,60)	0,001	0,000	0,000
Депресія	2,45 $\pm$ 0,79 / 2,80 (1,80–3,10)	2,77 $\pm$ 0,80 / 3,10 (2,50–3,30)	3,16 $\pm$ 0,67 / 3,40 (3,20–3,60)	0,000	0,000	0,000
Тривожність	2,20 $\pm$ 0,33 / 2,20 (2,00–2,40)	2,39 $\pm$ 0,42 / 2,40 (2,20–2,70)	2,74 $\pm$ 0,46 / 2,80 (2,50–3,10)	0,000	0,000	0,000
Ворожість	0,22 $\pm$ 0,25 / 0,00 (0,00–0,50)	0,45 $\pm$ 0,48 / 0,30 (0,00–0,70)	1,26 $\pm$ 1,16 / 0,70 (0,50–2,50)	0,001	0,000	0,000
Фобічна тривожність	0,78 $\pm$ 0,27 / 0,70 (0,70–1,00)	0,95 $\pm$ 0,39 / 0,90 (0,70–1,30)	1,40 $\pm$ 0,58 / 1,40 (1,00–1,90)	0,001	0,000	0,000
Паранояльні симптоми	0,22 $\pm$ 0,08 / 0,20 (0,20–0,20)	0,26 $\pm$ 0,13 / 0,20 (0,20–0,20)	0,30 $\pm$ 0,17 / 0,20 (0,20–0,30)	0,009	0,000	0,014
Психотизм	0,61 $\pm$ 0,25 / 0,60 (0,40–0,80)	0,64 $\pm$ 0,24 / 0,60 (0,50–0,80)	0,69 $\pm$ 0,21 / 0,70 (0,60–0,80)	0,459	0,038	0,168
Додаткові симптоми	1,51 $\pm$ 0,40 / 1,40 (1,10–1,70)	1,78 $\pm$ 0,55 / 1,70 (1,40–2,10)	2,10 $\pm$ 0,67 / 2,10 (1,60–2,60)	0,000	0,000	0,005
Індекс GSI	1,26 $\pm$ 0,26 / 1,30 (1,10–1,40)	1,46 $\pm$ 0,37 / 1,50 (1,30–1,70)	1,84 $\pm$ 0,41 / 1,80 (1,60–2,10)	0,000	0,000	0,000
Індекс PST	47,58 $\pm$ 7,83 / 49,00 (43,00–54,00)	51,49 $\pm$ 9,30 / 54,00 (46,00–58,00)	59,25 $\pm$ 9,61 / 60,00 (56,00–65,00)	0,000	0,000	0,000
Індекс PDSI	2,37 $\pm$ 0,20 / 2,40 (2,20–2,50)	2,50 $\pm$ 0,23 / 2,60 (2,30–2,70)	2,78 $\pm$ 0,22 / 2,80 (2,60–2,90)	0,000	0,000	0,000

статистично не значуще). При цьому збільшення показників у найстаршій віковій групі (45 років і старші), порівняно з групою 30–44 роки, більш суттєве, ніж збільшення показника у групі 30–44 роки порівняно з наймолодшою віковою групою (до 30 років).

Одержані у нашому дослідженні дані в цілому підтверджують виявлену в дослідженнях останніх років тенденцію до клінічного патоморфозу депресивних розладів зі збільшенням поліморфності клінічної симптоматики, зростанням у клінічній картині депресій тривожних і соматовегетативних проявів, а також патохарактерологічних змін.

При цьому виявлені гендерні відмінності можуть бути пояснені впливом різних психологічних статево-рольових моделей поведінки, а також більшою тропністю жінок до тривожних, астеничних та соматизованих проявів депресій. Більш високі рівні депресії у чоловіків можуть бути пояснені, на наш погляд, загальною тенденцією до більш пізнього звернення чоловіків за психіатричною допомогою, зумовленою впливом чоловічого статево-рольового патерну, і в цілому більш тяжкими проявами депресії у чоловіків при зверненні до психіатра. У жінок рівень тривожності (як при невротичних, так і при психотичних розладах) зазвичай є вищим, ніж у чо-

ловіків, що також може бути пояснено гендерними відмінностями у психологічних і психопатологічних моделях реагування. Соматизація тісно асоційована з проявами тривоги; у хворих на депресію вона, на наш погляд, має переважно вторинний відносно тривоги характер, тож закономірно, більш виражені її рівні виявленні у жінок. Аналогічно, тісно пов'язані з тривожністю обсесивно-компульсивна симптоматика, міжособистісна сензитивність і фобічна тривожність. Натомість, у чоловіків виявлений більш високий рівень ворожості й паранояльної симптоматики, тісно пов'язаної з проявами депресії.

## ВИСНОВКИ

Хворим із депресивними розладами притаманний широкий спектр психопатологічної симптоматики. Окрім власне депресивних проявів, для клініко-психопатологічної феноменології сучасних депресивних розладів характерні підвищені рівні тривожності, вираження якої є зіставною з вираженням депресії, а також помірно виражені прояви міжособистісної сензитивності, обсесивно-компульсивної симптоматики та соматизації. Ці особливості можуть розглядати в якості ознак сучасного патоморфозу депресивних розладів. Ви-

раження психопатологічної симптоматики при депресіях збільшується з віком пацієнта. У чоловіків більш вираженими є прояви депресії, ворожості та паранояльної симптоматики, а у жінок – тривожності, обсесивно-компульсивної симптоматики,

соматизації, міжособистісної сензитивності та фобічної тривожності. Виявлені закономірності повинні враховуватися при розробці діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для хворих із депресивними розладами.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The burden of depressive disorders in South Asia, 1990–2016: findings from the global burden of disease study / F. B. Ogbo, S. Mathsyaraja, R. K. Koti [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2018. – Vol. 18. – P. 333. – Access mode : <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1918-1>.
2. Management of treatment-resistant depression in primary care: a mixed-methods study / N. Wiles, A. Taylor, N. Turner [et al.] // *British Journal of General Practice*. – 2018. – Vol. 68 (675). – P. e673–e681. Access mode : <https://doi.org/10.3399/bjgp18X699053>.
3. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review / C. Kraus, B. Kadriu, R. Lanzenberger, C. A. Zarate, S. Kasper // *Translational Psychiatry*. – 2019. – 9. – P. 127. – Access mode : <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>.
4. Pshuk N. G. Introducing system of psychotherapeutic intervention for family caregivers of patients with endogenous mental disorders / N. G. Pshuk, L. V. Stukan, A. O. Kaminska // *Wiadomosci Lekarskie*. – 2018. – Vol. 71 (5). – P. 980–985. – Access mode : <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30176626>.
5. Recognition and treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder / H. Zuckerman, Z. Pan, C. Park [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2018. – Vol. 9. – P. 655. – Access mode : <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00655>.

6. McLachlan G. Treatment resistant depression: what are the options? / G. McLachlan // *BMJ*. – 2018. – Vol. 363. – P. k5354. – Access mode : <https://doi.org/10.1136/bmj.k5354>
7. Belov O. O. Some trends of clinical and symptomatic pathomorphosis of depressive disorders taking into account the age factor / O. O. Belov, N. G. Pshuk // *Wiadomości Lekarskie*. – 2019. – Vol. 9(II). – P. 1786–1790. PMID: 31622267.
8. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions / K.S. Al-Harbi // *Patient Preference and Adherence*. – 2012. – Vol. 6. – P. 369–388. – Access mode : <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>.
9. Markova M. Contents and efficiency measures of psychoeducation in rehabilitation system of patients with bipolar affective disorder. *Journal of Education / M. Markova, O. Rezunenko, H. Kozhyna // Health end Sport formerly Journal of Health Sciences*. – 2017. – Vol. 7. – P. 711–715. – Access mode : <https://doi.org/10.5281/zenodo.830020>.
10. Derogatis L. R. Brief Symptom Inventory, and matching clinical rating scales. In M.E. Maruish (Ed.), *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment / L. R. Derogatis, L. Lazarus // Lawrence Erlbaum Associates, Inc. 1994. – P. 217–248.*

#### REFERENCES

1. Ogbo FA, Mathsyaraja S, Koti RK, Perz J, Page A. The burden of depressive disorders in South Asia, 1990–2016: findings from the global burden of disease study. *BMC Psychiatry*. 2018;18: 333. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1918-1>.
2. Wiles N, Taylor A, Turner N. Management of treatment-resistant depression in primary care: a mixed-methods study. *British Journal of General Practice*. 2018;68(675): e673–81. Available from: <https://doi.org/10.3399/bjgp18X699053>
3. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational Psychiatry*. 2019;9: 127. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>
4. Pshuk NG, Stukan LV, Kaminska AO. Introducing system of psychotherapeutic intervention for family caregivers of patients with endogenous mental disorders. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018;71(5): 980-5. Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30176626>.
5. Zuckerman H, Pan Z, Park C. Recognition and treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9: 655. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00655>.

6. McLachlan G. Treatment resistant depression: what are the options? *BMJ*. 2018;363: k5354. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.k5354>
7. Belov OO, Pshuk NG. Some trends of clinical and symptomatic pathomorphosis of depressive disorders taking into account the age factor. *Wiadomości Lekarskie*. 2019;9(II): 1786-90. PMID: 31622267.
8. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence*. 2012 6: 369-88. Available from: <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>.
9. Markova M, Rezunenko O, Kozhyna H. Contents and efficiency measures of psychoeducation in rehabilitation system of patients with bipolar affective disorder. *Journal of Education, Health end Sport formerly Journal of Health Sciences*. 2017;7: 711-5. Available from: <https://doi.org/10.5281/zenodo.830020>.
10. Derogatis LR, Lazarus L. Brief Symptom Inventory, and matching clinical rating scales. In M.E. Maruish (Ed.), *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment*. Lawrence Erlbaum Associates, Inc. 1994.

Отримано 11.10.20

УДК 612.119:[547.458+547.466.64]-092.9  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11800

П. І. Бучко, М. І. Марущак

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

## ВЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ КАРАГІНАНУ ТА НАТРІЮ ГЛУТАМАТУ НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОПОЕЗУ

**Вливі комбінованої дії карагану та натрію глутамату на показники гемопоезу**

П. І. Бучко, М. І. Марущак

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

**Резюме.** Незважаючи на велику кількість наукових доказів щодо підтримки безпеки застосування натрію глутамату і карагану, деякі дослідники стверджують про упередженість даних про безпеку їх застосування, що створює передумови для глибшого вивчення їх комбінованого впливу в умовах експерименту.

**Мета дослідження** – проаналізувати показники гемопоезу в тварин за умови експериментального застосування розчину карагану, натрію глутамату та їх комбінованого впливу.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено на 48 білих нелінійних самцях-щурах, яких поділили на 4 групи: перша – контрольна (інтактні тварини), друга – тварини, яким внутрішньошлунково вводили караган у дозі 40 мг/кг протягом 1 місяця; третя група – щури, яким внутрішньошлунково вводили натрію глутамат у дозі 50 мг/кг протягом 1 місяця; четверта група – тварини, яким внутрішньошлунково вводили караган і натрію глутамат у вищевказаних дозах. Підрахунок кількості еритроцитів здійснювали за допомогою мікроскопа в лічильних камерах із сіткою Горяєва, визначення гемоглобіну крові – геміглобінцианідним методом. Для підрахунку ретикулоцитів в 0,3 мл крові додавали 100 мкл 1% барвника діамантового крезилового блакитного, підрахунок проводили за допомогою мікроскопа. Концентрацію еритропоєтину (ЕПО) визначали імуноферментним методом.

**Результати.** При дослідженні показників червоної крові та концентрації ЕПО у тварин першої і другої дослідних груп патологічних змін не відмічалось. Встановлено, що рівень гемоглобіну крові усіх дослідних груп вірогідно різнився при проведенні аналізу рангових варіацій Крускала – Уолісса. При цьому в тварин, яким застосовували комбіноване введення карагану і натрію глутамату, були вірогідно нижчі показники кількості еритроцитів та гемоглобіну щодо першої і другої дослідних груп, так і контрольної. Концентрація ЕПО в третій дослідній групі перевищувала значення даного показника як в контрольній (на 32,05 %), так і в першій (на 34,64 %) та другій (на 32,61 %) дослідних групах.

**Висновки.** Комбіноване застосування розчину к-карагану та натрію глутамату має негативний

**Influence of the carrageenan and sodium glutamate combined action on hemopoiesis indicies**

P. I. Buchko, M. I. Marushchak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

**Summary.** Despite the large number of scientific indicators to support the safety of glutamate sodium and carrageenan, some researchers provide preliminary information on the safety of their use, which creates the preconditions for an in-depth study of their combined effects in the experimental environment.

**The aim of the study** – to analyze the indicies of hematopoiesis in animals in case of experimental usage of carrageenan solution, monosodium glutamate and their combined effect.

**Materials and Methods.** The study was performed on 48 white nonlinear male rats, which were divided into 4 groups: 1 – control (intact animals), 2 – animals that were intragastrically administered carrageenan at a dose of 40 mg/kg during 1 month, 3 – animals that were intragastrically administered monosodium glutamate at a dose of 50 mg/kg during 1 month, 4 – animals that were intragastrically administered combination of carrageenan and monosodium glutamate in the same doses. The erythrocytes level is carried out with the help of a microscope in counting chambers with a Goryaev grid, determination of blood hemoglobin by hemiglobincyanide method. To count reticulocytes in 0.3 ml of blood, 100  $\mu$ l of 1 % diamond cresyl blue dye was added, the count was performed using a microscope. The concentration of erythropoietin (EPO) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** In the study of red blood cell counts and EPO concentrations in animals of groups 1 and 2, no pathological changes was occurred. It was found that the level of hemoglobin in the blood of all studied groups was significantly different when analyzing the rank variations of Kruskal-Wallis. Prior to that, in animals, using the combined administration of carrageenan and monosodium glutamate, the number of erythrocytes and hemoglobin was significantly lower than both experimental groups 1 and 2, and the control one. The concentration of EPO in experimental group 3 exceeded the value of this indicator both in the control (32.05 %) and in experimental group 1 (34.64 %) and 2 (32.61 %).

**Conclusions.** The combined usage of k-carrageenan and monosodium glutamate solutions has a negative effect

©П. І. Бучко, М. І. Марущак, 2020

вплив на гемопоез, що проявляється статистично значимим зниженням показників еритроцитів і гемоглобіну та підвищенням концентрації еритропоєтину.

**Ключові слова:** к-карагінан; натрій глютамат; комбінація; еритроцити; гемоглобін; ретикулоцити; еритропоєтин.

### ВСТУП

Харчові добавки широко використовуються в харчовій промисловості для збереження якості їжі, досягнення однорідності, підвищення смаку або поліпшення текстури харчового продукту [1]. Друге місце щодо споживання добавок після харчової індустрії займає косметична промисловість для виготовлення лосьйонів, кремів, шампунів [2]. Також харчові добавки використовують у текстильній промисловості, в біотехнологічному виробництві для іммобілізації клітин і як замітник бактеріологічного агару [3]. З розширенням виробництва харчових добавок постійно зменшується асортимент харчових й промислових продуктів, одержаних без їх використання [4].

Однією з найпоширеніших харчових добавок, що використовується у всьому світі, є підсилювач смаку, який називається натрію глютаматом (MSG), що є натрієвою сіллю природної L-форми глютамінової кислоти [5]. Споживання високих концентрацій MSG, за даними різних авторів, спричиняє розвиток неврологічних захворювань [6], нейроендокринних аномалій [7, 8], є деякі повідомлення про токсичну дію MSG на печінку та нирки [9]. Рецептори глютамату наявні в печінці, легенях, нирках, селезінці та яєчках, тому найбільш несприятливий або токсичний вплив MSG, ймовірно, буде на ці тканини [10, 11].

Серед харчових добавок добре відомі також полісахариди, що мають високу молекулярну масу, добре розчиняються у воді й використовуються для поліпшення текстури кінцевої продукції [12, 13]. Відомо, що карагінани є потужними індукторами запалення, а ступінь токсичності залежить від молекулярної маси біополімера і кількості залишків сірчаної кислоти [14, 15].

Незважаючи на велику кількість наукових доказів щодо підтримки безпеки застосування натрію глютамату і карагінану, деякі дослідники стверджують про упередженість даних щодо безпеки їх застосування, і створює передумови для глибшого вивчення їх комбінованого впливу в умовах експерименту.

**Метою дослідження** було проаналізувати показники гемопоєзу в тварин за умови експериментального застосування розчину карагінану, натрію глютамату та їх комбінованого впливу.

on hematopoiesis, which is manifested by a statistically significant decrease in erythrocytes and hemoglobin levels and an increase in the concentration of erythropoietin.

**Key words:** k-carrageenan; monosodium glutamate; combination; erythrocytes; hemoglobin; reticulocytes; erythropoietin.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено на 48 білих нелінійних самцях-щурів, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Під час роботи дотримувалися принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин. Дослідних щурів поділили на 4 групи: перша – контрольна (інтактні тварини), друга – тварини, яким внутрішньошлунково вводили карагінан у дозі 40 мг/кг, розчинений в 0,5 мл дистильованої води кімнатної температури, протягом 1 місяця [16, 17]; третя група – щури, яким внутрішньошлунково вводили натрію глютамат в дозі 50 мг/кг, розчинений в 0,5 мл дистильованої води кімнатної температури, протягом 1 місяця [18]; четверта група – тварини, яким внутрішньошлунково вводили карагінан і натрію глютамат у вищевказаних дозах.

Підрахунок кількості еритроцитів здійснювали за допомогою мікроскопа в лічильних камерах із сіткою Горяєва, визначення гемоглобіну крові – геміглобінцианідним методом. Для підрахунку ретикулоцитів в 0,3 мл крові додавали 100 мкл 1% барвника діамантового крезилового блакитного, пошук і підрахунок проводили в 1000 еритроцитів за допомогою мікроскопа. Концентрацію еритропоєтину (ЕПО) визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Rat Erythropoietin ELISA (RAB1897-1KT)» (Sigma Aldrich).

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft, США) і STATISTICA 6.0 (Statsoft, США). У випадку непараметричного розподілу кількісні характеристики ознак представляли у вигляді медіани та кватилів (першого і третього) – Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ).

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні показників червоної крові та концентрації ЕПО у тварин першої і другої дослідних груп патологічних змін не відмічалось. Встановлено, що рівень гемоглобіну крові усіх дослідних груп вірогідно різнився при проведенні аналізу рангових варіацій Крускала – Уолісса (табл.). При цьому в щурів, яким застосовували комбіноване введення карагінану і натрію глютамату, були вірогідно нижчі показники кількості еритроцитів та

гемоглобіну щодо першої і другої дослідних груп, так і контрольної. Концентрація ЕПО в третій дослідній групі перевищувала значення даного показника як в контрольній (на 32,05 %), так і в першій (на 34,64 %) та другій (на 32,61 %) дослідних групах (табл.).

Отримані результати А. N. А. AL-Sharkawy et al. [5] продемонстрували зниження еритроцитів та рівня гемоглобіну в крові щурів за умови застосування натрію глутамату. Результати іншого дослідження показали, що споживання MSG та рівень гемоглобіну позитивно пов'язані між собою через життєво важливу роль лептину в кровотворенні людини. Sharma et al. вказують на те, що  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогеназа, рецептори глутамату та антиспортери цистеїн-глутамату відіграють потенційну роль у регуляції окиснювального стресу при токсичності, яку зумовив MSG [19]. Результати Ashaolu et al. [20] та Ibrahim et al. [21] вказують на опосередкований негативний вплив MSG на гемопоетичні стовбурові клітини в кістковому мозку. З

іншого боку, MSG може зумовлювати окисднативний стрес, який зумовлює утворення мікроядерних поліхроматичних еритроцитів [22]. Дослідження карагінану також показали активацію пероксидного окиснення ліпідів як у стінці тонкої кишки, так і в тканинах печінки та міокарда, що веде до тканинної гіпоксії [12]. Комбінована дія досліджуваних харчових добавок може сумувати токсичний ефект кожної добавки, що проявляється зниженням рівня еритроцитів і гемоглобіну та підвищенням концентрації ЕПО. Процес еритропоезу регулюється еритропоетином за принципом негативного зворотного зв'язку. Гіпоксія викликає посилення продукції еритропоетину нирками. Він циркулює в плазмі й зв'язується в кістковому мозку з клітинами – попередниками еритроцитів. У результаті підвищується їх життєздатність, блокується процес апоптозу, стимулюється проліферація і диференціація, що й призводить до збільшення кількості еритроцитів. Це викликає, у свою чергу, посилення оксигенації крові та зниження виділення еритропоетину.

**Таблиця.** Показники еритропоезу при комбінованій дії харчових добавок

Показник	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобін, г/л	Ретикулоцити (абс. значення), $\times 10^{12}/л$	Еритропоетин, пг/мл
Контрольна	6,86 (6,75;7,10)	149,00 (147,50;152,70)	0,007 (0,06; 0,07)	23,40 (22,75; 23,90)
Перша група (карагінан)	6,94 (6,78;7,13)	149,50 (148,00;152,00)	0,007 (0,06; 0,07)	22,95 (22,45; 23,98)
Друга група (натрію глутамат)	6,85 (6,75;7,03)	149,00 (146,00;152,00)	0,007 (0,06; 0,07)	23,30 (22,80; 23,60)
Третя група (карагінан+натрію глутамат)	5,85* (5,75;6,15)	140,00* (138,75;142,00)	0,007 (0,06; 0,07)	30,90* (29,25; 32,35)
Критерій Краскела –Уолліса, р	H=4,47; p>0,05	H=21,10; p<0,001*	H=0,16; p>0,05	H=2,44; p>0,05

Примітки: 1) \* – статистично значущі результати;

2) ^ – вірогідність відмінностей між третьою та іншими групами.

**Висновки.** Комбіноване застосування розчину к-карагінану та натрію глутамату має негативний вплив на гемопоез, що проявляється статистично

значимим зниженням показників еритроцитів і гемоглобіну та підвищенням концентрації еритропоетину.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mahindru S. N. Food additives: Characteristics, detection and estimation. McGraw-Hill, New Delhi; 2004.

2. Carrageenans-sulfated polysaccharides from red seaweeds as matrices for the inclusion of echinochrome / I. M. Yermak, N. P. Mischchenko, V. N. Davydova [et al.] // Mar. Drugs. – 2017. – No.15 (11). – P. 337

3. Structural characteristics of carrageenan gels: Temperature and concentrations dependence / Y. Yuguchi, T. T. T. Thuy, H. Urakawa [et al.] // Food Hydrocolloids. – 2002. – No. 16 (6). – P. 515–522.

4. List of substances scheduled for evaluation and request for data. 85th JECFA. – 2017.

5. Pathological study on the effect of some food additives in male albino rats / A. N. A. AL-Sharkawy, M. S. Gab-Allah, A. B. I. El-Mashad [et al.] // Benha Veterinary Medical Journal. – 2017. – No. 33 (2). – P. 75–87.

6. Simple and inexpensive flow L-glutamate determination using pumpkin tissue / N. J. Arruda, J. L. Filho, M. C. Montenegro [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2003. – No. 51 (24). – P. 6945–6948.

7. Orexin a stimulates hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function, but not food intake, in the absence of full hypothalamic NPY-ergic activity / G. Moreno, M. Perello, R. C. Gaillardand [et al.] // Endocrine. – 2005. – No. 26. – P. 99–106.

8. Аналіз потенціалу системи глутатіону в щурів з аліментарним ожирінням / М. І. Марущак, О. П. Мялюк, У. П. Гевко [та ін.] // Медична та клінічна хімія. – 2017. – № 19 (2). – С. 60–65.

9. A comparative study on the effects of excessive consumption of ginger, clove, red pepper and black pepper on the histology of the kidney / A. O. Nwaopara, M. A. C. Odiike, U. Inegbenebor [et al.] // Pak. J. Nutr. – 2008. – No. 7. – P. 287–291.

10. Soliman A. M. Extract of coelatura aegyptiaca, a freshwater clam, ameliorates hepatic oxidative stress induced by monosodium glutamate in rats / A. M. Soliman // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2011. – No. 5 (3). – P. 398–408.

11. The toxic impact of monosodium glutamate in rats / I. Krynytska, M. Marushchak, L. Naumova [et al.] // Jordan Medical Journal. – 2019. – No. 53 (2). – P. 91–101.

12. Kopanytsia O. M. Metabolic processes in the small intestine wall, heart and liver in experimental intake of carrageenan / O. M. Kopanytsia, M. I. Marushchak, A. A. Shcherbaty // Medical and Clinical Chemistry. – 2017. – No. 3. – P. 108–113.

13. The indices of endogenous intoxication in rats with carrageenan solution consumption / I. Krynytska, M. Marushchak, O. Svan [et al.] // Georgian Medical News. – 2018. – No. 279. – P. 196–200.

14. Tobacman J. K. The common food additive carrageenan and the alpha-gal epitope. J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – No. 136 (6). – P. 1708–1709.

15. Johari N. S. C. Efficacy study of carrageenan as an alternative infused material (filler) in poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) Porous 3D Scaffold / N. S. C. Johari, S. Aizad, S. I. Zubairi // International Journal of Polymer Science. – 2017.

#### REFERENCES

1. Mahindru SN. Food additives: Characteristics, detection and estimation, McGraw-Hill, New Delhi. 2004.

2. Yermak IM, Mischchenko NP, Davydova VN, Glazunov VP, Tarbeeva DV, Kravchenko AO, Pimenova EA, et al. Carrageenans-sulfated polysaccharides from red seaweeds as matrices for the inclusion of echinochrome. Mar Drugs. 2017;15(11): 337.

3. Yuguchi Y, Thuy TTT, Urakawa H, Kajiwara K. Structural characteristics of carrageenan gels: Temperature and concentrations dependence. Food Hydrocolloids. 2002;16(6): 515–22.

4. List of substances scheduled for evaluation and request for data. 85th JECFA. 2017.

5. AL-Sharkawy ANA, Gab-Allah MS, El-Mashad ABI, Khater DF. Pathological study on the effect of some food additives in male albino rats. Benha Veterinary Medical Journal. 2017;33(2): 75–87.

6. Arruda NJ, Filho JL, Montenegro MC, Araujo AN, Silva VL. Simple and inexpensive flow L-glutamate determination using pumpkin tissue. J Agricul and Food Chemistry. 2003;51: 6945–8.

7. Moreno G, Perello M, Gaillardand RC, Spine E. Orexin astimulates hypothalamic-pituitv-adrenal (HPA) axis function, but not food intake in the absence of full hypothalamic NPY-ergic activity. Endocrine. 2005;26: 99–106.

8. Marushchak MI, Myalyuk OP, Gevko UP, Gabor GG,

16. Пат. 97322 Україна, МПК G09В 23/28. Спосіб моделювання хронічного гастроентероколіту / Іваненко Т. О., Коробчанський В. О., Губіна-Вакулик Г. І., Горбач Т. В., Колоусова Н. Г.; № а201014510; заявл. 06.12.2010; опубл. 25.01.2012, Бюл. № 2.

17. Moyana T. N. Carrageenan-induced intestinal injury in the rat – a model for inflammatory bowel disease / T. N. Moyana, J. M. Lalonde // Ann. Clin. Lab. Sci. – 1990. – No. 20 (6). – P. 420–426.

18. Влияние глипролинов на структурно-функциональное состояние слизистой оболочки желудка и массу тела крыс в условиях длительного введения глутамата натрия / Т. М. Фалалеева, Г. Е. Самонина, Т. В. Береговая [и др.] // Фізика живого. – 2010. – № 18 (1). – С. 154–159.

19. Monosodium glutamate intake increases hemoglobin level over 5 years among Chinese adults / Z. Shi, B. Yuan, A. W. Taylor [et al.] // Amino Acids. – 2012. – No. 43. – P. 1389–1397.

20. Effect of monosodium glutamate on hematological parameters in Wistar rats / J. O. Ashaolu, V. O. Ukwenya, A. B. Okonoboh [et al.] // International Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2011. – No. 3 (6). – P. 219–222.

21. Ibrahim O. M. S. Some hematological and histological impact of sub-acute exposure to mono sodium glutamate in mice / O. M. S. Ibrahim, N. N. Abdulhamza, H. K. Abbass // Proceeding of the Eleventh Veterinary Scientific Conference. – 2012. – P. 127–131.

22. Farmobi E. O. Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: Modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin / E. O. Farmobi, O. O. Onyema // Hum. Exp. Toxicol. – 2006. – No. 25. – P. 251–259.

Yaroshenko TYa, Antonyshyn IV. [Analysis of the potential of the glutathione system in rats with alimentary obesity]. Medychna ta klinichna khimiia. 2017;19(2): 60–5. Ukrainian.

9. Nwaopara AO, Odiike MAC, Inegbenebor U, Nwaopara SO, Ewere GI. A comparative study on the effects of excessive consumption of ginger, clove, red pepper and black pepper on the histology of the Kidney. Pak J Nutr. 2008;7: 287–91.

10. Soliman AM. Extract of coelatura aegyptiaca, a freshwater clam, ameliorates hepatic oxidative stress induced by monosodium glutamate in rats. African J of Pharmacy and Pharmacology. 2010;5(3): 398–408.

11. Krynytska I, Marushchak M, Naumova L, Mazur L. The toxic impact of monosodium glutamate in rats. Jordan Medical Journal. 2019;53(2): 91–101.

12. Kopanytsia OM, Marushchak MI, Shcherbaty AA. Metabolic processes in the small intestine wall, heart and liver in experimental intake of carrageenan. Medical and Clinical Chemistry. 2017;3: 108–113.

13. Krynytska I, Marushchak M, Svan O, Akimova V, Mazur L, Habor H. The indices of endogenous intoxication in rats with carrageenan solution consumption. Georgian Medical News. 2018;279: 196–200.

14. Tobacman JK. The common food additive carrageenan and the alpha-gal epitope. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6): 1708–9.

15. Johari NSC, Aizad S, Zubairi SI. Efficacy study of carrageenan as an alternative infused material (filler) in poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) Porous 3D Scaffold. *International Journal of Polymer Science*; 2017.
16. Ivanenko TO, Korobchansky VO, Gubina-Vakulyk GI, Gorbach TV, Kolousova NG. Method of modeling chronic gastroenterocolitis: US Pat. 97322. Ukraine. 2012.
17. Moyana TN, Lalonde JM. Carrageenan-induced intestinal injury in the rat – a model for inflammatory bowel disease. *Ann Clin Lab Sci*. 1990;20(6): 420-6.
18. Falaleeva TM, Samonina GE, Beregovaya TV, Dzyubenko NV, Andreeva LA. [The effect of glyprolines on the structural and functional state of the gastric mucosa and body weight of rats under conditions of prolonged administration of sodium glutamate]. *Fizika zhivogo*. 2010;18(1): 154-9. Russian.
19. Shi Z, Yuan B, Taylor AW, Dal Grande E, Wittert GA. Monosodium glutamate intake increases hemoglobin level over 5 years among Chinese adults. *Amino Acids*. 2012;43: 1389-97.
20. Ashaolu JO, Ukwenya VO, Okonoboh AB, Ghazal OK, Jimoh AAG. Effect of monosodium glutamate on hematological parameters in Wistar rats. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2011;3(6): 219-222.
21. Ibrahim OMS, Abdulhamza NN, Abbass HK. 2012. Some hematological and histological impact of sub-acute exposure to mono sodium glutamate in mice. *Proceeding of the Eleventh Veterinary Scientific Conference*. 2012; 127-131.
22. Farmobi EO, Onyema OO. Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: Modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin. *Hum Exp Toxicol*. 2006;25: 251-9.

Отримано 02.10.20

УДК 611.08+611.428+611.43:591.476+599.323:615.212.7  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11374

О. О. Валько, Т. В. Гарапко, А. С. Головацький, М. Ю. Кочмарь

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУБМІКРОСКОПІЧНИХ ЗМІН ПАРЕНХІМИ ТИМУСУ ТА КЛУБОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ОПІОЇДНОМУ ВПЛИВІ

Порівняльна характеристика субмікроскопічних змін паренхіми тимусу та клубових лімфатичних вузлів при довготривалому опіоїдному впливі

О. О. Валько, Т. В. Гарапко, А. С. Головацький, М. Ю. Кочмарь

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

**Резюме.** Важливою медико-соціальною проблемою, яка впливає на якість, тривалість, стан і здоров'я людини, є наркоманія. Проте наркотичні речовини вживають не лише наркозалежні, ці препарати широко застосовуються в медичній практиці, тому дослідження їх впливу на організм людини має велике значення.

**Мета дослідження** – вивчити та порівняти субмікроскопічні зміни лімфоцитів у тимусі та клубових лімфатичних вузлах при довготривалій дії на організм щура налбуфін.

**Матеріали і методи.** Модель фізичної опіоїдної залежності створювали на 52 безпородних білих щурах-самцях згідно з патентом № 76564 U «Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів». Тварин поділили на 8 груп, в кожній по 5 тварин, яким щоденно внутрішньом'язово вводили налбуфін за схемою: перша група – 5 інтактних щурів, друга–сьома групи, в яких щурам вводили препарат (1-й тиждень – 8 мг/кг, 2 тиждень – 15 мг/кг, 3 тиждень – 20 мг/кг, 4 тиждень – 25 мг/кг, 5 тиждень – 30 мг/кг, 6 тиждень – 35 мг/кг), восьма група – відміна препарату. Контроль – 12 щурів. Клубові лімфатичні вузли та тимус забирали щотижня шляхом знеболювання щурів внутрішньочеревним наркозом тіопенталом натрію – 25 мг/кг. Зрізи виготовляли на ультрамікромомі УМТП-6М за допомогою алмазного ножа (ДІАТОМ) та проводили подвійне контрастування за Рейнольдсом та уранілацетатом. Досліджували зрізи на електронному трансмісійному мікроскопі TEM-100 та фотодокументували їх за допомогою цифрової камери SONY-H9.

**Результати.** Шеститижневе введення препарату призводить до тяжких деструктивно-дегенеративних змін паренхіми як тимусу, так і клубових лімфатичних вузлів. Більшість лімфоцитів у паренхімі обох органів мають пікнотично змінені ядра, контури ядерної оболонки нечіткі, місцями вона ушкоджена, в ядрі переважає конденсований хроматин; подекуди глибока інвагінація ядерної оболонки призводить до фрагментації ядра та

©О. О. Валько та ін., 2020

Comparative characteristics of submicroscopic changes of thymus parenchyma and iliac lymph nodes in long-term opioid effects

O. O. Valko, T. V. Harapko, A. S. Holovatskyi, M. Yu. Kochmar

Uzhhorod National University

e-mail: anatomolesya@ukr.net

**Summary.** Drug addiction is an important medical and social problem that affects the quality, duration, condition and health of a person. However, drugs are used not only by drug addicts, these drugs are widely used in medical practice, so the study of their effects on the human body is of great importance.

**The aim of the study** – to learn and compare submicroscopic changes of lymphocytes in the thymus and iliac lymph nodes with long-term effects on the body of rats nalbuphine.

**Materials and Methods.** A model of physical opioid dependence was created on 52 outbred white male rats according to patent No. 76564 U "Method for modeling physical opioid dependence in rats". Animals were divided into 8 groups, each with 5 animals, which were daily injected intravenously with nalbuphine according to the scheme: group 1 – 5 intact rats, groups 2–7, in which rats were administered the drug (1st week – 8 mg/kg, 2nd week – 15 mg/kg, 3rd week – 20 mg/kg, 4th week – 25 mg/kg, 5th week – 30 mg/kg, 6th week – 35 mg/kg), group 8 – drug withdrawal, control – 12 rats. Iliac lymph nodes and thymus were removed weekly by anesthesia of rats by intraperitoneal anesthesia with sodium thiopental – 25 mg/kg. Sections were made on a UMTP-6M ultramicrotome using a diamond knife (DIATOM) and double-contrast with Reynolds and uranyl acetate was performed. Sections were examined on a TEM-100 electron transmission microscope and photo-documented using a SONY-H9 digital camera.

**Results.** Six-week administration of the drug leads to severe destructive-degenerative changes in the parenchyma of both the thymus and iliac lymph nodes. Most lymphocytes in the parenchyma of both organs have pyknotically altered nuclei, the contours of the nuclear envelope are blurred, in places it is damaged, the nucleus is dominated by condensed chromatin; in some places deep intussusception of the nuclear envelope leads to fragmentation of the nucleus and the formation of osmophilic fragments. Often

утворення осміофільних фрагментів. Часто трапляються у клітині в стані апоптозу. Міжклітинні простори в обох органах розширені, відмічається навколосудинний набряк. Відміна препарату «Налбуфін» не призводить до відновлення клітин у досліджуваних органах.

**Висновки.** Шеститижневе введення препарату викликає глибокі деструктивно-дегенеративні зміни в лімфоцитах тимусу та клубових лімфатичних вузлах, що свідчить про декомпенсаторні процеси у досліджуваних органах.

**Ключові слова:** тимус; лімфатичний вузол; лімфоцит; налбуфін; вплив; щур.

## ВСТУП

Стан імунітету людини залежить від багатьох факторів: це і генетичний фактор, умови в яких росте і розвивається людина, їжа, загартовування, а ще екологічний фактор, дія фізичних та хімічних чинників на організм та багато іншого. Проте про які б фактори не йшла мова, від них залежить імунітет, а від нього якість та тривалість життя, відсутність хвороб і т. д. Тому дослідженням органів імунної (лімфоїдної) системи завжди приділяють велику увагу [1, 2]. У даній роботі ми хочемо звернути увагу на такий негативний фактор як наркотичні препарати, що призводять до звикання, наркозалежності та тяжких патологічних процесів в організмі людини. Наркотичний анальгетик «Налбуфін» («Нубаїн») – напівсинтетичний опіоїд, похідний фенантрени, є частковим агоністом к-рецепторів та антагоністом μ-рецепторів [3]. Налбуфін широко використовується в медичній практиці для зменшення болю, є легко доступним, бо не потребує спеціального обліку, тому часто використовується і наркозалежними [4, 5]. Вже вивчено вплив даного препарату на ряд органів: шкіру [6], око [7], нирки [8], ободову кишку [9] тощо. Ми також дослідили його вплив на клубові лімфатичні вузли [10, 11], вивчили вплив на первинний лімфоїдний орган – тимус [12]. Проте беручи до уваги, що тимус – первинний лімфоїдний орган, ми провели порівняння патологічних процесів, які виникають у вторинному лімфоїдному органі й у тимусі, для встановлення можливого патологічного процесу в двох споріднених за функцією та походженням органів. Це дасть можливість керувати дозу препарату та тривалість її введення пацієнтам, які змушені тривалий час приймати наркотичні анальгетики, та запобігти ускладненням, які вони викликають як в первинному, так і у вторинному лімфоїдних органах.

**Метою дослідження** було вивчити та порівняти субмікроскопічні зміни лімфоцитів у тимусі та клубових лімфатичних вузлах при довготривалій дії на організм щура налбуфіну.

occur in cells in a state of apoptosis. Intercellular spaces in both organs are expanded, perivascular hypostasis is noted. Withdrawal of nalbuphine does not lead to cell regeneration in the studied organs.

**Conclusions.** Six-week administration of the drug causes profound destructive-degenerative changes in thymic lymphocytes and iliac lymph nodes, indicating the decompensatory processes in the studied organs.

**Key words:** thymus; lymph node; lymphocyte; nalbuphine; effect; rat.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальне дослідження виконано на 52 безпородних білих щурах-самцях репродуктивного віку – 1,5-місячних, з початковою масою 140–150 г. Для проведення експерименту, всіх тварин поділено на 8 груп, для формування моделі фізичної опіоїдної залежності згідно з патентом № 76 564 У «Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів» [13]. Для цього налбуфін тваринам вводили щоденно в праву сідничну ділянку внутрішньом'язово упродовж 6 тижнів за наступною схемою: перша група – 5 інтактних щурів; друга група – 5 особин, яким вводили налбуфін щоденно протягом 1 тижня у дозі 8 мг/кг; третя група – 5 щурів, яким налбуфін вводили впродовж 2 тижнів, збільшивши дозу до 15 мг/кг протягом другого тижня; четверта група – 5 тварин, яким налбуфін вводили впродовж 3 тижнів, збільшивши дозу налбуфіну до 20 мг/кг протягом третього тижня; п'ята група – 5 особин, яким вводили налбуфін 4 тижні, збільшивши дозу до 25 мг/кг протягом четвертого тижня; шоста група – 5 тварин, яким вводили налбуфін протягом 5 тижнів, збільшивши дозу до 30 мг/кг протягом п'ятого тижня; сьома група – 5 щурів, яким вводили налбуфін протягом 6 тижнів, підвищивши дозу до 35 мг/кг протягом шостого тижня; восьма група – 5 особин, яким упродовж сьомого тижня не вводили опіоїд. Дозу налбуфіну обрано згідно з патентом № 76 564 У «Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів».

Експеримент над тваринами проводили згідно з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директивами Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Законом України № 3447-І «Про захист тварин від жорсткого поводження», Загальними етичними принципами експериментів на тваринах, ухвалених І Національним конгресом України з біоетики (2001).

Тимус та клубові лімфатичні вузли забирали під час знеболювання дослідних тварин внутрішньочеревним наркозом тіопенталом натрію (з розрахун-

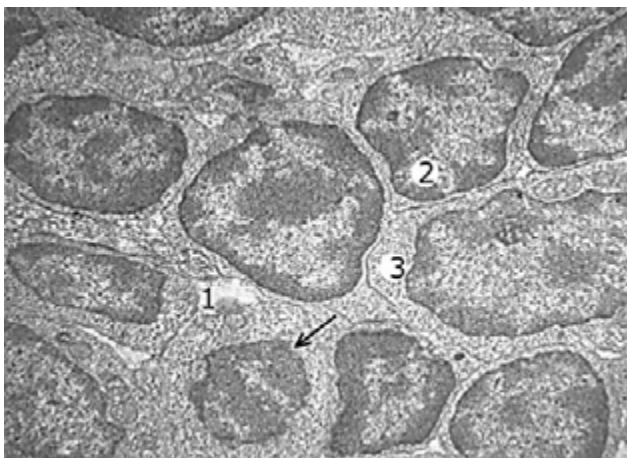
ку 25 мг/кг). Шматочки органів об'ємом 1–1,5 мм<sup>3</sup> фіксували 1,5 % розчином чотириоксиду осмію в 0,2 М розчині какодилату натрію при рН 7,2 протягом 2–2,5 год на холоді. Після цього зразки органа зневоднювали в зростаючих концентраціях етилового спирту (50°, 70°, 90°, 100°) по 30 хв у кожному та пропіленоксиді 10 хв, заливали у суміш епоксидних смол та полімеризували 24 год в термостаті при 60 °С. Зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП-6М за допомогою алмазного ножа (ДІАТОМ) та проводили подвійне контрастування за Рейнольдсом та ураніацетатом. За допомогою електронного трансмісійного мікроскопа TEM-100 досліджували зрізи клубових лімфатичних вузлів та фотодокументували їх за допомогою цифрової камери SONY-H9. На ультрамікротомі LKB-3 (Швеція) виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 1–2 мкм та забарвлювали їх метиленовим синім.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

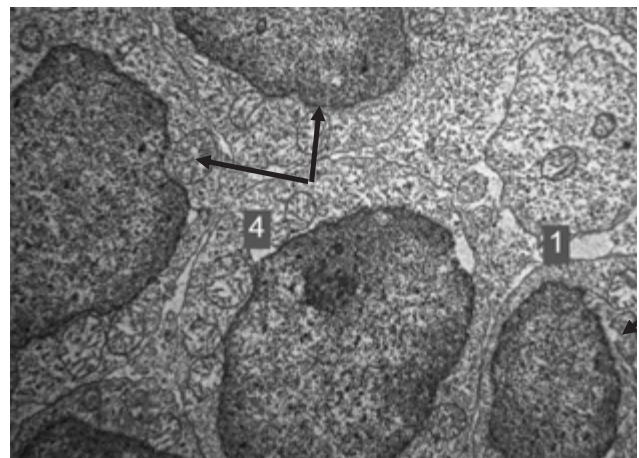
Відомо, що паренхіма як тимусу, так і лімфатичного вузла побудована з різних субпопуляцій лімфоцитів. Проте для тимусу, як для первинного лімфоїдного органа, в якому відбувається антигенезалежна проліферація та диференціація субпопуляцій Т-лімфоцитів, паренхіма представлена саме Т-лімфоцитами (тимоцитами), а паренхіма лімфатичного вузла, представлена як Т-, так і В-лімфоцитами, залежно від зон, на які поділений орган: Т-залежна зона представлена Т-лімфоцитами, В-залежна зона – В-лімфоцитами. Проте в даній роботі ми не намагалися дослідити особливості змін між субпопуляціями Т- і В-лімфоцитів даних органів, а намагалися виявити схожість чи відмінність патологічного впливу налбуфіну на лімфоцит, як клітину лімфоїдного ряду, в споріднених за походженням та функцією органах.

Короткотривале введення препарату «Налбуфін» (упродовж 1–2 тижнів) показало, що тимоцити часточки тимусу мають типову для них форму, межі плазмолемми чіткі, у цитоплазмі диференціюються всі притаманні їм органели. Проте серед незмінених тимоцитів трапляються поодинокі клітини, у яких відмічаються нечіткі та розмиті контури ядра, а у цитоплазмі небагато органел, частина з яких патологічно змінена. Спостерігається помірне розширення міжклітинних просторів. Щодо лімфоцитів клубових лімфатичних вузлів можна сказати, що на даному етапі експерименту більшість клітин також має притаманну їм будову, проте так само трапляються поодинокі клітини з ознаками деструкції, як і в тимусі: лімфоцити з пікнотично зміненими ядрами, в яких гетерохроматин займає більшу частину, в цитоплазмі ушкоджені набряклі органели зі світлим матриксом, а окремі мітохондрії мають вигляд крупних вакуолей, а також наявні безструктурні ділянки цитоплазми лімфоцитів з незначною кількістю рибосом (рис. 1).

Через 3–4 тижні дії налбуфіну відмічаються деструктивно-дегенеративні зміни лімфоцитів в обох органах: у часточках тимусу виявлені тимоцити з пікнотичними ядрами, нечітко контурованою ядерною оболонкою та набряклою цитоплазмою, трапляються клітини з ушкодженою ядерною оболонкою. Більшість лімфоцитів паренхіми лімфатичного вузла має неправильної форми ядро внаслідок глибоких інвагінацій ядерної оболонки, ядерця в них відсутні, подекуди простежується каріопікноз; цитоплазма містить вакуолеподібні включення. З'являється і поступово збільшується кількість лімфоцитів у стані апоптозу. Межі між клітинами в обох органах нечіткі, розмиті, міжклітинні простори значно розширені, відмічається навколосудинний набряк (рис. 2).



А



Б

Рис. 1. Електронна фотографія ділянки кіркової речовини часточки тимусу (А – зб. ×4000) та клубового лімфатичного вузла (Б – зб.: ×6000) білого щура-самця через два тижні дії налбуфіну: 1 – розширений міжклітинний простір, ядро (2) і цитоплазма (3) тимоцита, нерівні контури ядер (стрілки), 4 – вакулізована цитоплазма лімфоцита.

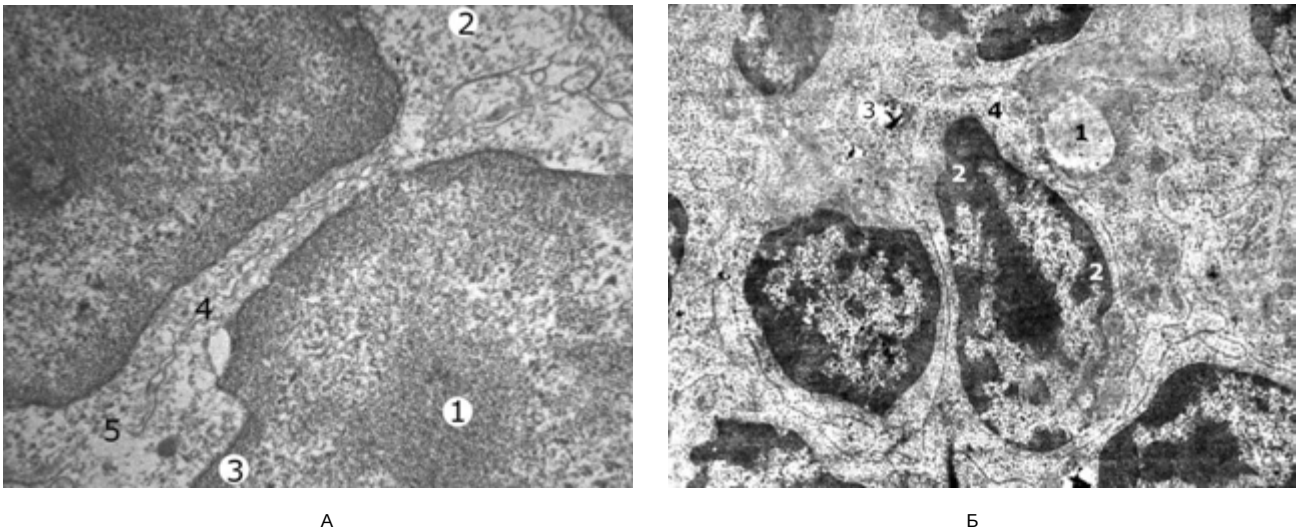


Рис. 2. Електронна фотографія кіркової речовини часточки тимусу (А – зб.:  $\times 8000$ ) та клубового лімфатичного вузла (Б – зб.:  $\times 6000$ ) білого щура-самця через чотири тижні дії налбуфін: А. 1 – ядро тимоцита; 2 – цитоплазма тимоцита; 3 – звивиста і «розмита» ядерна оболонка тимоцита; 4 – розширені міжклітинні простори; 5 – нечіткі межі між клітинами. Б. 1 – вакуолеподібне утворення у цитоплазмі лімфоцита; 2 – електронно-щільні ділянки гетерохроматину на периферії ядра лімфоцита; 3 – осміофільне включення; 4 – просвітлена і набрякла цитоплазма лімфоцита.

Довготривале п'яти-шеститижневе введення препарату призводить до наростання патологічних змін: більшість лімфоцитів у паренхімі обох органів має пікнотично змінені ядра, контури ядерної оболонки нечіткі, місцями вона ушкоджена, в ядрі переважає конденсований хроматин; подекуди глибока інвагінація ядерної оболонки призводить до фрагментації ядра та утворення осміофільних фрагментів. Міжклітинні простори і первинного, і вторинного лімфоїдного органа значно розширені, а у них формуються вакуолеподібні структури. У цитоплазмі багатьох лімфоцитів наявні деструктуризовані просвітлені та вакуолізовані мітохондрії. Кількість деструктив-

но змінених тимоцитів та лімфоцитів у лімфатичному вузлі значно зростає. Спостерігаються окремі тимоцити з ознаками як апоптозної трансформації, так і гідропічної дистрофії з глибокою деструкцією органел та утворенням електронно-щільних і вакуолеподібних структур.

Відміна препарату «Налбуфін» не зупиняє патологічні процеси, які вже на глибокому деструктивному рівні й не призводить до відновлення клітин у досліджуваних органах. Субмікроскопічно стан паренхіми обох органів майже ідентичний попередній групі тварин, тобто довготривалому шеститижневому опіоїдному впливові (рис. 3).

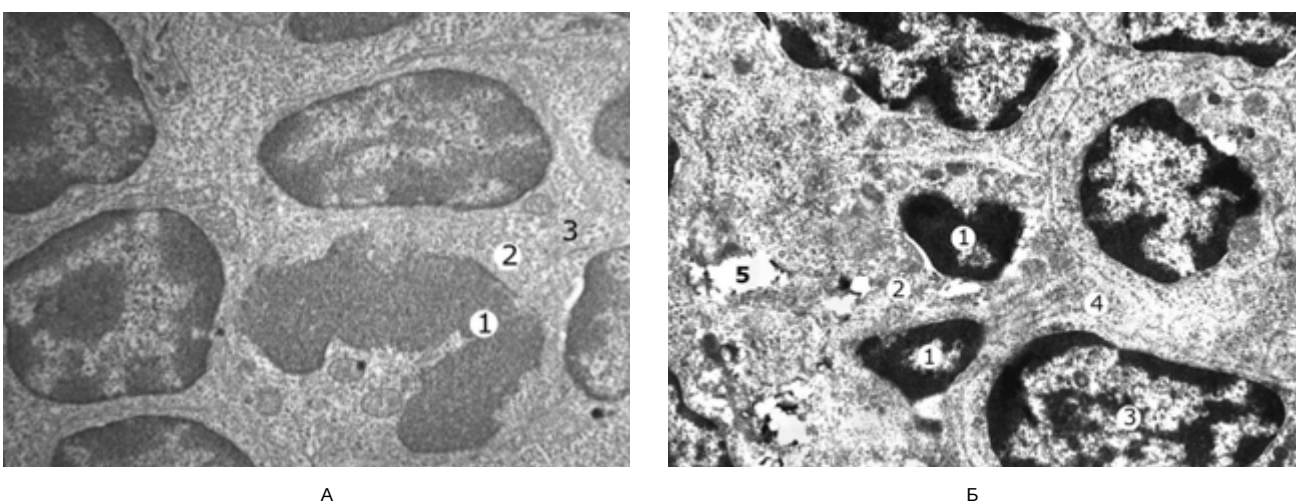


Рис. 3. Електронна фотографія мозкової речовини часточки тимусу (А – зб.:  $\times 4000$ ) та кіркової речовини клубового лімфатичного вузла (Б – зб.:  $\times 7000$ ) білого щура через один тиждень після відміни налбуфін: А. 1 – ядро ушкодженого тимоцита; 2 – просвітлена цитоплазма тимоцита; 3 – нечіткі межі між клітинами. Б. мікроядра (1) в цитоплазмі (2) апоптозно зміненого лімфоцита; ядро (3) та цитоплазма (4) середнього лімфоцита; 5 – розширений міжклітинний простір.

## ВИСНОВКИ

1. Довготривале шеститижневе введення дослідним тваринам налбуфіну, призводить до тяжких деструктивно-дегенеративних патологічних змін лімфоцитів як в первинному лімфоїдному органі – тимусі, так і у вторинних – клубових лімфатичних вузлах. Глибина патологічних процесів має чітку залежність від тривалості та дози введення налбуфіну.

2. Порівнявши субмікроскопічні зміни, які виникають у лімфоцитах при дії на організм налбуфіну в обох досліджуваних органах, можна сказати, що препарат має схожий вплив на лімфоцити: короткотривалий вплив препарату (1–2 тижні) ви-

кликає незначні структурні зміни, що пов'язані з первинною реакцією органа на дію препарату. При дії налбуфіну впродовж 3–4 тижнів виникають деструктивно-дегенеративні зміни клітин-лімфоцитів тимусу та клубових лімфатичних вузлів, викликані компенсаторно-приспосувальною реакцією органів. При тривалій дії налбуфіну протягом 5–6 тижнів настають глибокі деструктивно-дегенеративні зміни, що свідчить про суб- та декомпенсацію досліджуваних органів, що викликана довготривалим впливом налбуфіну. Через тиждень після відміни препарату зворотних змін в клітинах, які б свідчили про регенерацію клітин, не виявлено.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Джума К. А. Ультраструктура мезентеріальних лімфатичних вузлів та селезінки у щурів з допечінковою формою портальної гіпертензії після лікування вобензином та поліоксидонієм / К. А. Джума // Вісник морфології. – 2015. – Т. 1, № 21. — С. 26–30. [https://www.vnm.edu.ua/downloads/other/visnik\\_morf\\_21.pdf](https://www.vnm.edu.ua/downloads/other/visnik_morf_21.pdf)

2. Куц О. Г. Морфологічне дослідження впливу антигенів різного генезу на проліферативну активність клітин медіастінального лімфатичного вузла у щурів на ранніх етапах післянатального розвитку / О. Г. Куц, Н. Г. Васильчук, І. В. Павленко // Науковий вісник МДІ імені В. О. Сухомлинського. – 2014. – Вип. 6.3 (113). – С. 55–58.

3. Lee M. C. Imaging opioid analgesia in the human brain and its potential relevance for understanding opioid use in chronic pain / M. C. Lee, V. Wanigasekera, I. Tracey // J. Neuropharmacology. – 2014. – Vol. 84, № 100. – P. 123–130.

4. Радченко Т. М. Гендерні особливості поширеності та клініко-психопато логічних проявів опіоїдної залежності у жінок / Т. М. Радченко // Український вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, вип. 2. – С. 78–81. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp\\_2016\\_24\\_2\\_21](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2016_24_2_21)

5. Рудавка С. І. Соціально-економічні проблеми наркоманії в Україні та її вплив на здоров'я людини / С. І. Рудавка // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 752–759. Doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-31

6. Матешук-Вацеба Л. Р. Ультраструктурні зміни шкіри щурів при довготривалому впливі опіоїду / Л. Р. Матешук-Вацеба, І. С. Дісковський // Вісник української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2014. – № 4 (48). – С. 205–208.

7. Підвальна У. Є. Морфологічне підґрунтя безпечного застосування налбуфіну на прикладі судинної оболонки очного яблука / У. Є. Підвальна // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 3(64). – С. 117–120.

8. Вільхова І. В. Морфологічні зміни каналців нефрона на пізніх термінах хронічного опіоїдного впливу / І. В. Вільхова // Світ медицини та біології. – 2018. – № 2(64). – С. 131–134. Doi: 10.26724/2079-8334-2018-264-131-134

9. Кривко Ю. Я. Мікроструктурні зміни стінки ободової кишки за умов тривалого впливу опіоїду в експерименті / Ю. Я. Кривко, Н. І. Гресько // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 111–114. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.1.2017.24>

10. Субмікроскопічні зміни лімфоїдних вузликів клубових лімфатичних вузлів в динаміці хронічного опіоїдного впливу / О. О. Валько, А. С. Головацький, К. С. Волков, С. Б. Крамар // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2018. – № 17(1). – С. 35–42. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.17.1.2018.6>

11. Валько О. О. Ультраструктурні зміни судин гоміокроциркуляторного русла клубових лімфатичних вузлів білих щурів при тривалій дії опіоїду налбуфіну / О. О. Валько, А. С. Головацький // Галицький лікарський вісник. – 2018. – № 25(1). – С. 10–14. DOI: 10.21802/gmj.2018.1.10

12. Гарапко Т. В. Мікроскопічні зміни тимуса щурів за довготривалим впливом опіоїду / Т. В. Гарапко, А. С. Головацький // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2016. – № 2 (56). – С. 55–59. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/13573>

13. Пат. 76564 У Україна, МПК Ф 61 К 31/00 Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів / заявники: Онисько Р. М., Пальтов Є. В., Фік В. Б., Вільхова І. В., Кривко Ю. Я., Якимів Н. Я., Фітькало О. С.; патенто-власник; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № u201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013. Бюл. № 1.

## REFERENCES

1. Dzhuma KA. [Ultrastructure of mesenterial lymphatic nodes and spleen in rats with extrahepatic portalhypertension after treatment with vobenzym and polyoxydonium]. *Visnyk morfolohii*. 2015;21(1): 26-30. Ukrainian. Available from: [https://www.vnm.edu.ua/downloads/other/visnik\\_morf\\_21.pdf](https://www.vnm.edu.ua/downloads/other/visnik_morf_21.pdf)

2. Kushch OH, Vasylychuk NH, Pavlenko IV. [Morpho-

logical study of theantigens effect of various origins on proliferative activity cells of mediastinal lymph node in rats at early stages of postnatal development]. *Naukovyi visnyk MDI imeni V.O. Sukhomlynskohoho*. 2014;6.3(113): 55-8. Available from: [http://mdu.edu.ua/wp-content/uploads/files/15\\_12.pdf](http://mdu.edu.ua/wp-content/uploads/files/15_12.pdf). Ukrainian.

3. Lee MC, Wanigasekera V, Tracey I. Imaging opioid analgesia in the human brain and its potential relevance for understanding opioid use in chronic pain. *J Neuropharmacology*. 2014;84(100): 123-30. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.035
4. Radchenko TM. [Gender peculiarities and prevalence clinical and psychopathology of women's opioid dependence]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*. 2016;24(2): 78-81. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp\\_2016\\_24\\_2\\_21](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2016_24_2_21). Ukrainian.
5. Rudavka SI. [Socio-economic problems of drug addiction in Ukraine and impact of it on health of human]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universitetu*. 2018;22(4): 752-59. Ukrainian. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-31. Ukrainian.
6. Mateshuk-Vaceba LR, Diskovskij IS. [Ultrastructural changes in the skin of rats under opioids exposure]. *Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii "Aktualni problemy suchasnoi medytsyny"*. 2014;4(48): 205-8. Ukrainian.
7. Pidvalna UYe. [Morphological matrices for safe use of nalbuphine on the example of vascular membrane of the eyeball]. *Ekspyrymentalna i klinichna medytsyna*. 2014;3(64): 117-20. Ukrainian.
8. Vilhova IV. [Morphological changes in the tubules of the nephron in the late stages of chronic opioid influences]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2015;2(49): 84-7. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-2-64-131-134. Ukrainian.
9. Kryvko YuYa, Hresko NI. [Microstructural changes of the colon wall under prolonged opi-oids exposure in experiment]. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia*. 2017;16(1): 111-14. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.1.2017.2410>. Ukrainian.
10. Valko OO, Holovatskyi AS, Volkov KS, Kramar SB. [Submicroscopic changes of the lymphoid nodules in the iliac lymph nodes in the dynamics of chronic opioid exposure]. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia*. 2018;17(1): 35-42. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.17.1.2018.611>. Ukrainian.
11. Valko OO, Holovackij AS. [Ultrastructural changes in the vessels of hemomicrocirculatory bed of the iliac lymph nodes of white rats in the durable action of the opioid nalbuphine]. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2018;25(1): 10-14. DOI: 10.21802/gmj.2018.1.10. Ukrainian.
12. Harapko TV, Holovackij AS. [Microscopic changes thymus of rats under long term effects of opioids]. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia*. 2016;2 (56): 55-9. Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/13573>. Ukrainian.
13. Onysko RM, Paltov YeV, Fik VB, Vilkhova IV, Kryvko YuYa, Yakymiv NYa, Fitkalo OS, Patent No. 76564 U Ukraine, IPC F 61 K 31/00 Method of modeling physical opioid dependence in rats. Danylo Halytskyi Lviv National Medical University. Ukrainian.

Отримано 03.10.20

## СКРИНІНГ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ, ЇЇ ПРИЧИННІ МЕХАНІЗМИ, АНАЛІЗ ЕТІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ І ТРИГЕРІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Скринінг фібриляції передсердь, її причинні механізми, аналіз етіологічних чинників і тригерів у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власні спостереження)

Ю. В. Гончарук, М. В. Гребеник

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

**Резюме.** Підвищення артеріального тиску (АТ) реєструють майже у 25 % населення світу. Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) збільшується з віком і у 50–60 років складає 70 %. Також за даними ВООЗ, у 171 млн (8,5 %) населення світу наявний підтверджений цукровий діабет (ЦД), а через 20 років прогнозують збільшення його частки до 366 млн, тобто на 114 %. ЦД у хворих на АГ буває у 2–3 рази частіше, ніж в осіб без АГ. Майже 50 % 50-річних пацієнтів із вперше виявленим ЦД також мають і АГ. Дослідження ВООЗ показали, що при ЦД тривалість життя зменшується на 10–30 %, а смертність підвищується в 2–3 рази. Причому 75–80 % хворих на ЦД помирає від ураження серцево-судинної системи. Одним із найбільш частих ускладнень АГ і ЦД є розвиток фібриляції передсердь (ФП).

**Мета дослідження** – проаналізувати стан вивчення та наукові досягнення, що стосуються прогнозування та перебігу ФП в умовах коморбідних АГ і ЦД, та провести клініко-статистичні зіставлення з даними власних спостережень.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано наукові джерела за 2009–2018 рр., що стосуються АГ, ЦД і порушень серцевого ритму. Паралельно обстежено 186 пацієнтів із АГ та ЦД віком від 20 до 74 років.

**Результати.** За низкою характеристик результату, які ми отримали, корелювали з літературними даними. Однак не усі епідеміологічні дослідження дали однозначну позитивну відповідь на питання про незалежність причинно-наслідкового характеру взаємозв'язку між АГ, ЦД і виникненням чи погіршенням прогнозу ФП. Ймовірно, різниця цих досліджень могла бути пов'язана з різною методологією, зокрема різними характеристиками пароксизмів ФП, тривалістю ЦД, ступенем глікемічного контролю та ін.

**Висновки.** Отже, ФП є частим клінічним синдромом, особливо в умовах коморбідності. На даний час

Atrial fibrillation screening, its causal mechanisms, analysis of etiological factors and triggers in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus (literature review and own observations)

Yu. V. Honcharuk, M. V. Hrebnyk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: honcharuk@tdmu.edu.ua

**Summary:** Increases in blood pressure are registered in almost 25 % of the world's population. The prevalence of arterial hypertension (AH) increases significantly with age and in 50–60 years is 70 %. According to the WHO, 171 million (8.5 %) of the world's adult population have confirmed diabetes, and in 20 years the proportion of its detection is predicted to increase to 366 million or 114 %. DM in patients with hypertension is 2–3 times more common than in people without hypertension. One of the most common complications of hypertension and diabetes is atrial fibrillation.

**The aim of the study** – to analyze the state of study and scientific achievements related to the prediction and course of AF in comorbid hypertension and diabetes and to conduct clinical and statistical comparisons with the data of their own observations.

**Materials and Methods.** Scientific sources for 2009–2018 were analyzed. 186 patients with hypertension and diabetes aged 20 to 74 years were examined.

**Results.** According to the characteristics range of our results coincided with the literature. But, not all epidemiological studies gave a clear positive answer to the question of the independence of the causal nature of the relationship between hypertension, diabetes and the occurrence or deterioration of the prognosis of AF. Probably, the difference could be related to different research methodologies, including different characteristics of AF paroxysms, duration of diabetes, degree of glycemic control, etc.

**Conclusions.** Thus AF is a fairly common clinical syndrome, especially in conditions of comorbidity. Currently, the prevalence of hypertension in combination with diabetes is significant and is undoubtedly associated with the occurrence of AF. In this case, they together have a direct impact on the course of the underlying pathology and the course of the arrhythmic syndrome. Therefore, further

розповсюдження АГ в поєднанні з ЦД є значно та беззаперечно пов'язане із розвитком ФП. При цьому вони разом мають безпосередній вплив як на перебіг основної патології, так і на перебіг аритмічного синдрому. Тому особливої актуальності набуває подальше ретельне вивчення проблеми виникнення і розвитку ФП в умовах коморбідних АГ і ЦД.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; фібриляція передсердь.

## ВСТУП

Підвищення артеріального тиску (АТ) реєструють майже у 25 % населення світу. Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) значно збільшується з віком і у 50–60 років складає 70 % [5]. Розповсюдження цукрового діабету (ЦД) – значне. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 171 млн (8,5 %) дорослого населення світу наявний підтверджений ЦД, а через 20 років прогнозують збільшення частки його виявлення до 366 млн, тобто на 114 % [7]. Згідно з прогнозами ВООЗ, ЦД буде займати 7 місце серед причин смертності населення вже до 2030 р. ЦД у хворих на АГ зустрічається у 2–3 рази частіше, ніж в осіб без АГ. Майже 50 % 50-річних пацієнтів із вперше виявленим ЦД також мають і АГ [5]. Також результати досліджень ВООЗ показали, що при ЦД тривалість життя зменшується на 10–30 %, а смертність підвищується в 2–3 рази. Причому 75–80 % хворих на ЦД помирають саме від ураження серцево-судинної системи [14]. Одним із найбільш частих ускладнень АГ і ЦД є розвиток аритмій, зокрема фібриляції передсердь (ФП).

**Метою дослідження** було проаналізувати стан вивчення та наукові досягнення, що стосуються прогнозування та перебігу ФП в умовах коморбідних АГ і ЦД, та провести клініко-статистичні зіставлення з даними власних спостережень.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено детальний аналіз наукових джерел за 2009–2018 рр.: google scholar, library.gov, pubmed, escardio.org, webcardio.org, ukrmed.org, elibrary та ін., які стосуються АГ, ЦД і порушень серцевого ритму.

Паралельно обстежено упродовж 2018–2020 рр. 186 пацієнтів із АГ та ЦД віком від 20 до 74 років (середній –  $59,16 \pm 0,77$ ). Діагноз ФП встановлювали на підставі документально зареєстрованих епізодів цієї аритмії за даними електрокардіографії (ЕКГ) або холтерівського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ) із урахуванням рекомендацій EHRA (2018). Форма ФП визначалась згідно з Національними рекомендаціями з діагностики та лікування ФП. Визначення стадії АГ та типу ЦД проводили

*careful study of the problem of the origin and development of AF in comorbid hypertension and diabetes becomes especially relevant.*

**Key words:** arterial hypertension; diabetes mellitus; atrial fibrillation.

згідно із загальноприйнятими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2018) та Європейської асоціації з вивчення діабету (2019).

Структурований збір даних для дослідження (клінічних, лабораторних та клініко-інструментальних) здійснювали в електронних таблицях Microsoft Excel, дані обробляли методами статистичного аналізу за допомогою програми SPSS v.21. Перевірку статистичних гіпотез проводили при критичному рівні значущості  $p=0,05$ , тобто відмінність вважалось статистично достовірною, якщо  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Згідно зі статистичними звітами, щорічно діагностуються 120 000–215 000 нових випадків ФП. При цьому передбачуваний ризик розвитку ФП упродовж життя в загальній популяції становить 22–26 % [8]. Ймовірність розвитку ФП за життя приблизно в 1,5 раза більша в чоловіків, ніж у жінок [3]. Згідно з дослідженнями EACTS (2016), що провели серед пацієнтів із ФП, виявлено, що чоловіки з даною патологією були в середньому на 5 років молодші за жінок. Частота та поширеність ФП з урахуванням віку нижча у жінок, тоді як ризик смерті у них із ФП вищий.

У когорті обстежених пацієнтів з АГ і ЦД ФП виявлено у 149 (80,1%). Серед них ідіопатична ФП (10 %), ФП в поєднанні з АГ (62,4 %) та ФП з коморбідними АГ та ЦД 2 типу (27,6 %).

У цілому серед обстежених із даною коморбідністю підтверджено переважання осіб чоловічої статі (61,7 %) ( $p=0,0001$ ). При цьому середній вік чоловіків із ФП був ( $59,5 \pm 0,9$ ) року, тоді як жінок – ( $63,5 \pm 1,0$ ) року, тобто чоловіки були в середньому на 4 роки молодшими ( $p=0,004$ ).

Ризик інфаркту міокарда та інсульту за системою Procam Weibull виявився найвищим в групі з ФП, АГ та ЦД і становив в середньому 17,3 % проти групи ідіопатичної ФП, де цей ризик був дещо нижчим – 10,9 %.

10-річний ризик розвитку ЦД за шкалою DRS у когорті обстежених хворих у середньому становив 7 балів, що оцінювався як відносно низький.

Доведено, що у хворих, які мають надмірну масу тіла або ЦД, пароксизми ФП виникають ра-

ніше – у віці від 40 до 50 років [6]. Ми виявили, що у хворих, які відрізнялись надмірною масою тіла, ФП виявляли на 2,5 року раніше. А за наявності ЦД, ФП виникала в осіб, які були на 3 роки молодші порівняно з контрольною групою ( $p=0,0067$ ).

Індекс Кетле в групі ФП із коморбідними АГ і ЦД становив ( $32,4\pm 1,19$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ , тоді як в групі ідіопатичної ФП – ( $26,7\pm 0,76$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ ,  $p=0,01$ . Тобто підтверджуються дані літератури щодо впливу надмірної маси тіла на ініціацію ФП.

Вчені довели, що виникненню ФП передують розвиток дифузного фіброзу в передсердях, а він, у свою чергу, сприяє нерівномірним поширенням хвиль збудження унаслідок дисперсії рефрактерних періодів. При збільшенні маси передсердь, скороченні рефрактерного періоду й уповільненні внутрішньопередсердної провідності збільшується число «дочірніх» хвиль. Саме так формується механізм re-entry – хаотичне повторне порушення і множинне розповсюдження хвиль збудження, що сприяє виникненню ФП. Зважаючи на це, даному порушенню ритму може передувати будь-яка передсердна екстрасистола [12]. Однак за даними деяких джерел не тільки передсердні, а й шлуночкові екстрасистоли збільшують ризик виникнення ФП [3].

У нашій популяції хворих на АГ і ЦД суправентрикулярні екстрасистоли виявили у 21,6 % пацієнтів, а шлуночкові екстрасистоли – в 32,4 %. У пацієнтів, які мали в анамнезі епізоди ФП, екстрасистолію при синусовому ритмі (СР) на ЕКГ зафіксовано в кожній 2–3 особи ( $p=0,01$ ).

Щодо причин виникнення і персистенції ФП, то АГ займає перше місце (близько 72 % хворих із ФП страждають від АГ). Наявність ЦД 2 типу збільшує ризик розвитку ФП у 1,4–2,1 раза, натомість ЦД виявляється у 10–25 % пацієнтів із попередньо діагностованою ФП. Разом з тим, поєднання ЦД з АГ підвищує ризик виникнення даної аритмії приблизно в 3 рази [2]. Хоча доведено, що діабетична кардіоміопатія (ДК) та діабетична кардіальна автономна нейропатія (ДКАН) сприяють появі ФП при ЦД, проте механізм, що лежить в основі цього взаємозв'язку до цього часу до кінця не з'ясований [11].

ФП виявляють близько у 4 % поліклінічних хворих на ЦД, і у 15 % стаціонарних пацієнтів [1]. Дослідження VALUE (2015) також показало, що АГ і ЦД мають синергічний ефект на розвиток ФП.

Дані літератури щодо частки ФП у хворих на АГ і ЦД досить неоднозначні, проте усі підтверджують вплив цієї коморбідності на частоту розвитку ФП.

Згідно з нашими дослідженнями ЦД спостерігався у 28,2 % пацієнтів з ФП. Гіпертонічна хвороба (ГХ) була діагностована у 89 % осіб із даною аритмією. Індекс коморбідності Чарльсона (відсоток 10-річного виживання) виявився вищим у групі

ідіопатичної ФП – 82,3 %, тоді як в групі з ФП, АГ і ЦД він становив лише 41,9 % ( $p=0,0001$ ). Глибина ураження органів і систем (CIRS) також була набагато вищою в групі ФП, АГ і ЦД – ( $14,3\pm 0,61$ ) бала проти групи ідіопатичної ФП – ( $8,9\pm 0,43$ ) бала ( $p=0,0001$ ).

При дослідженні впливу ЦД на розвиток ФП в експерименті виявили, що поява пароксизму ФП може бути пов'язана з коливаннями рівня глюкози, а не з гіперглікемією. Зниження порогу больової чутливості у хворих на ЦД не дозволяє їм вчасно зменшити фізичне навантаження і призводить до посилення ішемії міокарда та виникнення порушень серцевого ритму [11].

Окремі дослідження оцінювали вираження серцебиття у пацієнтів з різними формами ФП, в результаті яких доведено, що у жінок симптоми ФП більш виражені та більша частота серцевих скорочень (ЧСС), ніж в чоловіків. Також відомо, що у пацієнтів молодшого віку частіше спостерігається пароксизмальна форма ФП і такі хворі суб'єктивно переносять аритмію суттєво гірше, ніж особи з постійною ФП. Результати 20-річного реєстру показали, що у пацієнтів з ЦД менш виражені або не відчутні симптоми серцебиття та нижчі показники варіабельності серцевого ритму при ФП [13]. Одним із тверджень, що могли пояснити такий феномен, вважають наявність нейропатії, яка призводить до зменшення больових відчуттів. Також доведено, що відсутність серцебиття у пацієнтів із ФП пов'язана з гіршим результатом незалежно від інших факторів ризику та терапії. Проте механізми, що лежать в основі відсутності чи наявності патологічного серцебиття як симптому, вимагають майбутніх досліджень [11].

Подібні дані, які ми отримали при аналізі клінічної симптоматики, зокрема пацієнти з ЦД відчували серцебиття та перебої у роботі серця в 52,5% випадків, тоді як в групі без ЦД – в 73,6 % випадків ( $p=0,004$ ).

У групі обстежених хворих із ФП частота серцевих скорочень (ЧСС) була приблизно однаковою як в чоловіків, так і в жінок. Вираження симптомів у них також суттєво не відрізнялись. Проте симптоми значно частіше відчували в групах пароксизмальної та персистуючої форми ФП – в 94,5 % випадків проти 67,7 % в групі постійної форми ( $p=0,003$ ). Хворі на АГ та ЦД часто не відчували симптомів аритмії, тому ФП у них мала прогресивний перебіг і частіше переходила у постійну форму.

Велика кількість епідеміологічних досліджень, які проводили серед хворих на гіпертонічну хворобу, довели, що в осіб, у яких згодом виник пароксизм ФП, середнє значення систолічного АТ було вище, ніж у пацієнтів без порушення ритму [15].

Багатоцентрове п'ятирічне дослідження LIFE (2005) також показало, що початкові величини САТ мають вагомий вплив на виникнення ФП. Дослі-

джено, що при підвищенні САТ на кожні 10 мм рт. ст. ризик виникнення ФП збільшується на 6 %. В результаті дослідження ADVANCE (2009) отримано такі ж дані. Доведено, що у пацієнтів з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), ризик виникнення ФП збільшується на 9 % за кожен рік.

У нашому дослідженні відносна товщина стінок (ВТС) в групі з ФП та АГ становила  $(0,5 \pm 0,01)$  см, тоді як в групі СР –  $(0,45 \pm 0,007)$  см ( $p=0,003$ ). Це свідчить про тривалий некорегований перебіг АГ у пацієнтів із діагностовано ФП.

У Фремінгемському дослідженні також доведено, що АГ і ЦД є незалежними предикторами розвитку ФП в одній і тій же віковій категорії. Досліджено, що підвищення САТ понад 160 мм. рт. ст. і ДАТ понад 95 мм. рт. ст. підвищувало ризик розвитку ФП в 1,5 раза у чоловіків і в 1,4 раза у жінок [10]. В дослідженнях LIFE і Val-HeFT (2000) відзначено, що у чоловіків з АГ на 56 і 53 % відповідно частіше розвивалася ФП, ніж у жінок.

У результаті неодноразових досліджень доведено, що для обстеження пацієнтів з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка, крім загальноприйнятих методів, необхідно використовувати методіку ХМ ЕКГ для уточнення кількості й характеру аритмій [4]. Однак чітких методологічних рекомендацій щодо використання даного методу немає.

Попередні результати нашого аналізу ХМ ЕКГ за участю 53 пацієнтів свідчать про недостатню інформативність 24-годинної реєстрації ЕКГ для виявлення прихованих аритмій.

У низці робіт звертають увагу на вплив компенсації ЦД на проаритмогенну активність міокарда. Встановлено, що ризик розвитку ФП в два рази більший у пацієнтів із рівнем глікозильованого гемоглобіну вище 9 % порівняно з особами, у яких він був менше 9 % [2].

У більшості обстежених пацієнтів із ФП та ЦД за даними визначення глікованого Нb рівень компенсації діабету виявився кращим, ніж в групі хворих без ФП, що з найбільшою вірогідністю пов'язано з більш ретельним спостереженням, лікуванням та в цілому кращим комплаєнсом коморбідних хворих.

Окрему проблему складає механізм ремоделювання серця як за рахунок АГ і ЦД, так і ФП. При АГ розвивається ГЛШ, яка сприяє дилатації лівого передсердя (ЛП), через що знижується його скоротлива функція. Далі підвищується тиск у лівому передсерді, відбувається його дилатація і форму-

ється фіброз. Відомо також, що при ЦД порушується реполяризація шлуночків серця, викликається неоднорідна депольаризація передсердь та уповільнюється проведення електричного імпульсу по передсердях. Це призводить до створення множинних ділянок re-entry, що є причиною формування ФП. Деякі роботи виявили, що підвищення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ) чи зниження фракції викиду (ФВ) ЛШ впливає на виникнення пароксизму ФП у хворих на АГ та ЦД 2 типу [7].

У нашому дослідженні наявність ФП діагностували у 82,1% хворих на ММ ЛШ  $>125\text{г}/\text{м}^2$ , тоді як в осіб із ММ ЛШ  $<125\text{г}/\text{м}^2$  – лише в 5,3 % ( $p=0,04$ ). При зниженні ФВ  $<50\%$  ФП виникала в 89,2 % випадків, тоді як в групі з ФВ  $>50\%$  ФП діагностувалась лише в 75 % випадків ( $p=0,016$ ).

Однак механізми розвитку серцевої недостатності на тлі АГ, ЦД чи ФП потребують подальшого визначення їх зв'язків. Не всі епідеміологічні дослідження дали однозначну позитивну відповідь на питання про незалежність причинно-наслідкового характеру взаємозв'язку між АГ, ЦД і виникненням чи погіршенням прогнозу ФП [7]. Наявність подібного взаємозв'язку за останні 10 років підтверджено у багатьох авторів [1], проте в ряді інших досліджень такі зв'язки не підтвердились [9]. Ймовірно, різниця могла бути пов'язана з різною методологією досліджень, зокрема різними характеристиками пароксизмів ФП, тривалістю ЦД, ступенем глікемічного контролю та ін. [1].

Вивчення різних аспектів виявлення ФП в умовах коморбідності з АГ і ЦД є аргументованим. Нез'ясованість низки епідеміологічних, патогенетичних та клінічних аспектів проаритмогенезу у хворих на АГ і ЦД та перебіг у них ФП вимагають додаткового вивчення.

## ВИСНОВКИ

ФП є досить частим клінічним синдромом, особливо в умовах коморбідності. На даний час розповсюдження АГ в поєднанні з ЦД є значним та беззаперечно пов'язаними з виникненням інциденту розвитку ФП. При цьому вони разом мають безпосередній вплив як на перебіг основної патології, так і на перебіг аритмічного синдрому. Тому особливої актуальності набуває подальше ретельне вивчення проблеми виникнення і розвитку ФП в умовах коморбідних АГ і ЦД.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александров А. А. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке / А. А. Александров, М. Н. Ядрихинская, С. С. Кухаренко // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 53–59.

2. Артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и фибрилляция предсердий как самостоятельная медицинская проблема / А. В. Барсуков, Т. С. Свеклина, М. С. Таланцева, С. Б. Шустов // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 108–114.

3. Бевзюк Л. В. Аналіз добової динаміки артеріального тиску в пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією та фібриляцією передсердь / Л. В. Бевзюк, І. В. Мудрук // Кардіологія: от науки к практике. – 2017. – № 2. – С. 19–28.

4. Еременко Е. Ю. Гипертоническое ремоделирование миокарда как фактор риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией / Е. Ю. Еременко, Е. А. Егорова, Л. А. Соколова // Вестник аритмологии. – 2011. – № 64. – С. 38–43.

5. Соколова Ю. А. Значення змін геометричної моделі серця на виникнення аритмій у хворих з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу / Ю. А. Соколова, О. М. Біловол, І. А. Ільченко // Молодий вчений. – 2017. – № 9 – С. 67–69.

6. Фуштей И. М. Анализ variability сердечного ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертензии / И. М. Фуштей, А. В. Соловьев, Е. В. Сидь // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 1 (82). – С. 64–65.

7. Шоріков Є. І. Предиктори ризику пароксизмів фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу: результати тривалого спостереження / Є. І. Шоріков // Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. «Медицина». – 2013. – № 1. – С. 60–65.

8. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms / J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev, S. Nattel // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114. – P. 1453–1468.

## REFERENCES

1. Aleksandrov AA, Yadrykhynska MN, Kukharenko SS. Atrial fibrillation: a new facet of diabetes mellitus in the XXI century. *Diabetes mellitus.* 2011;(1): 53-9. Available from: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6250>.

2. Barsukov AV, Sveklina TS, Talantseva MS., Shustov SB. Hypertension, type 2 diabetes mellitus, and atrial fibrillation as a separate medical problem. *Arterial hypertension.* 2011;17(2): 108-14. Available from: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2011--2->.

3. Bevyzyuk LV, Mudruk IV. 24-h blood pressure monitoring in elderly hypertensive patients with atrial fibrillation. *Cardiology: from science to practice.* 2017;(2): 19-28.

4. Eremenko EY, Ehorova EA, Sokolova LA. Hypertensive myocardial remodeling as a risk factor of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *Journal of Arrhythmology.* 2011;(64): 38-43.

5. Sokolova YA, Bilovol OM, Ilchenko IA. The influence of myocardium remodeling on the emergence of arrhythmias in patients with hypertension and diabetes mellitus. *Young Scientist.* 2017;(9): 67-9.

6. Fushtei IM, Solovyev AV, Sid EV. [Analysis of heart rate variability in patients with persistent atrial fibrillation associated with arterial hypertension]. *Zapor med zhurn.* 2014;1(82): 64-5. Available from: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.1.23769>. Russian.

7. Shorikov EI. [The predictors of paroxysmal atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and concomitant diabetes mellitus of type 2: results of long-term investigation]. *Nauk. visn Uzhhorod univer. Ser «Med».* 2013;(1): 60-5. Ukrainian.

9. Atrial fibrillation in the Malmö Diet and Cancer study: a study of occurrence, risk factors and diagnostic validity / J. G. Smith, P. G. Platonov, B. Hedblad [et al.] // *Eur. Journal Epidemiol.* – 2010. – No. 25. – P. 95–102.

10. Risk factor management in atrial fibrillation / A. Brandes, B. O. Nguyen, M. Rienstra, Van I. Gelder // *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* – 2018. – Vol. 7 (2). – P. 118–127.

11. Role of diabetes in heart rhythm disorders // B. Koektuerk, M. Aksoy, M. Horlitz [et al.] // *World Journal Diabetes.* – 2016. – Vol. 7 (3). – P. 45–49.

12. Nattel S. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives / S. Nattel, M. Harada // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2014. – Vol. 63 (22). – P. 2335–2345.

13. The prognostic implications of lack of palpitations in patients hospitalised with atrial fibrillation: observations from a 20-year registry / A. M. Salam, B. J. Gersh, H. A. Al-Binali [et al.] // *International Journal Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 68. – P. 122–129.

14. Pathogenetic mechanisms and signs of cardiovascular disorders in type 2 diabetes mellitus / L. V. Shkala, G. I. Mishanich, O. V. Shkala [et al.] // *Международный эндокринологический журнал.* – 2018. – Т. 14. – № 3. – С. 235–239.

15. Prevalence of arterial hypertension in patients with atrial fibrillation undergoing ablation. A prospective, cohort study / F. M. Szymanski, K. J. Filipiak, A. E. Platek [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2015. – Vol. 19 (3). – P. 135–139.

8. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014;114: 1453-68. Available from: <https://doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211>.

9. Smith JG, Platonov PG, Hedblad B, Engström G, Melander O. Atrial fibrillation in the Malmö diet and cancer study: A study of occurrence, risk factors and diagnostic validity. *Eur J Epidemiol.* 2010;(25): 95-102. Available from: <https://doi:10.1007/s10654-009-9404-1>.

10. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, Rienstra M, Van Gelder I. Risk factor management in atrial fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* 2018;7(2): 118-27. Available from: <https://doi:10.1007/s10654-009-9404-1>.

11. Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, Bozdog-Turan I, Turan RG. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J. Diabetes.* 2016;7(3): 45-9. Available from: <https://doi:10.4239/wjd.v7.i3.45>.

12. Nattel S., Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22): 2335-45. Available from: <https://doi:10.1016/j.jacc.2014.02.555>.

13. Salam AM, Gersh BJ, AlBinali HA, Singh R, Asaad N, Al-Qahtan A, et al. The prognostic implications of lack of palpitations in patients hospitalised with atrial fibrillation: observations from a 20-year registry. *International J Clin Pract.* 2014;68: 122-9. Available from: <https://doi:10.1111/ijcp.12230>.

14. Shkala LV, Mishanich GI, Shkala OV, Cherpak OV, Karapetyan EA, Volkovskaya TG. Pathogenetic mecha-

nisms and signs of cardiovascular disorders in type 2 diabetes mellitus. *Международный эндокринологический журнал*. 2018;14(3): 235-9. Available from: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136418>.

15. Szymanski FM, Filipiak KJ, Platek AE, Kotkowski M, Opolski G. Prevalence of arterial hypertension in patients with atrial fibrillation undergoing ablation. A prospective, cohort study. *J of Hypertension*. 2015;33:65. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000467523.89875.59>.

Отримано 10.10.20

## МЕДИКАМЕНТОЗНА ПРОФІЛАКТИКА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІСЛЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ

**Медикаментозна профілактика хронічної серцевої недостатності після інфаркту міокарда в умовах коморбідності**

М. В. Гребеник, Л. Ю. Бідованець

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

**Резюме.** Протягом останніх десятиліть етіологією хронічної серцевої недостатності (ХСН) є ішемічна хвороба серця (ІХС), що згідно зі статистичними даними, домінує і займає перше місце у структурі смертності в Україні. Одним із найнебезпечніших клінічних проявів ІХС є гострий інфаркт міокарда (ІМ), основним ускладненням якого є розвиток серцевої недостатності (СН). Незважаючи на розвиток сучасних технологій лікування ІМ, у тому числі з використанням інвазивних реперфузійних технологій, частина хворих із СН у віддаленому періоді неухильно зростає. Одним із провокуючих чинників розвитку і прогресування СН є наявність супутніх патологій у більшості хворих на ІМ. Коморбідність з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом часто є пусковим фактором розвитку ІМ [2]. Тому пошук найбільш придатних шляхів лікування ІМ, його ускладнень і мінімізація несприятливого післяінфарктного ремоделювання серця і попередження розвитку СН є актуальною проблемою.

**Мета дослідження** – оптимізувати комплексну медикаментозну терапію у гострий період ІМ для попередження розвитку СН у хворих із коморбідною патологією.

**Матеріали і методи.** У дослідження включено 455 хворих на гострий ІМ з елевацією сегмента ST у віці (62,7±1,07) року, серед них 342 (75,16 %) чоловіків і 113 (24,84 %) жінок, які істотно не різняться за віком, середній вік жінок склав (61±0,83) року, чоловіків – (63,05±0,98) року. Діагноз ІМ верифікувати згідно із вітчизняним протоколом і ESC (2017). Використано клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Внутрішньосерцеву гемодинаміку оцінювали використовуючи ехокардіографію, післяінфарктне ремоделювання проаналізовано протягом двох років. Усі пацієнти приймали статини, β-блокатори та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). Хворих поділили на 3 групи. Перша група (n=232) (51%) приймала раміприл в дозі 2,5–5,0 мг, друга група (n=171) (38 %) – периндоприл 2,0–4,0 мг, третя група (n=52) (11%) – зофеноприл в стартовій

**Medicamental prevention of congestive heart failure in patients after myocardial infarction in a state of comorbidities**

M. V. Hrebennyk, L. Y. Bidovanets

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: lbidovanets@gmail.com

**Summary.** Over the past decades the main etiology of the congestive heart disease (CHD) is an ischemic heart disease (IHD). IHD, according to statistical data, dominates and ranks first in the structure of mortality in Ukraine. One of the most dangerous clinical manifestations of IHD is acute myocardial infarction (MI), the main complication of which is the development of heart failure. Despite the development of modern technologies for the treatment of myocardial infarction, including the use of invasive reperfusion technologies, the proportion of patients with heart failure in the long-term period of observation is steadily increasing. One of the provoking factors for the development and progression of heart failure is the presence of concomitant pathology in the majority of patients with MI. Comorbidity with arterial hypertension and diabetes mellitus is often a triggering factor in the development of MI [2]. That is why the search for the most suitable ways of treating myocardial infarction, its complications and minimizing pathological post-infarction cardiac remodeling, preventing the development of heart failure is an urgent problem.

**The aim of the study** – improvement of a complex drug therapy in the acute period of myocardial infarction to prevent the development of heart failure in patients with comorbid pathology.

**Materials and Methods.** Our study included 455 patients with an acute myocardial infarction with ST segment elevation at the age of (62.7±1.07) years, among them 342 (75.16 %) men, and 113 (24.84 %) women who approximately was the same age, the average age of women were (61±0.83) years, men – (63.05±0.98) years.

The diagnosis of MI was verified according to the local protocols [3] and ESC (2017). Clinical, laboratory and instrumental research methods were used. Intracardiac hemodynamics was assessed using echocardiography; post-infarction remodeling was analyzed in follow-up investigation during two years. All patients received statins, β-blockers, and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. The patients were divided into 3 groups. Group 1 (n = 232) (51 %) took ramipril at a dose of 2.5–5.0 mg, group 2 (n = 171) (38 %) – perindopril 2.0–4.0 mg, group

дозі 7,5 мг два рази на день. Призначення раміприлу і зофеноприлу проводилося по черзі в міру надходження хворих у клініку, поки набір не набрав по 50 осіб у кожній групі (зофеноприл (n=52)). Периндоприл призначали пацієнтам старшого віку. Статистичну обробку проводили за допомогою пакета прикладних програм SPSS®v.21.0 і редактора електронних таблиць Excel. Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програми SPSS v.21.0.

**Результати.** У цілому за супутніх патологією й індексом коморбідності Charlson групи обстеження не відрізнялися, що дозволило адекватно оцінити ефективність диференційованого лікування. Застосування ІАПФ у післяінфарктний період з точки зору патфізіології має великий вплив на розвиток і формування післяінфарктної СН. Для прогнозування розвитку СН протягом 3 місяців у динаміці досліджували рівні Nt-proBNP на тлі комбінованої терапії із використанням різних ІАПФ. Отримані результати підтвердили першість у використанні саме зофеноприлу пацієнтам, які перенесли ІМ на тлі коморбідності з метою попередити розвиток СН.

**Висновки.** Згідно з отриманими результатами дослідження рівня динаміки Nt-proBNP, зроблено висновки про неоднаковий вплив різних препаратів ІАПФ на нейрогуморальні системи організму людини. А позитивні гемодинамічні й морфофункціональні чинники дозволяють з упевненістю призначати цю фармакологічну групу препаратів для лікування і поліпшення прогнозів у коморбідних хворих.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда; коморбідність; вторинна профілактика; зофеноприл.

## ВСТУП

Упродовж останніх десятиліть провідними етіологічним чинником хронічної серцевої недостатності (СН) є ішемічна хвороба серця (ІХС). Остання, згідно із статистичними даними, домінує за поширеністю та посідає перше місце у структурі смертності в Україні [1]. Одним із самих небезпечних клінічних проявів ІХС є гострий інфаркт міокарда (ІМ), найбільш поширеним наслідком якого є розвиток СН. Незважаючи на розвиток сучасних технологій лікування ІМ, у тому числі з застосуванням інвазивних реперфузійних технологій, частка пацієнтів із СН у віддаленому післяінфарктному періоді невпинно зростає.

Одним із провокуючих чинників розвитку і прогресування СН є наявність супутньої патології у більшості хворих на ІМ. Коморбідність, зокрема з артеріальною гіпертензією (АГ) та цукровим діабетом (ЦД), не тільки впливає на розвиток ускладнень, СН, але й часто є безпосереднім найбільш частим фактором ризику самого ІМ [2]. Тому пошук оптимальних шляхів лікування ІМ, його ускладнень та мінімізація несприятливого післяінфарктного ремоделювання серця та попередження розвитку СН продовжує залишатись актуальною проблемою сьогодення.

3 (n = 52) (11 %) –zofenopril at a starting dose of 7.5 mg twice a day. The prescription of ramipril and zofenopril was carried out in turn as patients entered the clinic. So far, the set was not amounted to 50 people in each group (zofenopril n = 52). Perindopril was indicated for older patients. Statistical processing was performed using the SPSS®v.21.0 software package and an Excel spreadsheet editor. Statistical analysis of the results was carried out using the SPSS v.21.0 program.

**Results.** In general, the study groups did not differ in concomitant pathology and the Charlson comorbidity index, which made it possible to adequately assess the effectiveness of differentiated treatment. The use of an ACE inhibitor in the postinfarction period from the point of view of pathophysiology has a great influence on the development and formation of postinfarction heart failure [4]. To predict the development of HF over 3 months after MI, the Nt-proBNP levels were studied in dynamics [5] using different ACE inhibitors in the treatment of patients with MI. The results obtained confirmed the benefits of the use of zofenopril in patients who suffered from MI in the background of comorbidity with the goal to prevent the development of HF.

**Conclusions.** According to the obtained results of the study of the level of Nt-proBNP dynamics, it was concluded that the effect of different ACE inhibitors on the neurohumoral systems of the human body is not the same. And positive hemodynamic and morphofunctional factors make it possible to confidently prescribe this pharmacological group of drugs for the treatment and improvement of prognosis in comorbid patients with MI.

**Key words:** myocardial infarction; comorbidity; secondary prevention; zofenopril.

**Метою дослідження** було оптимізувати комплексну медикаментозну терапію у гострий період ІМ для попередження розвитку СН у хворих із коморбідною патологією.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження включено 455 хворих на гострий ІМ з елевацією сегмента ST у віці (62,7±1,07) року, з них 342 (75,16 %) чоловіків, і 113 (24,84 %) жінок, які суттєво не відрізнялися за віком, середній вік жінок становив (61±0,83) року, чоловіків – (63,05±0,98) року.

Діагноз ІМ верифікували за чинними вітчизняними протоколами [3] та ESC (2017). Використано клінічні, лабораторні (загальноклінічні, біохімічні, у т. ч. імуноферментні з визначенням натрійуретичних пептидів – Nt-proBNP) та інструментальні методи дослідження. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ехокардіографії (ЕхоКС), післяінфарктне ремоделювання серця проаналізовано в динаміці впродовж 2 років поспіль.

Усі пацієнти отримували статини, антитромбоцитарні засоби, β-блокатори та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) упродовж

часу спостереження. Залежно від призначеного ІАПФ хворих поділили на 3 групи. Перша група (n=232) (51%) отримувала раміприл в дозі 2,5–5,0 мг, друга група (n=171) (38 %) – периндоприл 2,0–4,0 мг, третя група (n=52) (11%) – зофеноприл в початковій дозі 7,5 мг двічі на день із подальшим титруванням дози до 60 мг на добу. Призначення раміприлу і зофеноприлу проводилося почергово у міру надходження пацієнтів і до набору мінімальної статистичної групи більше 50 осіб (зофеноприл n=52). Периндоприл, як правило, призначали пацієнтам старшого віку.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакета прикладних програм SPSS®v.21.0 та редактора електронних таблиць Excel. Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програми SPSS v.21.0. Для порівняння середніх значень між групами використовували неспарений t-тест, а для оцінки динаміки показників у часі в межах однієї групи – спарений t-тест. Моделі динаміки показників у процесі довготривалого спостереження характеризували за коефіцієнтом достовірності апроксимації ( $R^2$ ). Для виявлення і встановлення рівня взаємозв'язку використано коефіцієнт кореляції Спірмена.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Супутню патологію у хворих на ІМ виявлено у 81,2 % обстежених. Частка коморбідної патології у різних групах пацієнтів відображена в таблиці 1.

У цілому за поліморбідністю та індексом коморбідності Charlson групи обстежених не різнились, що дозволило надалі адекватно оцінювати ефективність диференційованої терапії. Найчастіше ІМ супроводжувала АГ – 73,0 %. Інша судинна патологія в структурі коморбідності склала 22,3 %. Серед цих пацієнтів найбільший відсоток становили особи з перенесеним інсультом або транзиторними ішемічними атаками (8,0 %), облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок (3,4 %). Судинні

позакардіальні захворювання, зокрема мозкові інсульти достовірно частіше виявлялись у хворих на ІМ другої групи, що очевидно пов'язано з віковою різницею. Облітеруюче ураження судин нижніх кінцівок частіше діагностовано у пацієнтів третьої групи, де очевидно більший вплив на ураження судин мав цукровий діабет та ХОЗЛ, асоційоване з тютюнокурінням. Загалом, ЦД виявлено у 23,2 % хворих на ІМ.

Патологія шлунково-кишкового тракту була досить вагомою в структурі коморбідності – 26,1 %. В міру зниження частки супутня патологія розмістилась у наступному порядку: ревматичні хвороби (6,3 %), ХОЗЛ (16,83 %), патологія нирок (6,0 %), онкопатологія (2,7 %), захворювання щитоподібної залози (1,8 %). Супутні ревматичні хвороби і патологія щитоподібної залози закономірно частіше виявлялись при ІМ у осіб жіночої статі ( $p=0,002$ ).

Хворі з супутньою патологією були старші за віком ( $p=0,03$ ), з відносним збільшення частки осіб жіночої статі ( $p=0,02$ ): співвідношення жінок до чоловіків становило 1:2 (в групі без супутньої патології – 1:5) та з перевагою пацієнтів з надмірною масою тіла ( $p=0,0001$ ). Коморбідність по судинній патології тісно асоціювала з тютюнокурінням ( $r=0,201$ ,  $p=0,001$ ) та функціональним класом NYHA ( $r=0,108$ ,  $p=0,022$ ). Поєднання ІМ з ревматичними захворюваннями, зокрема остеоартрозом, тісно корелювало з наявністю супутньої патології шлунково-кишкового тракту ( $r=0,192$ ,  $p=0,048$ ), очевидно за рахунок вживання нестероїдних протизапальних середників. Останні, як відомо, мають вагомий вплив на серцево-судинну патологію, в тому числі – сприяють розвитку ІМ.

Для лікування ІМ на сьогодні застосовують загальноприйняті протоколи, в яких зазначено застосування (за відсутності протипоказань) тромболітиків, перкутанного коронарного втручання (ПКВ) або аортокоронарного шунтування, антитромбоцитарних засобів, статинів,  $\beta$ -адреноблокаторів,

Таблиця 1. Супутня патологія в групах дослідження (%)

Патологія	Перша група (n=232)	Друга група (n=171)	Третя група (n=52)	p
Коморбідність (поліморбідність)	79,7	81,3	82,7	$p_{1-2,3} > 0,05$
Індекс Charlson, ум. од. (M±m)	4,0±0,2	5,0±0,4	4,0±0,1	$p_{1-2,3} > 0,05$
Артеріальна гіпертензія (АГ)	76,3	75,5	67,3	$p_{1-2,3} > 0,05$
Перенесений інсульт /ТІА	6,0	12,3	5,8	$p_{1-2} = 0,026$
Облітеруючий атеросклероз	2,2	2,3	7,7	$p_{1-3} = 0,036$
Цукровий діабет (ЦД)	23,4	21,1	25,0	$p_{1-2,3} > 0,05$
Гастроентерологічна патологія	26,3	25,1	26,9	$p_{1-2,3} > 0,05$
ХОЗЛ	10,3	15,2	25,0	$p_{1-3} = 0,003$
Патологія нирок	6,0	8,2	3,8	$p_{1-2,3} > 0,05$
6,0 %; 2–7 %	6,0	7,0	5,8	$p_{1-2,3} > 0,05$
Онкопатологія	3,4	2,9	1,9	$p_{1-2,3} > 0,05$
Патологія щитоподібної залози	1,3	2,3	1,9	$p_{1-2,3} > 0,05$

та обов'язково – ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину.

Однак коморбідна патологія негативно впливала на вибір фармакоінвазивної технології лікування ІМ ( $r=-0,097$ ,  $p=0,027$ ). Вік пацієнтів теж мав стримуєчий вплив на вибір лікування і застосування фармакоінвазивної технології ( $r=-0,215$ ,  $p=0,0001$ ), призначення статинів ( $r=-0,135$ ,  $p=0,002$ ), аспірину ( $r=-0,189$ ,  $p=0,0001$ ), тієнопіридинів ( $r=-0,087$ ,  $p=0,048$ ),  $\beta$ -адреноблокаторів ( $r=-0,135$ ,  $p=0,002$ ).

Незважаючи на наявність супутньої патології травної системи, зокрема виразкової хвороби (перша група – 11,2 %; друга – 9,9 %; третя – 9,6 %), більшості пацієнтам призначали аспірин у гострий період ІМ ( $r=-0,078$ ,  $p=0,075$ ).

Супутня онкопатологія мала вплив на обмеження у призначенні антитромбоцитарних препаратів, зокрема аспірину ( $r=-0,238$ ,  $p=0,0001$ ) і клопідогрелю ( $r=-0,140$ ,  $p=0,002$ ) та статинів ( $r=-0,126$ ,  $p=0,005$ ).

Застосування ІАПФ у післяінфарктному періоді, з точки зору патофізіології, має величезний

вагомий вплив на формування та розвиток післяінфарктного серця та СН [4]. Для прогнозування розвитку СН упродовж 3 місяців у динаміці визначено рівні Nt-proBNP [5] на тлі комбінованої терапії із застосуванням різних ІАПФ. Отримані результати (табл. 2) визначили преференції застосування саме зофеноприлу з метою попередження розвитку хронічної СН у післяінфарктних хворих в умовах коморбідної патології. Оскільки одним із факторів формування післяінфарктної СН є ремоделювання міокарда, простежено його прояви упродовж 24 місяців (у перший рік – через 3, 6, 12 міс. після ІМ) на тлі диференційованої терапії (табл. 2).

Післяінфарктне ремоделювання було найбільш оптимальним в третій групі й характеризувалось збереженням передньо-заднього розміру та об'єму лівого передсердя в групі, зменшенням дилатації камер серця із збереженням їх нормальної геометрії, масометричних показників та відновленням скоротливості лівого шлуночка до 2 року спостереження

**Таблиця 2.** Динаміка Nt-proBNP і морфофункціональних характеристик міокарда за даними ехокардіоскопії у групах обстежених (M $\pm$ m)

Група	Показник				R <sup>2</sup>
	Ntp-roBNP, pg/ml				
Перша	250,76 $\pm$ 135,48	436,62 $\pm$ 158,48	322,30 $\pm$ 91,71		0,20
Друга	386,96 $\pm$ 98,21	420,60 $\pm$ 72,27	285,00 $\pm$ 58,67		0,55
Третя	442,96 $\pm$ 46,36	369,11 $\pm$ 55,83	309,11 $\pm$ 65,28		0,88
	Передньо-задній розмір лівого передсердя, см				
Перша	3,79 $\pm$ 0,11	4,20 $\pm$ 0,14	3,94 $\pm$ 0,12	4,06 $\pm$ 0,16	0,08
Друга	4,04 $\pm$ 0,10	4,27 $\pm$ 0,12	4,31 $\pm$ 0,13	4,46 $\pm$ 0,15	0,89
Третя	4,01 $\pm$ 0,16	4,07 $\pm$ 0,19	4,05 $\pm$ 0,16	4,00 $\pm$ 0,28	0,18
	Індексований розмір лівого шлуночка, см/м <sup>2</sup>				
Перша	2,71 $\pm$ 0,06	2,73 $\pm$ 0,07	2,74 $\pm$ 0,09	2,81 $\pm$ 0,09	0,85
Друга	2,75 $\pm$ 0,09	2,76 $\pm$ 0,09	2,81 $\pm$ 0,10	2,80 $\pm$ 0,10	0,77
Третя	3,05 $\pm$ 0,11	3,02 $\pm$ 0,12	3,00 $\pm$ 0,12	2,97 $\pm$ 0,10	0,99
	Індексований розмір правого шлуночка, см/м <sup>2</sup>				
Перша	1,22 $\pm$ 0,03	1,25 $\pm$ 0,04	1,27 $\pm$ 0,04	1,32 $\pm$ 0,04	0,97
Друга	1,22 $\pm$ 0,04	1,26 $\pm$ 0,04	1,31 $\pm$ 0,05	1,34 $\pm$ 0,05	0,99
Третя	1,26 $\pm$ 0,05	1,25 $\pm$ 0,05	1,25 $\pm$ 0,05	1,20 $\pm$ 0,04	0,73
	Відносна товщина стінок, од.				
Перша	0,44 $\pm$ 0,02	0,44 $\pm$ 0,02	0,45 $\pm$ 0,01	0,44 $\pm$ 0,02	0,07
Друга	0,48 $\pm$ 0,02	0,48 $\pm$ 0,02	0,45 $\pm$ 0,02	0,46 $\pm$ 0,03	0,59
Третя	0,42 $\pm$ 0,02	0,41 $\pm$ 0,03	0,40 $\pm$ 0,02	0,40 $\pm$ 0,02	0,89
	Ступінь вкорочення лівого шлуночка, %				
Перша	24,04 $\pm$ 0,88	25,12 $\pm$ 1,14	26,28 $\pm$ 1,53	27,31 $\pm$ 1,62	0,99
Друга	23,88 $\pm$ 0,87	24,00 $\pm$ 0,75	23,48 $\pm$ 0,87	21,95 $\pm$ 1,21	0,74
Третя	23,99 $\pm$ 2,30	24,43 $\pm$ 2,38	24,92 $\pm$ 1,90	26,12 $\pm$ 1,84	0,94

Примітка. R<sup>2</sup> – коефіцієнт достовірності апроксимації.

## ВИСНОВКИ

За отриманими результатами, неоднаковий вплив різних ІАПФ на нейрогуморальні механізми патології (у нашому випадку – за резуль-

татами динаміки Nt-proBNP), гемодинамічні та морфофункціональні чинники (за даними ультрасонографічного дослідження) післяінфарктного ремоделювання серця є підставою для

диференційованого призначення цієї фармакологічної групи препаратів для оптимізації лікування

і покращення найближчого і віддаленого прогнозу в коморбідних пацієнтів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Державна служба статистики України, 2019. Населення України за 2018 рік. Демографічний щорічник Коефіцієнти смертності за основними класами причин смерті, статтю померлих // [http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat\\_u/2019/zb/12/zb\\_ukr\\_2018.pdf](http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2019/zb/12/zb_ukr_2018.pdf)
2. George A. Impaired glucose tolerance or newly diagnosed diabetes mellitus diagnosed during admission adversely affects prognosis after myocardial infarction: an observational study / A. George, R. T. Bhatia, G. L. Buchanan [et al.] // *Plos One*. – 2015. – Vol. 10, No. 11. – P. 1–11.
3. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / Всеукр. асоц. кар-

діологів ; за ред. В. М. Коваленка [та ін.]. – 3-тє вид., переробл. і допов. – К. : Моріон, 2018. – 223 с.

4. Патолофізіологічні механізми розвитку і прогресування міокардіальної дисфункції у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда / В. П. Іванов, О. В. Щербак, О. Ф. Білонько, В. П. Щербак // *Укр. мед. часопис*. – 2015. – Т. 4, № 108. – С. 26–30.

5. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials / Hans-Peter Brunner-La Rocca, Luc Eurlings, A. Mark Richards [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2015. – Vol.17, Issue12. – P. 1252–1261.

#### REFERENCES

1. Coefficient of mortality according to the main causes of death, sex of the died people. State department of statistics in Ukraine, 2019. Inhabitants of Ukraine in 2018. Demographical situation in Ukraine every year. Available from: [http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat\\_u/2019/zb/12/zb\\_ukr\\_2018.pdf](http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2019/zb/12/zb_ukr_2018.pdf). Ukrainian.
2. George A, Raghav T, Bhatia T, Gill L., Buchanan. Impaired glucose tolerance or newly diagnosed diabetes mellitus diagnosed during admission adversely affects prognosis after myocardial infarction: an observational study. *Plos One*. 2015;10(11): 1-11.
3. Kovalenko V.M. Cardio-vascular diseases. Classification, standards in diagnostic and treatment process. 3<sup>rd</sup>

Edition. [Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування] Київ: Morion; 2018. Ukrainian.

4. Ivanow BP, Shcherbak OF, Bilonko VP. [Pathophysiological mechanisms of development and progression of myocardial dysfunction in patients with myocardial infarction]. *Ukr med chasopys*. 2015;4(108). Ukrainian.

5. Hans-Peter Brunner-La Rocca, Luc Eurlings, A. Mark Richards. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(12): 1252-61.

Отримано 10.10.20

УДК 615.357:616.36-008.9:616.61-002]-092.9  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11802

І. О. Коляник, І. В. Геруш

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ НЕФРОПАТІЇ

Вплив мелатоніну на антиоксидантну систему печінки щурів при експериментальній нефропатії

І. О. Коляник, І. В. Геруш

Буковинський державний медичний університет,  
м. Чернівці

**Резюме.** Ураження нирок призводить до ускладнення багатьох соматичних захворювань і підвищує ризик смерті у пацієнтів. Це зумовлює необхідність пошуку засобів ефективної та безпечної фармакологічної корекції нефропатій різної етіології. Печінка та нирки відіграють важливу роль також у знешкодженні ксенобіотиків, тому вони більш схильні до окиснювальних ушкоджень. Мелатонін – гормон епіфіза, який володіє протизапальними та антиоксидантними властивостями. Доцільним є дослідження його ефектів на антиоксидантну систему печінки при захворюваннях нирок.

**Мета дослідження** – оцінити вплив мелатоніну на антиоксидантну систему печінки щурів при експериментальній нефропатії.

**Методи і методи.** Експеримент проведено на 127 нелінійних щурах-самцях масою 0,16–0,18 кг. Експериментальну нефропатію моделювали за допомогою одноразового внутрішньочеревного введення фолієвої кислоти в дозі 250 мг/кг маси тіла. Мелатонін вводили інтрагастрально упродовж 3-х та 7-ми днів після моделювання нефропатії в дозі 10 мг/кг. Стан антиоксидантної системи печінки оцінювали за показниками активності SOD, каталази, GP, GST та вмісту відновленого глутатіону в постмітохондріальній фракції печінки.

**Результати.** У печінці тварин з експериментальною нефропатією спостерігали суттєві порушення досліджуваних показників антиоксидантної системи. Так, активність GP, GST, вміст відновленого глутатіону знижувалась, а активність SOD та каталази зростала в печінці щурів із нефропатією на 3 добу експерименту порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. Введення мелатоніну за умов нефропатії сприяло нормалізації активності SOD, каталази, GST та вмісту відновленого глутатіону на 7 добу експерименту, хоча активність GP залишалася зниженою.

**Висновки.** У тварин з експериментальною нефропатією спостерігається дисбаланс показників антиоксидантної системи, що, ймовірно, зумовлено посиленням вільнорадикальним ушкодженням біомолекул. Введення мелатоніну упродовж 7 днів сприяє норма-

©І. О. Коляник, І. В. Геруш, 2020

Melatonin effect on the liver antioxidant system of rats with experimental nephropathy

I. O. Koliaynk, I. V. Gerush

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

e-mail: gerushiv@ukr.net

**Summary.** Kidney lesion results in complications of many somatic diseases and increases the risk of death of patients determining the necessity to find means of effective and safe pharmacological correction of nephropathy of various etiologies. The liver and kidneys play an important role in neutralization of xenobiotics, therefore they are more inclined to oxidative damage. Melatonin is a hormone secreted by the pineal gland possessing anti-inflammatory and anti-oxidant properties. Examination of its effects produced on the antioxidant liver system in case of kidney diseases is reasonable.

**The aim of the study** – to assess melatonin effect on the liver antioxidant system of rats with experimental nephropathy.

**Materials and Methods.** The experiment was conducted on 127 nonlinear male rats with the body weight of 0.16–0.18 kg. Experimental nephropathy was simulated by means of a single injection of folic acid into the peritoneum in the dose of 250 mg/kg of the body weight. Melatonin was introduced into the stomach during 3 and 7 days after nephropathy simulation in the dose of 10 mg/kg. The state of the liver antioxidant system was assessed by the parameters of SOD, catalase, GP, GST activity and the content of reduced glutathione in the post-mitochondrial liver fraction.

**Results.** Considerable disorders of the antioxidant system examined parameters were found in the liver of animals with experimental nephropathy. Thus, GP, GST activity, the content of reduced glutathione decreased, and the activity of SOD and catalase in the liver of rats with nephropathy increased on the 3<sup>rd</sup> day of experiment versus similar parameters of the control group. Melatonin introduction under conditions of nephropathy promoted normalizing SOD, catalase, GST activity and the content of reduced glutathione on the 7<sup>th</sup> day of the experiment, though GP activity remained reduced.

**Conclusions.** Imbalance of the antioxidant system parameters is found in animals with experimental nephropathy, which might be caused by intensified free radical damage of the biomolecules. Melatonin introduction during 7 days promotes normalizing of the

лізації показників антиоксидантної системи у печінці щурів із нефропатією, що, ймовірно, зумовлено його здатністю безпосередньо знешкоджувати токсичні сполуки й активувати антиоксидантні ензими.

**Ключові слова:** експериментальна нефропатія; антиоксидантна система; печінка; мелатонін; фолієва кислота; СОД; каталаза; глутатіон.

## ВСТУП

Сьогодні в світі гостре ушкодження нирок і, як наслідок – смертність, залишається на високому рівні та становить приблизно 20–75 %. Високий рівень захворюваності та смертності пов'язаний також із поширеністю COVID-19 в усьому світі, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром. У більшості хворих зростає кількість позалегенових ускладнень різних органів та систем, у тому числі й нирок. Частота гострого ушкодження нирок (ГУН) у пацієнтів, інфікованих COVID-19, складає від 3 до 6 %, підвищуючись до 15–58 % у хворих, які перебувають у критичному стані. У померлих частота виникнення ГУН значно вища та становить 53 %. Науковці припускають, що ГУН корелює не лише з тяжкістю захворювання, а й має прогностичне значення [1].

Основою патогенезу ниркової патології є розвиток оксидативного стресу, що супроводжується оксидантно-антиоксидантним дисбалансом, і як наслідок – ураження печінки, – головного детоксикаційного органа.

Потреба у засобах ефективної та безпечної фармакологічної корекції нефропатій різної етіології вимагає від світової фармацевтичної промисловості розширення напрямків у цій сфері. Недостатні методи лікування зумовлюють необхідність для удосконалення фармакотерапії та впровадження інших, ефективніших засобів нефропротекції, які впливатимуть на етіологічний, патогенетичний і симптоматичний компоненти захворювання [2].

Мелатонін – гормон епіфіза, який володіє проти-запальними та антиоксидантними властивостями. Тому доцільним є дослідження його ефектів на антиоксидантну систему печінки при захворюваннях нирок. Мелатонін відомий як ефективний «перехоплювач» вільних радикалів. Окрім прямої дії на вільні радикали, мелатонін стимулює синтез глутатіону та підвищує рівень антиоксидантних ферментів [3, 4]. Також мелатонін підвищує активність I та IV мітохондріального комплексу дихального ланцюга, що запобігає «втєчі» електронів та зменшує ризик виникнення оксидативного стресу [5].

З огляду на вищезазначені дані, для дослідження були обрані ферменти, дія яких спрямована на посилення антиоксидантного захисту, індукцію мембранопротекторних та цитопротекторних механізмів у поєднанні з вираженою детоксикаючою активністю.

*antioxidant system parameters in the liver of rats with nephropathy, which might be stipulated by its ability to directly neutralize toxic compounds and activate antioxidant enzymes.*

**Key words:** experimental nephropathy; antioxidant system; liver; melatonin; folic acid; SOD; catalase; glutathione.

**Метою дослідження** було оцінити вплив мелатоніну на антиоксидантну систему печінки щурів при експериментальній нефропатії.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальне дослідження виконано на 127 білих нелінійних щурах-самцях масою тіла 0,16–0,18 кг. Моделювання нефропатії здійснювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення фолієвої кислоти (Sigma-Aldrich, США) у дозі 250 мг/кг маси тіла [6]. Тварин поділили на 5 груп: перша – контрольні тварини; друга – щури із змодельованою експериментальною нефропатією (3 день); третя – тварини, яким на тлі моделювання експериментальної нефропатії щоденно вводили мелатонін (Sigma-Aldrich, США) із розрахунку 10 мг/кг маси тіла внутрішньошлунково (3 день); четверта – щури із змодельованою нефропатією (7 день); п'ята – тварини із експериментальною нефропатією, яким щоденно вводили мелатонін в дозі 10 мг/кг маси (7 день). Тварини перебували в умовах віварію зі сталим температурним режимом (18–22 °С), відносній вологості повітря (50–55 %) в окремих обмінних клітках у сформованих групах, на постійному збалансованому режимі харчування з вільним доступом до води та їжі. Всі дослідження виконано відповідно до положень Директиви Ради Європи 2010/63/ EU про захист тварин, що використовуються для наукової мети.

Для оцінки стану антиоксидантного захисту печінки визначали показники активності каталази [КФ 1.11.1.6] (КАТ) [7], супероксиддисмутази [КФ 1.15.1.1] (SOD) [8], глутатіонпероксидази [КФ 1.11.1.9] (GP) [9,10], глутатіон-S-трансферази [КФ 2.5.1.18] (GST) [11] та вміст відновленого глутатіону (GSH) [12].

Рівень білка визначали за методом Лоурі [13]. Вимірювання проводили на спектрофотометрі Agilent Cary 60. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням непараметричного критерію Вілкоксона. Достовірними вважали відмінності при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Ми встановили (табл.), що експериментальна нефропатія призводить до підвищення активності супероксиддисмутази на 3-й день експерименту

на 30,4 % та активності каталази на 3 та 7 день на 24,9 % та 19,4 % відповідно, порівняно з групою контрольних тварин, і свідчить про активацію цих ензимів у відповідь на зростання АФК.

Антиоксидантні ензими, такі, як супероксиддисмутаза та каталаза перетворюють активні форми кисню в більш стабільні молекули шляхом складного каскаду реакцій. Одним із найбільш ефективних внутрішньоклітинних ензимів є SOD, яка каталізує реакцію дисмутації  $O_2^{\cdot-}$  до  $H_2O_2$ , цим самим зменшуючи кількість супероксидних аніон-радикалів [14]. А каталаза здійснює перетворення  $H_2O_2$  до води та кисню. Обидва ензими, діючи синергічно, відіграють ключову роль у захисті клітин від окиснювального uszkodження та підтриманні клітинного окисно-відновлювального гомеостазу [15].

Глутатіон – ендogenous трипептид, є найпотужнішим антиоксидантом та детоксикантом завдяки реактивності SH-групи, яка, як сильний нуклеофіл, зв'язує електрофіли. Глутатіон бере участь у білковому та вуглеводневому обміні, впливаючи на процеси гліколізу в тканинах та виявляючи гепатопротекторну дію.

Ми встановили зниження вмісту GSH на 33,6 %, глутатіонпероксидазної активності на 11,6 %, глутатіон-S-трансферазної активності – на 22,7 % на 3-й день виникнення нефропатії, та зниження вмісту GSH та активності GP на 7-й день у тварин з нефропатією на 23,1 та 36,5 % відповідно порівняно з контролем.

Глутатіонпероксидаза знешкоджує пероксид гідрогену та гідропероксиди ліпідів, але швидкість реакцій знешкодження цих сполук залежить від вмісту відновленого глутатіону в клітинах. Тому таке зниження активності GP може бути результатом зниженого вмісту GSH.

Глутатіон-S-трансфераза є одним із основних ензимів глутатіонової системи, що забезпечує детоксикацію токсичних сполук. Як і GP, активність GST залежить від концентрації відновленого глутатіону, оскільки з цим ензимом кон'югують токсичні сполуки, в тому числі продукти пероксидного окиснення біополімерів, які утворюються в резуль-

таті активації вільнорадикальних процесів. Відомо, що активність GP і GST найвищою є в печінці, у зв'язку з провідною роллю даного органа в знешкодженні токсичних сполук [4].

Введення мелатоніну мало позитивний вплив на активність супероксиддисмутази та каталази, що проявлялося в зниженні цих показників на 19,4 та 18,4 % відповідно на 3-й день експерименту порівняно з показниками тварин із нефропатією. Також мало місце зниження активності каталази на 16,8 % на 7-й день після введення мелатоніну порівняно з показниками експериментальних тварин із нефропатією. Активність каталази досягала рівня контрольних тварин, що свідчить про потужні антиоксидантні властивості мелатоніну.

Ведення мелатоніну сприяло зростанню вмісту GSH як на 3-й, так і на 7-й день експерименту на 30,3 та 24,2 % відповідно, порівняно з показниками тварин із нефропатією, що, ймовірно, свідчить про встановлення тиол-дисульфідної рівноваги, яка необхідна для здійснення таких процесів, як функціонування мембранних структур і цитоскелета, клітинного поділу, регуляції активності гормонів. Встановлено, що мелатонін підвищував активність GP на 39,2 % на 7-й день, порівняно з показниками тварин із нефропатією, однак все ще достовірно відрізнявся від показників контролю.

Використання екзогенних антиоксидантів сприяє нормалізації окисно-відновного балансу та зменшенню uszkodження ниркової тканини молекулами активних форм кисню. Такий вплив мелатоніну на антиоксидантну систему може бути зумовлений тим, що мелатонін може легко проходити через клітинні мембрани, завдяки своїй високій ліофільності та гідрофільності, цим самим безпосередньо впливаючи на рівень вільних радикалів, сприяючи зниженню окиснювального стресу. Або ж стимулюючи активність ряду антиоксидантних ензимів, у тому числі й ензимів синтезу глутатіону – важливого неферментативного низькомолекулярного антиоксиданту, таким чином синергічно взаємодіючи з ним [13]. Крім того, мелатонін здатен покращувати роботу дихального ланцюга мітохондрій, дозволяючи уникнути генерації вільних радикалів [16].

**Таблиця.** Активність показників антиоксидантної системи печінки щурів при експериментальній нефропатії

	SOD, Од/мг протеїну	КАТ, мкМ/хв×г протеїну	GSH, нмоль/мг тканини	GP, нмоль/хв×мг протеїну	GST, нмоль/хв×мг протеїну
Контроль	0,79±0,02	35,16 ±1,34	6,81±0,25	169,8±7,2	61,52±2,34
Нефропатія, 3 день	1,03±0,07 *	43,93±1,79*	4,52±0,36*	150,1±7,9**	47,55±1,99*
Нефропатія+мелатонін, 3 день	0,83±0,05#	35,83±2,25##	5,89±0,38*.,##	151,4±6,1**	49,04±2,72*
Нефропатія, 7 день	0,88±0,04	41,98±2,90**	5,24±0,35*	107,7±9,9*	56,21±5,40
Нефропатія+мелатонін, 7 день	0,82±0,05	34,92±3,18##	6,51±0,40###	150,0±7,8**.,##	58,76±7,74

Примітка. Дані представлено у вигляді середня±стандартна помилка середньої (M±m); \* – статистично значущі відмінності порівняно з показниками контрольної групи тварин; # – статистично значущі відмінності порівняно з показниками групи тварин із нефропатією; р<0,01; \*\* – статистично значущі відмінності порівняно з показниками контрольної групи тварин; ## – статистично значущі відмінності порівняно з показниками групи тварин із нефропатією на 7-й день експерименту, р<0,05.

## ВИСНОВКИ

Отже, при моделюванні нефропатії фоліевою кислотою, спостерігається дисбаланс показників антиоксидантної системи, що, ймовірно, зумовлено посиленням вільнорадикальним ушкодженням біомо-

лекул. Введення мелатоніну упродовж 7 днів сприяє нормалізації показників антиоксидантної системи у печінці щурів із нефропатією, що зумовлено його здатністю безпосередньо знешкоджувати токсичні сполуки й активувати антиоксидантні ензими.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Renal impairment and its impact on clinical outcomes inpatients who are critically ill with COVID-19: a multicentreobservational study / M. Gasparini, S. Khan, J. M. Patel [et al.] // *Anaesthesia*. – 2020.

2. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury / E. J. Hoste, J. A. Kellum, N. M. Selby [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2018. – No. 14 (10). – P. 607–625.

3. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings / K. B. Juybari, M. H. Pourhanifeh, A. Hosseinzadeh [et al.] // *Virus Res.* – 2020. – No. 287. – P. 108–198.

4. Luhnich N. Effects of 7-day melatonin introduction on the hydrogen sulfide production and glutathione system in the liver of alloxan induced diabetic rats / N. Luhnich, I. Gerush // *Georg. Med. News.* – 2019. – No. 4 (289). – P. 135–139.

5. Melatonin as a modulator of degenerative and regenerative signaling pathways in injured Retinal Ganglion Cells / K. B. Juybari, A. Hosseinzadeh, H. Ghaznavi [et al.] // *Curr. Pharm.* – 2019. – No. 25 (28). – P. 3057–3073.

6. Folic acid induces acute renal failure (ARF) by enhancing renal prooxidant state / A. Gupta, V. Puri, R. Sharma, R. Puri. // *Exper. and Toxic. Pathol.* – 2012. – No. 64 (3) – P. 225

7. Метод определения активности каталазы / К. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19

8. Дубинина Е. Е. Активность и изoenзимный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека / Е. Е. Дубинина, Л. Я. Сальникова, Л. Ф. Ефимова // *Лаб. дело.* – 1983. – № 10. – С. 30–33.

## REFERENCES

1. Gasparini M, Khan S, Patel JM, Parekh D, Bangash MN, Stümpfle R, et al. Renal impairment and its impact on clinical outcomes inpatients who are critically ill with COVID-19: a multicentreobservational study. *Anaesthesia*. 2020. DOI: 10.1111/anae.15293.

2. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(10): 607-25. DOI: 10.1038/s41581-018-0052-0.

3. Bahrampour Juybari K, Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Hemati K, Mehrzadi S. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings. *Virus Res*. 2020;287: 108-98.

4. Luhnich N, Gerush I. Effects of 7-day melatonin introduction on the hydrogen sulfide production and glutathione system in the liver of alloxan induced diabetic rats. *Georg Med News*. 2019;289: 135-9.

5. Juybari KB, Hosseinzadeh A, Ghaznavi H, Kamali M, Sedaghat A, Mehrzadi S, et al. Melatonin as a modulator

9. Власова С. Н. Активность глутатионзависимых энзимов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С. Н. Власова, Е. И. Шабулина, И. А. Перелегина // *Лаб. дело.* – 1990. – № 8. – С. 19–22.

10. Геруш І. В. Стан глутатионової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настійки ехінацеї пурпурової / І. В. Геруш, І. Ф. Мецишен // *Вісник проблем біол. та медицини.* – 1998. – № 7. – С. 10–15.

11. The identity of glutathione S-transferase B with ligandin, a major binding protein of liver / W. H. Habig, M. J. Pabs, G. Fleischer [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 1974. – No. 71. – P. 3879 – 3882

12. Карпищенко А. И. Глутатионзависимая антиоксидантная система в некоторых тканях крыс в условиях острого отравления дихлорэтаном / А. И. Карпищенко, С. И. Глушков, В. В. Смирнов // *Токсикологический вестник.* – 1997. – С. 17–23.

13. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randall // *J. Biol. Chem.* – 1951. – No. 193 (1). – P. 265–275.

14. Hacısevki A. An overview of melatonin as an antioxidant molecule: A biochemical approach. / A. Hacısevki, B. Baba // *Mol. Biol. Clin. Pharm. Approaches.* – 2018. – P. 59–85.

15. Role of catalase in oxidative stress- and age-associated degenerative diseases / N. Ankita, Y. Liang-Jun, J. Chandan Kumar, D. Nilanjana. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2019.

16. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease / J. N. Peoples, A. Saraf, N. Ghazal [et al.] // *Exp. Mol. Med.* – 2019. – No. 51. – P. 1–13.

of degenerative and regenerative signaling pathways in injured Retinal Ganglion Cells. *Curr Pharm*.2019;25(28): 3057-73. DOI:10.2174/1381612825666190829151314.

6. Gupta A, Puri V, Sharma R, Puri R. Folic acid induces acute renal failure (ARF) by enhancing renal prooxidant state. *Exper and Toxic Pathol*. 2012; 64(3): 225

7. Koroliuk, KA, Ivanova LI, Maiorova IG, Tokarev VE. [Method of determination of catalase activity]. *Lab delo*.1988;1: 16-9. Russian.

8. Dubynina EE, Salnykova LA, Efymova LF. [Activity and isoenzyme spectrum of erythrocyte superoxide dismutase and human blood plasma]. *Lab delo*.1983;10: 30-3. Russian.

9. Vlasova SN, Shabunina EI, Perslegina IA. [The activity of glutathione-dependent erythrocyte enzymes in children with chronic liver diseases]. *Lab delo*. 1990;8: 19-22. Russian.

10. Gerush, IV. Meshchysheh, IF. [The state of the glutathione blood system under the conditions of experimental

ulcerative lesions of the gastroduodenal zone and the action of tincture of Echinacea purpurea]. *Visnyk problem biol ta medytsyny*. 1998;7: 10-5.

11. Habig WH, Pabs MJ, Fleischner G. The identity of glutathione S-transferase B with ligandin, a major binding protein of liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1974;71(10): 3879-82.

12. Karpishchenko AI, Glushkov SI, Smirnov VV. [Glutathione-dependent antioxidant system in some tissues of rats under conditions of acute poisoning with dichloroethane]. *Toksikol vestn*. 1997;3: 17-23. Russian.

13. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193(1): 265-75.

14. Hacışevki A, Baba B. An overview of melatonin as an antioxidant molecule: A biochemical approach. *Mol Biol Clin Pharm Approaches*. 2018; 59-85.

15. Ankita N, Liang-Jun Y, Chandan Kumar J, Nilanjana D. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019.

16. Peoples JN, Saraf A, Ghazal N, Pham TT, Kwong JQ. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Exp Mol Med*. 2019;51: 1-13.

Отримано 10.10.20

## ЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ В ПРОГНОСТИЧНІЙ ОЦІНЦІ ЕТАНОЛОВОГО УШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ В ЩУРІВ ІЗ РІЗНОЮ ЕМОЦІЙНІСТЮ

**Значення молекул середньої маси в прогностичній оцінці етанолового ушкодження печінки в щурів із різною емоційністю**

О. А. Костюк, О. В. Денефіль

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

**Резюме.** Алкогольне ушкодження печінки є великим економічним та демографічним тягарем у всьому світі. Одним із синдромів, який завжди супроводжує ушкодження печінки, є ендогенна інтоксикація, наявність якої можна визначити за вмістом молекул середньої маси (МСМ). Рівень МСМ залежить від метаболізму організму і є прогностичним критерієм порушення обмінних процесів.

**Мета дослідження** – визначити ступінь ендогенної інтоксикації за вмістом молекул середньої маси у сироватці крові щурів-самців із різним ступенем емоційності при етаноловому ушкодженні печінки.

**Матеріали і методи.** Досліди виконано на 192 білих безпородних високо- і низькоемоційних щурах-самцях (ВЕ і НЕ). Емоційність тварин визначали за методом «відкрите поле». Усіх щурів поділили на наступні групи: контроль, глюкоза 7 днів, етаноловий гепатит (ЕГ); глюкоза 60 днів, етаноловий гепатоз (Гз), етаноловий фіброз (ЕФ), етаноловий цироз (ЕЦ). Рівень інтоксикації у сироватці крові визначали за вмістом молекул середньої маси при довжинах хвилі  $\lambda=238; 254; 260$  і  $280$  нм.

**Результати.** Найбільше накопичення МСМ<sub>238</sub> було при ЕГ як у ВЕ, так і НЕ, а далі при ЕГ, більше виражено у НЕ, при ЕФ – у ВЕ і при ЕЦ незалежно від емоційності. Найбільше накопичення МСМ<sub>254</sub> було при ЕГз, більше у ВЕ, далі при ЕГ незалежно від емоційності, при ЕЦ і ЕФ – у ВЕ та при ЕФ і ЕЦ – у НЕ. Найбільше накопичення МСМ<sub>260</sub> було при ЕГз, більше у ВЕ, далі при ЕЦ як у ВЕ, так і НЕ, при ЕФ, більше виражено у ВЕ та при ЕГ незалежно від емоційності. Найбільше накопичення МСМ<sub>280</sub> у ВЕ тварин було в такому порядку ЕГ>ЕЦ>ЕФ=ЕГз, у НЕ – ЕГ>ЕЦ>ЕГз>ЕФ.

**Висновки.** Дослідження ендогенної інтоксикації за вмістом МСМ показало, що етанол має токсичний вплив на організм. Руйнування гепатоцитів зменшується в міру поглиблення патологічного процесу – від гепатозу до цирозу печінки. Залежність від емоційного стану тварини в розвитку етанолового

**Significance of middle mass molecules in prognosis assessment of ethanol liver damage in rats with different emotionality**

O. A. Kostiuk, O. V. Denefil

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: denefil@tdmu.edu.ua

**Summary.** Alcoholic liver damage is a major economic and demographic problem worldwide. One of the syndromes that always accompany liver damage is endogenous intoxication, the presence of which can be determined by the content of middle mass molecules (MMM). The level of MMM depends on the body's metabolism and is a prognostic criterion for metabolic disorders.

**The aim of the study** – to determine the degree of endogenous intoxication by the content of middle mass molecules in the serum of male rats with varying degrees of emotionality in ethanol liver damage.

**Materials and Methods.** The experiments were performed on 192 white outbred high- and low-emotional male rats (HE and LE). The emotionality of rats was determined by the method of "open field". All rats were divided into the following groups: control, glucose 7 days, ethanol hepatitis (EG); glucose 60 days, ethanol hepatosis (EGs), ethanol fibrosis (EF), ethanol cirrhosis (EC). The level of intoxication in the serum was determined by the content of molecules of middle mass at wavelengths  $\lambda = 238, 254, 260$  and  $280$  nm.

**Results.** The greatest accumulation of MMM<sub>238</sub> was with EGs in both HE and LE, and then with EG, more dominant in LE, with EF – in HE and EC, regardless of emotionality. The greatest accumulation of MMM<sub>254</sub> was at EGs, more at HE, then at EG regardless of emotionality, at EC and EF – higher in HE and at EF and EC – higher in LE. The greatest accumulation of MMM<sub>260</sub> was at EGs, more at HE, then at EC in both HE and LE, at EF, more at HE and at EG regardless of emotionality. The largest accumulation of MMM<sub>280</sub> in HE animals was in the following order EG> EC> EF = EGs, in LE – EG> EC> EGs> EF.

**Conclusions.** A study of endogenous intoxication on the content of MMM showed that ethanol has a toxic effect on the body. The destruction of hepatocytes decreases as the pathological process deepens from hepatosis to liver cirrhosis. Dependence on the emotional state of the animal in the development of ethanol damage to the body is manifested only in hepatitis and fibrosis. The largest accu-

ушкодження організму проявляється тільки при гепатиті та фіброзі. Найбільше накопичення токсичних речовин наступне: у високоемоційних тварин – гепатоз>гепатит>фіброз=цироз, у низькоемоційних – гепатит>гепатоз>фіброз>цироз.

**Ключові слова:** печінка, ендогенна інтоксикація; гепатит; цироз.

## ВСТУП

Вживання алкоголю є великим економічним та демографічним тягарем у всьому світі, оскільки спричинює хронічну патологію печінки, зокрема стеатоз, гепатит, фіброз, цироз і аденокарциному. 48 % смертей у США у хворих на цироз печінки пов'язані з вживанням алкоголю [1]. Одним із синдромів, який завжди супроводжує ушкодження печінки, є ендогенна інтоксикація, наявність якої можна визначити за вмістом молекул середньої маси (МСМ) [2, 3].

МСМ є біохімічним маркером, що відображає рівень патологічного протеїнового метаболізму. Вони поділяються на дві великі групи – речовини середньої молекулярної маси та олігопептиди. Перша група є небілковими похідними різної природи, що накопичуються в організмі. Друга група, олігопептиди, є речовинами пептидної природи, які виконують регуляторні й нерегуляторні функції. Рівень МСМ залежить від метаболізму організму і є прогностичним критерієм порушення обмінних процесів. Особливістю МСМ є їх висока біологічна активність. Накопичення їх є не тільки маркером ендоінтоксикації, посилює перебіг патологічного процесу, набуваючи ролі вторинних токсинів, що впливають на життєдіяльність усіх систем і органів [4, 5].

**Метою дослідження** було визначити ступінь ендогенної інтоксикації за вмістом молекул середньої маси у сироватці крові щурів-самців з різним ступенем емоційності при етаноловому ушкодженні печінки.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліди виконано на 192 білих безпородних високо- і низькоемоційних щурах-самцях (ВЕ і НЕ). В експеримент тварин брали у віці 3 місяці (усього методом «відкрите поле» протестовано 360 щурів).

Емоційність щурів визначали за методом «відкрите поле». Протягом 10 хв у камері «відкрите поле» визначали час виходу з першого квадрату, кількість пересічених квадратів, вертикальних стійок, заглядань у нірку, виходів у центр поля, чхань, реакцій грумінга, кількість уринацій, дефекацій, кількість болюсів. До високоемоційних (ВЕ) тварин ми віднесли тих, в яких була висока горизонтальна і вертикальна активність, інтенсивне дослідження отворів у днищі тестової камери (нірок), нечасті завмирання.

*mulation of toxic substances is as follows: in highly emotional animals – hepatosis> hepatitis> fibrosis = cirrhosis, in low-emotional animals – hepatitis> hepatosis> fibrosis> cirrhosis.*

**Key words:** liver; endogenous intoxication; hepatitis; cirrhosis.

І навпаки, до низькоемоційних (НЕ) віднесли тих, у яких була низька рухова активність, велика кількість завмирань і зростання їх тривалості, уникання тваринами центральних квадратів свідчить про високий рівень тривожності. При показниках М+33 % тварин відносили до групи високоемоційних, М-33 % – низькоемоційних). Тварин тестували двічі з інтервалом 14 днів. Відбирали для подальших досліджень щурів, які двічі підтвердили належність до високо- чи низькоемоційних, до моделювання патології мало пройти не менше 14 днів [6].

Усіх щурів поділили на наступні групи: контроль (К), глюкоза 7 днів (Гл7), етаноловий гепатит (ЕГ); глюкоза 60 днів (Гл60), етаноловий гепатоз (Гз), етаноловий фіброз (ЕФ), етаноловий цироз (ЕЦ).

Тварин групи контролю утримували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до води та їжі.

Щури групи Гл7 перебували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до їжі, але замість води для пиття отримували 5 % розчин глюкози. Для моделювання ЕГ експериментальним тваринам вводили інтрагастрально 12,5 мл/кг 40 % розчину етанолу на 5 % глюкозі протягом 7 днів. Щури перебували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до води та їжі [7].

Тварини групи Гл60 перебували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до їжі, але замість води для пиття давали 5 % розчин глюкози. Для моделювання ЕГз щурам вводили 60 днів 10 % розчин етанолу на 5 % розчині глюкозі як єдине джерело пиття (попередньо провівши звикання до етанолу 5 % розчином етанолу на 5 % розчині глюкози протягом 7 днів). Щури перебували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до їжі [8]. Для моделювання ЕФ та ЕЦ попередньо проводили адаптацію до алкоголю: в перший тиждень тварини отримували в поїлках замість води 5 % розчин етанолу, розбавлений на 5 % розчині глюкози, на другий тиждень – 15 % розчин етанолу, розбавлений 5 % розчином глюкози без обмежень в їжі. Починаючи з третього тижня, була інтенсивна алкоголізація 96 % розчином етанолу на шматочку білого хліба протягом 12 тижнів 14 г/кг (для ЕФ) та 18 г/кг маси (для ЕЦ) без обмежень у воді. Двічі на тиждень тваринам давали овес [9, 10]. Усім тваринам робили гістологічне дослідження печінки для підтвердження модельованої патології.

Усі експерименти проводили в першій половині дня в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Евтаназію щурів проводили шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього тіопентал-натрієвого наркозу (60 мг·кг<sup>-1</sup> маси тіла тварини внутрішньочеревно). Рівень інтоксикації у сироватці крові визначали за вмістом молекул середньої маси при довжинах хвилі λ=238; 254; 260; 280 нм [4, 11]. Виразували співвідношення МСМ<sub>238</sub>/МСМ<sub>260</sub> – пептидно-нуклеїдний коефіцієнт (ПНКО), МСМ<sub>238</sub>/МСМ<sub>280</sub> – коефіцієнт ароматичності (КоА), МСМ<sub>280</sub>/МСМ<sub>254</sub> – коефіцієнт розподілу

(КоР). Зменшення коефіцієнтів вказує на наростання ендогенної інтоксикації [12].

Статистичну обробку цифрових даних виконано за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft, США) та STATISTICA 6.0 (Statsoft, США). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стьюдента, в інших випадках – за допомогою непараметричних методів. Зміни вважали достовірними при p≤0,05. Відмінності між величинами вважали достовірними за вірогідності альтернативної гіпотези не менше ніж 0,95 [13].

#### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

При визначенні МСМ встановлено, що в контролі у ВЕ, порівняно з НЕ, більші МСМ<sub>238</sub> у 2,3 раза (p<0,001), МСМ<sub>254</sub> – на 64,2 % (p<0,001), ПНКО – у 5,8 раза (p<0,001), КоА – у 2,6 раза (p<0,001), менші у 2,5 раза (p<0,001) МСМ<sub>260</sub>, в 1,8 раза (p<0,001) КоР (табл. 1). З отриманих даних випливає, що ви-

**Таблиця 1.** Зміни вмісту молекул середньої маси (од./л) у сироватці крові високо- та низькоемоційних щурів при розвитку етанолового гепатиту (M±m, n=12)

Показник	Група тварин	
	виськоемоційні	низькоемоційні
Контроль		
МСМ <sub>238</sub>	0,282±0,005	0,121±0,002**
МСМ <sub>254</sub>	0,365±0,008	0,222±0,002**
МСМ <sub>260</sub>	0,107±0,001	0,269±0,005**
МСМ <sub>280</sub>	0,163±0,007	0,179±0,007
МСМ <sub>238</sub> / МСМ <sub>260</sub>	2,63±0,05	0,45±0,01**
МСМ <sub>238</sub> / МСМ <sub>280</sub>	1,78±0,10	0,68±0,03**
МСМ <sub>280</sub> / МСМ <sub>254</sub>	0,44±0,02	0,81±0,03**
Глюкоза, 7 днів		
МСМ <sub>238</sub>	0,340±0,003*	0,348±0,004*
МСМ <sub>254</sub>	0,407±0,004*	0,402±0,005*
МСМ <sub>260</sub>	0,471±0,008*	0,430±0,009**
МСМ <sub>280</sub>	0,472±0,012*	0,498±0,009*
МСМ <sub>238</sub> / МСМ <sub>260</sub>	0,72±0,01*	0,81±0,02**
МСМ <sub>238</sub> / МСМ <sub>280</sub>	0,72±0,02*	0,70±0,01
МСМ <sub>280</sub> / МСМ <sub>254</sub>	1,16±0,03*	1,24±0,01**
Етаноловий гепатит		
МСМ <sub>238</sub>	0,391±0,004*.#	0,402±0,003**.#
МСМ <sub>254</sub>	0,807±0,003*.#	0,803±0,005*.#
МСМ <sub>260</sub>	0,503±0,005*.#	0,502±0,012*.#
МСМ <sub>280</sub>	1,018±0,011*.#	0,959±0,003**.#
МСМ <sub>238</sub> / МСМ <sub>260</sub>	0,78±0,01*.#	0,80±0,02*
МСМ <sub>238</sub> / МСМ <sub>280</sub>	0,38±0,01*.#	0,42±0,01**.#
МСМ <sub>280</sub> / МСМ <sub>254</sub>	1,26±0,01*.#	1,20±0,01**.#

Примітки: 1) \* – показники достовірні порівняно з контролем;  
2) \*\* – показники достовірні порівняно з ВЕ;  
3) # – показники достовірні порівняно з глюкозою.

сока емоційність пов'язана з більшим утворенням токсичних сполук, що може бути пов'язано з більшою руховою активністю і більшим апоптозом клітин, або з пониженою детоксикаційною функцією організму, зокрема печінки і нирок.

У групі Гл7 зросли всі досліджувані показники як у ВЕ, так і НЕ тварин. У ВЕ тварин збільшилися  $MCM_{238}$  – на 20,5 % ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{254}$  – на 11,5 % ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{260}$  – в 4,4 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{280}$  – в 2,9 раза ( $p < 0,001$ ). У НЕ щурів підвищилися  $MCM_{238}$  – у 2,9 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{254}$  – на 80,8 % ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{260}$  – на 60 % ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{280}$  – у 2,8 раза ( $p < 0,001$ ). ПНКо у ВЕ тварин знизився у 3,6 раза ( $p < 0,001$ ), КоА – у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ), КоР зріс у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ). У НЕ щурів ПНКо зріс на 80,7 % ( $p < 0,001$ ), КоР – на 53,7 % ( $p < 0,001$ ). При цьому  $MCM_{260}$  виявилися більшими у ВЕ, а ПНКо і КоР – у НЕ. Очевидно, що навантаження глюкозою спричинило ушкоджувальний ефект на клітини підшлункової залози і печінки, оскільки глюкоза не є складовою раціону щурів.

При ЕГ також зросли всі МСМ як у ВЕ, так і НЕ тварин. У ВЕ тварин збільшилися  $MCM_{238}$  – у 3,4 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{254}$  – у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{260}$  – в 4,7 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{280}$  – в 6,3 раза ( $p < 0,001$ ). У НЕ щурів підвищилися  $MCM_{238}$  – у 3,3 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{254}$  – у 3,6 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{260}$  – на 87 % ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{280}$  – у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ). ПНКо у ВЕ тварин знизився у 3,4 раза ( $p < 0,001$ ), КоА – у 4,6 раза ( $p < 0,001$ ), КоР зріс у 2,8 раза ( $p < 0,001$ ). У НЕ щурів ПНКо зріс на 78,4 % ( $p < 0,001$ ), КоР – на 48,3 % ( $p < 0,001$ ), КоА зменшився на 63,6 % ( $p < 0,001$ ). При цьому  $MCM_{238}$  і КоА виявилися більшими у НЕ, а  $MCM_{260}$  і КоР – у ВЕ. З отриманих результатів випливає, що руйнування гепатоцитів відбувається однаковою мірою, але накопичення токсичних сполук більше у НЕ тварин, що очевидно пов'язано із сповільненим метаболізмом. Як видно з таблиці 1, у ВЕ і НЕ щурів зросли усі МСМ, порівняно з групою Гл7, що вказує на значний вплив етанолу на організм щурів. За розрахунковими показниками ендогенна інтоксикація як при дії етанолу, так і глюкози більше виражена у ВЕ щурів. Можливо вони чутливіші до ушкоджувальної дії етанолу за рахунок вищого основного обміну, а в результаті зростання. Токсичних впливів настає зрив адаптаційних механізмів.

У групі Гл60 у ВЕ збільшилися  $MCM_{260}$  у 2,3 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{280}$  – у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ), КоР – 4,2 раза ( $p < 0,001$ ), зменшилися  $MCM_{238}$  у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{254}$  – на 43,9 % ( $p < 0,001$ ), ПНКо – у 5,4 раза ( $p < 0,001$ ), КоА – у 5,8 раза ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). У НЕ, навпаки, зросли  $MCM_{238}$  у 2,3 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{254}$  – на 54,5 % ( $p < 0,001$ ), ПНКо – у 5,1 раза ( $p < 0,001$ ), КоА – в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ), а зменшилися  $MCM_{260}$  в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), КоР – на 64,5% ( $p < 0,001$ ). Виявилось, що  $MCM_{238}$  і  $MCM_{254}$

ПНКо, КоА більші у НЕ, а  $MCM_{260}$  і  $MCM_{280}$ , КоА – у ВЕ. У цій групі тварин розвинувся неалкогольний стеатогепатоз, який більше виражений у ВЕ щурів. Видно, що руйнування гепатоцитів та інтоксикація організму у ВЕ тварин зменшується, а у НЕ тварин, навпаки, зросло руйнування гепатоцитів, накопичення токсичних речовин. Можна думати, що в зв'язку з підвищеним метаболізмом у ВЕ щурів стеатогепатоз розвинувся значно раніше, ніж у НЕ тварин, або у останніх, гепатит виникає раніше.

При аналізі змін МСМ при ЕГз виявлено їх зростання у ВЕ і НЕ, причому більші показники та менші коефіцієнти були у ВЕ. Так, у ВЕ тварин збільшилися  $MCM_{238}$  – на 77,1% ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{254}$  – у 2,3 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{260}$  – у 8,9 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{280}$  – у 3,9 раза ( $p < 0,001$ ). У НЕ щурів підвищилися  $MCM_{238}$  – у 4,1 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{254}$  – у 3,2 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{260}$  – у 3,2 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{280}$  – у 3,7 раза ( $p < 0,001$ ). ПНКо у ВЕ тварин знизився у 5 раз ( $p < 0,001$ ), КоА – у 2,3 раза ( $p < 0,001$ ), КоР зріс на 69,4 % ( $p < 0,001$ ). ПНКо у НЕ тварин зріс на 27,7 % ( $p < 0,001$ ), КоР – на 17,7 % ( $p < 0,001$ ). Видно, що апоптоз гепатоцитів у тварин перебігає на одному рівні, але накопичення токсичних речовин більше у ВЕ тварин. Можна думати, що у зв'язку з підвищеним метаболізмом у ВЕ щурів при етаноловому стеатогепатозі токсичні речовини не встигають еліминуватися. При порівнянні показників із групою Гл60, МСМ були більші при ЕГ, що вказує на значний вплив етанолу на організм щурів. За показниками коефіцієнтів ендогенна інтоксикація при дії етанолу і глюкози більша у НЕ, що може бути зумовлено вищою чутливістю до токсикантів.

При аналізі змін МСМ при ЕФ виявлено їх зростання у ВЕ і НЕ, причому більші показники були у ВЕ. Так, у ВЕ тварин збільшилися  $MCM_{254}$  – на 50,5 % ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{260}$  – у 5,7 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{280}$  – у 3,9 раза ( $p < 0,001$ ). У НЕ щурів підвищилися  $MCM_{238}$  – у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{254}$  – у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{260}$  – у 2 рази ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{280}$  – у 2,9 раза ( $p < 0,001$ ). ПНКо у ВЕ тварин знизився у 5,6 раза ( $p < 0,001$ ), КоА – у 3,9 раза ( $p < 0,001$ ), КоР зріс у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ). КоА у НЕ тварин зріс на 41,7 % ( $p < 0,001$ ), КоР – на 19,8 % ( $p < 0,001$ ). У обох групах тварин, порівняно з попередніми патологіями, зменшується руйнування гепатоцитів, хоча у ВЕ тварин воно залишається на вищому рівні. При порівнянні показників із групою Гл60, МСМ були більші при ЕФ, що вказує на значний вплив етанолу на організм щурів. За показниками коефіцієнтів ендогенна інтоксикація при дії етанолу і глюкози більша у НЕ. Отримані дані підтверджують попередні, що недивлячись на більше ушкодження у ВЕ особин, чутливішими є НЕ щури.

При аналізі змін МСМ при ЕЦ виявлено їх зростання у ВЕ і НЕ, причому показники майже не відріз-

**Таблиця 2.** Зміни вмісту молекул середньої маси в сироватці крові високо- та низькоемоційних щурів при розвитку ушкодження печінки етанолом ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин	
	виськоемоційні	низькоемоційні
Контроль		
$MCM_{238}$	$0,282 \pm 0,005$	$0,121 \pm 0,002^{**}$
$MCM_{254}$	$0,365 \pm 0,008$	$0,222 \pm 0,002^{**}$
$MCM_{260}$	$0,107 \pm 0,001$	$0,269 \pm 0,005^{**}$
$MCM_{280}$	$0,163 \pm 0,007$	$0,179 \pm 0,007$
$MCM_{238} / MCM_{260}$	$2,63 \pm 0,05$	$0,45 \pm 0,01^{**}$
$MCM_{238} / MCM_{280}$	$1,78 \pm 0,10$	$0,68 \pm 0,03^{**}$
$MCM_{280} / MCM_{254}$	$0,44 \pm 0,02$	$0,81 \pm 0,03^{**}$
Глюкоза, 60 днів		
$MCM_{238}$	$0,118 \pm 0,002^*$	$0,275 \pm 0,004^{**}$
$MCM_{254}$	$0,208 \pm 0,005^*$	$0,343 \pm 0,007^{**}$
$MCM_{260}$	$0,244 \pm 0,006^*$	$0,120 \pm 0,002^{**}$
$MCM_{280}$	$0,383 \pm 0,007^*$	$0,167 \pm 0,004^{**}$
$MCM_{238} / MCM_{260}$	$0,49 \pm 0,01^*$	$2,31 \pm 0,05^{**}$
$MCM_{238} / MCM_{280}$	$0,31 \pm 0,01^*$	$1,66 \pm 0,05^{**}$
$MCM_{280} / MCM_{254}$	$1,86 \pm 0,06^*$	$0,49 \pm 0,02^{**}$
Етаноловий гепатоз		
$MCM_{238}$	$0,500 \pm 0,010^{*,\#}$	$0,500 \pm 0,015^{*,\#}$
$MCM_{254}$	$0,848 \pm 0,005^{*,\#}$	$0,709 \pm 0,021^{**,\#}$
$MCM_{260}$	$0,957 \pm 0,005^{*,\#}$	$0,870 \pm 0,009^{**,\#}$
$MCM_{280}$	$0,640 \pm 0,009^{*,\#}$	$0,668 \pm 0,011^{*,\#}$
$MCM_{238} / MCM_{260}$	$0,52 \pm 0,01^*$	$0,57 \pm 0,02^{**,\#}$
$MCM_{238} / MCM_{280}$	$0,78 \pm 0,02^{*,\#}$	$0,75 \pm 0,02^{\#}$
$MCM_{280} / MCM_{254}$	$0,75 \pm 0,01^{*,\#}$	$0,95 \pm 0,03^{**,\#}$
Етаноловий фіброз		
$MCM_{238}$	$0,288 \pm 0,005^{*,\#\#}$	$0,254 \pm 0,010^{**,\#\#}$
$MCM_{254}$	$0,549 \pm 0,010^{*,\#\#}$	$0,548 \pm 0,015^{*,\#\#}$
$MCM_{260}$	$0,615 \pm 0,003^{*,\#\#}$	$0,539 \pm 0,013^{**,\#\#}$
$MCM_{280}$	$0,639 \pm 0,008^{*,\#}$	$0,526 \pm 0,003^{**,\#\#}$
$MCM_{238} / MCM_{260}$	$0,47 \pm 0,01^{*,\#\#}$	$0,47 \pm 0,02^{\#\#}$
$MCM_{238} / MCM_{280}$	$0,45 \pm 0,01^{*,\#\#}$	$0,48 \pm 0,02^{*,\#\#}$
$MCM_{280} / MCM_{254}$	$1,17 \pm 0,02^{*,\#\#}$	$0,97 \pm 0,02^{**,\#\#}$
Етаноловий цироз		
$MCM_{238}$	$0,210 \pm 0,004^{*,\#\#\&}$	$0,205 \pm 0,003^{*,\#\#\&}$
$MCM_{254}$	$0,573 \pm 0,017^{*,\#\#\&}$	$0,502 \pm 0,012^{**,\#\#\&}$
$MCM_{260}$	$0,749 \pm 0,024^{*,\#\#\&}$	$0,759 \pm 0,031^{*,\#\#\&}$
$MCM_{280}$	$0,932 \pm 0,011^{*,\#\#\&}$	$0,924 \pm 0,008^{*,\#\#\&}$
$MCM_{238} / MCM_{260}$	$0,28 \pm 0,01^{*,\#\#\&}$	$0,27 \pm 0,01^{*,\#\#\&}$
$MCM_{238} / MCM_{280}$	$0,23 \pm 0,01^{*,\#\#\&}$	$0,22 \pm 0,01^{*,\#\#\&}$
$MCM_{280} / MCM_{254}$	$1,64 \pm 0,05^{*,\#\#\&}$	$1,85 \pm 0,05^{**,\#\#\&}$

Примітки: 1) \* – показники достовірні порівняно з контролем;  
2) \*\* – показники достовірні порівняно з ВЕ;  
3) # – показники достовірні порівняно з глюкозою;  
4) ## – показники достовірні порівняно з гепатозом;  
5) & – показники достовірні порівняно з фіброзом.

нялися (за винятком  $MCM_{254}$ ). Так, у ВЕ тварин зменшилися  $MCM_{238}$  – на 34,5 % ( $p < 0,001$ ), збільшилися  $MCM_{254}$  – на 57% ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{260}$  – у 7 разів ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{280}$  – у 5,7 разів ( $p < 0,001$ ). У НЕ щурів підвищилися  $MCM_{238}$  – на 70 % ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{254}$  – у 2,3 разів ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{260}$  – у 2,8 разів ( $p < 0,001$ ),  $MCM_{280}$  – у 5,2 разів ( $p < 0,001$ ). ПНКо у ВЕ тварин знизився у 9,3 разів ( $p < 0,001$ ), КоА – у 7,9 разів ( $p < 0,001$ ), КоР зріс у 3,7 разів ( $p < 0,001$ ). ПНКо у НЕ тварин зменшився на 64,3 % ( $p < 0,001$ ), КоА – у 3,1 разів ( $p < 0,001$ ), КоР збільшився у 2,3 разів ( $p < 0,001$ ). І знов бачимо припинення руйнування клітин у ВЕ, і продовження патологічного процесу в НЕ. У ВЕ тварин продовжують накопичуватися токсичні продукти. При порівнянні показників із групою Гл60,  $MCM$  були більші при ЕЦ (крім  $MCM_{238}$ ), що вказує на значний вплив етанолу на організм щурів. За показниками коефіцієнтів ендогенна інтоксикація при дії етанолу і глюкози більша у НЕ. Зміни  $MCM$  при ЕЦ, порівняно з ЕГз, більші при гепатозі (за винятком  $MCM_{280}$ ), а ендогенна інтоксикація більш виражена за значеннями коефіцієнтів при ЕЦ. Зміни  $MCM$  при ЕЦ, порівняно з ЕФ, більші при цирозі (за показниками  $MCM_{260}$  і  $MCM_{280}$ ), та й ендогенна інтоксикація більш виражена ніж значення коефіцієнтів (крім КоР) при ЕЦ.

Відомо, що фракція  $MCM_{280}$  складається з не-токсичних ароматичних амінокислот, а  $MCM_{254}$  містять токсичні речовин, збільшення нуклеарної

фракції  $MCM_{238}$  пов'язано із апоптичним руйнуванням клітин. Виходячи з цього, видно, що апоптоз зменшується в міру поглиблення патологічного процесу –  $EGz > EG > EF > EC$ . Причому тільки при ЕГ виявлено більші зміни у НЕ, а при ЕФ – у ВЕ. Найбільше накопичення токсичних речовин наступне: у ВЕ –  $EGz > EG > EF = EC$ , у НЕ –  $EG > EGz > EF > EC$ . Очевидно, що руйнування гепатоцитів зменшується у міру прогресування патологічного процесу. Накопичення токсичних речовин у ВЕ тварин зменшується у міру прогресування патологічного процесу, а в НЕ щурів гепатит є тяжчим. Екскреторна функція нирок зменшена (за накопиченням  $MCM_{280}$ ) при гепатиті та цирозі печінки, що пов'язано з активністю патологічного процесу при гепатиті та поліорганными порушеннями при цирозі.

### ВИСНОВКИ

Дослідження ендогенної інтоксикації за вмістом  $MCM$  показало, що етанол має токсичний вплив на організм. Руйнування гепатоцитів зменшується в міру поглиблення патологічного процесу – від гепатозу до цирозу печінки. Залежність від емоційного стану тварини в розвитку етанолового ушкодження організму проявляється тільки при гепатиті та фіброзі. Найбільше накопичення токсичних речовин наступне: у високоемоційних тварин – гепатоз>гепатит>фіброз=цироз, у низькоемоційних – гепатит>гепатоз>фіброз>цироз.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease / A. K. Singal, R. Bataller, J. Ahn [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2018. – Vol. 113 (2). – P. 175–194.
2. Fiedorova A. A. Indicators of endogenous intoxication and detoxification system of erythrocytes in acute burn injury / A. A. Fiedorova, B. H. Borzenko // The issue of Experimental and Clinical Medicine. – 2010. – No. 2 (14). – P. 343–347.
3. Показники молекул середньої маси як критерій об'єктивної оцінки якості життя хворих на гостру мієлоїдну лейкемію / М. Ю. Аношина, Н. В. Горяїнова, В. О. Кубарова, О. В. Басова // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2015. – № 3(2). – С. 223–230.
4. Бондаренко В. В. Молекули середньої маси в тканинах слинних залоз при експериментальній опіковій хворобі / В. В. Бондаренко, Л. Г. Нетюхайло, Д. С. Аветіков // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 1 (59). – С. 49–50.
5. Вміст молекул середньої маси та олігопептидів у крові та тканинах щурів за умов розвитку кислотного опіку стравоходу / Т. В. Коваль, Т. В. Ішук, Я. Б. Раєцька [та ін.] // Біологічні системи. – 2015. – Т. 7, вип. 2. – С. 143–148.
6. Лукьянова Л. В. Изучение поведенческих реакций при введении кофеина, карбмазепина и их композиций в условиях формалинового отёка у крыс / Л. В. Лукьянова // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – Т. 42, № 1. – С. 22–26.
7. Пат. № 135341 МПК: G 09 В 23/28. Спосіб моделювання гострого етанолового гепатиту у високоемо-

- ційних та низькоемоційних щурів-самців / Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. – опубл. 25.06.2019, Бюл. 12/2019.
8. Пат. № 135342 МПК: G 09 В 23/28. Спосіб моделювання хронічного етанолового гепатозу у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців / Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. – опубл. 25.06.2019, Бюл. 12/2019.
9. Пат. № 135948 МПК: G 09 В 23/28. Спосіб моделювання етанолового цирозу у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців / Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. – опубл. 25.07.2019, Бюл. 14/2019.
10. Пат. № 135949 МПК: G 09 В 23/28. Спосіб моделювання етанолового фіброзу у високоемоційних та низькоемоційних щурів-самців / Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. – опубл. 25.07.2019, Бюл. 14/2019.
11. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress / D. Del Rio, A. J. Stewart, N. Pellegrini // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2005. – Vol. 15 (4). – P. 316–328.
12. Макаренко Т. М. Співвідношення біохімічних показників крові в медичній практиці: клініко-діагностичне значення / Т. М. Макаренко, О. М. Радченко // Практикуючий лікар. – 2017. – Т. 6 (2). – С. 49–53.
13. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиш. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

## REFERENCES

1. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(2): 175-94.
2. Fiedorova AA, Borzenko BH. Indicators of endogenous intoxication and detoxification system of erythrocytes in acute burn injury. *The issue of Experimental and Clinical Medicine*. 2010;2(14): 343-7.
3. Anoshina MYu, Horyainova NV, Kubarova VO, Bасова OV. [Indicators of molecules of average mass as a criterion for objective assessment of the quality of life of patients with acute myeloid leukemia]. *J Clin Exp Med Res*. 2015;3(2): 223-30. Ukrainian.
4. Bondarenko VV, Netyukhaylo LG, Avetikov DS. [Mean mass molecules in tissues of salivary glands in result of experimental burn disease]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiiy vestnik*. 2012;15(3)1(59): 49-50. Ukrainian.
5. Koval TV, Ishchuk TV, Raetska YaB, Savchuk OM, Ostapchenko LI. [The content of middle mass molecules and oligopeptides in the blood and tissues of rats under conditions of acid burn of the esophagus]. *Biologichni systemy*. 2015;7(2): 143-8. Ukrainian.
6. Lukyanova LV. [Study of behavioral reactions with the introduction of caffeine, carbamazepine and their compositions under conditions of formalin edema in rats]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*. 2016;42(1): 22-6. Russian.
7. Kostyuk OA, Denefil OV, Holovata TK. Patent No. 135341 IPC: G 09 B 23/28; [Method for modeling acute ethanol hepatitis in highly emotional and low-emotional male rats]. Published on June 25, 2019, Bull. 12/2019. Ukrainian.
8. Kostyuk OA, Denefil OV, Holovata TK. Patent No. 135342 IPC: G 09 B 23/28; [Method for modeling chronic ethanol hepatosis in highly emotional and low-emotional male rats]. Published on June 25, 2019, Bull. 12/2019. Ukrainian.
9. Kostyuk OA, Denefil OV, Holovata TK. Patent No. 135948 IPC: G 09 B 23/28; [Method of modeling ethanol cirrhosis in highly emotional and low-emotional male rats]. Published on July 25, 2019, Bull. 14/2019. Ukrainian.
10. Kostyuk OA, Denefil OV, Holovata TK. Patent № 135949 IPC: G 09 B 23/28; [Method of modeling ethanol fibrosis in highly emotional and low-emotional male rats]. Published on July 25, 2019, Bull. 14/2019. Ukrainian.
11. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15(4): 316-28.
12. Makarenko TM, Radchenko OM. [The ratio of biochemical parameters of blood in medical practice: clinical and diagnostic value]. *Praktykuiuchy likar*. 2017;6(2): 49-53. Ukrainian.
13. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statistical methods in biomedical research using Excel*. Kyiv: Morion; 2000. Russian.

Отримано 09.10.20

УДК 613.25/016 :796.011.3  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11433

Л. В. Наумова, Л. С. Мілевська-Вовчук, Ю. В. Бойко, У. О. Наумова, С. О. Груба

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

## КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ II СТУПЕНЯ

Комбінована терапія при лікуванні пацієнтів  
з ожирінням II ступеня

Л. В. Наумова, Л. С. Мілевська-Вовчук, Ю. В. Бойко,  
У. О. Наумова, С. О. Груба

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

**Резюме.** Ожиріння є прогресуючою пандемією сьогодення, яка потребує постійного удосконалення схем лікування зі збереженням індивідуального підходу до кожного пацієнта.

**Мета дослідження** – проаналізувати ефективність медикаментозної корекції у пацієнтів з ожирінням II ступеня шляхом порівняння двох груп цукрознижувальних препаратів бігуанідів та аналогів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1).

**Матеріали і методи.** Порівняти ефективність двох груп цукрознижувальних препаратів у пацієнтів із ожирінням II ступеня з метою оцінки їх впливу на динаміку маси тіла.

**Результати.** У дослідженні представлено результати порівняльного аналізу використання препаратів групи бігуанідів та аналогів ГПП-1 у пацієнтів з ожирінням II ступеня.

**Висновки.** Автори відмічають більш виражений ефект від використання та аналогів ГПП-1 у пацієнтів з ожирінням II ступеня порівняно з препаратами групи метформінів. Проте обидві групи препаратів показали статистично достовірне зниження маси тіла у досліджуваних групах.

**Ключові слова:** метформін; аналоги ГПП-1; ожиріння.

Combined treatment of patients with grade  
2 obesity

L. V. Naumova, L. S. Milevska-Vovchuk, Y. V. Boiko,  
U. O. Naumova, S. O. Gruba

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: naumova@tdmu.edu.ua

**Summary.** Obesity is a rapidly spreading modern pandemic that requires continuous improvement of treatment regimens while maintaining an individual approach to each patient.

**The aim of the study** – to analyze the effectiveness of drug correction in patients with grade 2 obesity by comparing two groups of sugar-lowering drugs biguanides and glucagon-like peptide-1 analogues.

**Materials and Methods.** Comparison of effectiveness of two groups of hypoglycemic drugs in patients with grade 2 obesity in order to discover their impact on body weight dynamics.

**Results.** The paper presents the results of a comparative analysis of the use of biguanides and analogues of GLP-1 in patients with grade II obesity.

**Conclusions.** The authors note a more pronounced effect of the use of analogues of GLP-1 in patients with grade II obesity compared with drugs of the metformin group. However, both groups of drugs showed a statistically significant decrease in body weight in the study groups.

**Key words:** metformin; GLP-1 analogs, obesity.

### ВСТУП

Беззаперечно, що на сьогодні саме ожиріння вважають надзвичайно актуальною медико-соціальною проблемою та одним із пускових факторів ризику ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії, цереброваскулярної патології, цукрового діабету 2 типу тощо. Ожиріння — це не тільки медична, але й економічна проблема сучасного суспільства, оскільки в розвинених країнах світу витрати на лікування ожиріння і супутніх захворювань складають 8–10 % усіх витрат на охорону здоров'я. Воно є однією з найважливіших проблем

суспільного здоров'я. За даними NTFT (National Task Force on Treatment of obesity), зараз близько 2,8 більйона дорослих мають надмірну масу тіла, серед них у 912 млн виявлено ожиріння [1]. Тому цілком правомірне твердження про те, що ожиріння, як і цукровий діабет, це – неінфекційна епідемія сучасності [2].

Частими супутниками ожиріння є такі метаболічні порушення, як цукровий діабет і дисліпідемія, які виконують роль провідних чинників ризику серцево-судинних захворювань. За принципом синергізму ці стани підвищують смертність, ско-

рочують тривалість життя, тому цілком виправданним необхідно вважати появу терміну «кардіо-метаболический синдром» [4]. Саме тому пошук нових, ефективних методів лікування як ніколи на часі.

Лікування надмірної маси тіла й ожиріння – поступовий та багатоступеневий процес, який включає зміну стилю життя, медикаментозне лікування, хірургічне лікування. Першочерговим завданням є запобігання подальшого збільшення і поступове зниження маси тіла на 10–15 %. Наступним завданням є підтримання досягнутих значень маси тіла впродовж тривалого часу і зниження ризиків, пов'язаних з ожирінням, поліпшення якості життя, збільшення її тривалості.

Згідно з алгоритмом лікування ожиріння, представленого в рекомендаціях American College of Physicians (2014), першим кроком повинно бути зниження маси тіла за допомогою дієти (негативний енергетичний баланс), фізичні тренування та модифікація способу життя. При неможливості досягнути суттєвого зниження маси тіла наступним етапом повинно бути застосування медикаментозної терапії.

Основними механізмами дії препаратів для лікування ожиріння є вплив на центральну нервову систему – центри голоду і насичення, зміна метаболізму живильних речовин, підвищення витрати енергії.

Існує така класифікація препаратів для лікування ожиріння:

- аноректики, які знижують апетит шляхом впливу на центри голоду і насичення: фенфлурамін (мінімаж), декфенфлорамін (ізоліпан), сибутрамін (меридіа), фенілпроноламін (тримекс) та інші;

- препарати, що зменшують всмоктування харчового жиру в результаті пригнічення харчової ліпази: орлістат (ксенікал);

- препарати, що зменшують всмоктування в кишечнику (акарбоза);

- препарати, які зменшують апетит та викликають побічні дії з боку шлунково-кишкового тракту – аналоги ГПП-1, бігуаніди.

Саме остання група препаратів найперспективніша на сьогодні й перебуває під всестороннім вивченням. Проте ми у своєму дослідженні зупинилися на метформіні, враховуючи його таблетовану форму випуску, яку вважають більш безпечною для пацієнтів із різноманітними когнітивними розладами.

Цукрознижувальний ефект метформіну полягає в уповільненні й зменшенні всмоктування глюкози в кишечнику без збільшення базальної або стимульованої секреції інсуліну, зменшення інсулінорезистентності, яка є однією з патогенетичних ланок ожиріння [5, 6]. Крім того, пре-

парат має анорексигенний ефект, завдяки чому забезпечується зниження маси тіла і підсилюється ефект препаратів, що зменшують всмоктування харчового жиру [7]. Метформін підвищує зв'язування інсуліну з рецепторами клітин, яке найбільш виражене в м'язовій тканині. Препарат не стимулює вироблення інсуліну підшлунковою залозою [8], тобто не посилює гіперінсулінемії, яка існує при ожирінні. Крім того, позитивний вплив метформіну на ліпідний спектр є його додатковою перевагою, але вона не здатна повністю пояснити його унікальні кардіопротекторні властивості, які вперше були виявлені в дослідженні UKPDS. При прийомі препарату спостерігається зниження рівня тригліцеридів (на 10–20 %) після їди (при початковому підвищенні до 20 %) незалежно від рівня глікемії, що вказує на вплив метформіну на ліпідний обмін, не пов'язаний з вуглеводним [9]. Вважають, що під впливом метформіну знижується активність ключових ферментів синтезу холестерину – окси-метил-КоА і оксиметил-КоА-синтази. Крім того, на тлі прийому метформіну зменшується всмоктування ліпідів у кишечнику і підвищується гліколіз. У деяких дослідженнях виявлено достовірне зниження загального холестерину і незначне підвищення ЛПНЩ [10, 11]. Глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1), який водночас збільшує секрецію інсуліну, знижує секрецію глюкагону, покращує функцію бета-клітин та бере участь в їх проліферації, усуваючи апоптоз бета-клітин. Завдяки наявності його рецепторів у головному мозку ГПП-1 прискорює настання відчуття насиченості, що зменшує кількість спожитої їжі. А зниження рівня тригліцеридів призводить до зменшення маси тіла, причому за рахунок вісцерального жиру.

Рецептори ГПП-1 знаходяться також в проксимальних канальцях нирок, що гарантує ще й натрійуретичний та діуретичний ефект цього пептиду, який також сприяє зниженню систолічного артеріального тиску, покращує ліпідний профіль та функцію ендотелію. А через наявність рецепторів до ГПП-1 у серці досягається кардіопротекторна дія цієї речовини, що може зумовлювати зниження кардіоваскулярної летальності на 22 % за даними дослідження LEADER.

**Метою дослідження** було проаналізувати ефективність медикаментозної корекції у пацієнтів з ожирінням II ступеня шляхом порівняння двох груп цукрознижувальних препаратів бігуанідів та аналогів глюкагоноподібного пептиду-1(ГПП-1).

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

На базі Тернопільської університетської лікарні обстежено та проліковано 60 хворих. Усі обстежені були жінки віком 35–50 років з ожирінням II ступеня, яких рандомізовано поділили на дві рівноцінні гру-

пи по 30 осіб у кожній. Крім модифікації способу життя та корекції харчування хворим першої групи було призначено метформін (діаформін) в початковій дозі 500 мг 3 рази на добу з поступовим збільшенням до 3 г на добу в три прийоми, а другій групі аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (віктозу), початкова доза 0,6 мг з поступовим збільшенням (кожного тижня) до 1,2 та 1,8 мг підшкірно один раз на добу. Для усунення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту препарат «Метформін» призначали після вживання їжі, а віктозу – перед сном.

Контрольну групу склали 15 пацієнток, які не отримували медикаментозної корекції з приводу ожиріння II ступеня.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні «золотим» стандартом ведення хворих з ожирінням є дієтотерапія плюс дозовані фізичні навантаження і лише в поєднанні з ними можлива медикаментозна корекція. Дієта при ожирінні II ступеня є основним методом боротьби з хворобою і прирівнюється до лікувальних процедур. Основними положеннями, на які потрібно опиратися при підборі ефективної дієти, є наступні вимоги: їжа повинна бути простою, але з достатньою харчовою цінністю. Організм пацієнта не повинен страждати від нестачі вітамінів, мікроелементів, необхідних йому амінокислот і т. п. Велика кількість клітковини в продуктах і стравах сприятиме очищенню кишечника і пришвидшить процес зниження маси. Низька калорійність страв, як необхідна умова зниження маси тіла, є єдиною умовою для усіх дієт.

За період спостереження, який складає 1 рік, ми відмітили поступову втрату маси тіла 2,5–3,5 кг/міс. у першій групі, та 3,5–5,0 кг/міс. – в другій

групі. За рік середнє зменшення маси тіла в першій групі становило в середньому 23,5 кг, у другій – 34,2 кг. Необхідно відмітити, що у тих хворих, у яких метформін забезпечував добрий анорексигенний ефект, зниження маси тіла відмічалось вже з першого дня лікування, а у хворих, які приймали віктозу, перші результати було відмічено через 3–7 днів від початку лікування, проте динаміка втрати маси тіла була швидшою. Побічних ефектів у вигляді гіпоглікемії у двох групах виявлено не було. У групі порівняння відмічено зниження маси на 0,5–0,7 кг/міс. із стабілізацією даного показника через 6 місяців без подальшого схуднення, що, можливо, пояснюється збереженням доброго апетиту на тлі неможливості достатньої фізичної активності, яка б забезпечила негативний енергетичний баланс.

На сьогодні метформін розглядають як препарат першої лінії для лікування пацієнтів з ожирінням, який безпечно і тривало знижує масу тіла, доступний у використанні та не викликає гіпоглікемії. Проте аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 стійко відвойовують позиції щодо першості в лікуванні ожиріння, завойовуючи репутацію безпечних і дієвих препаратів з тривалим «післяін'єкційним» ефектом.

### ВИСНОВКИ

Медикаментозна терапія ожиріння не матиме успіху, якщо вона не підкріплена дотриманням спеціальної низькокалорійної дієти і підтриманням фізичної форми. Лікування ожиріння II ступеня – процес тривалий і вимагає від пацієнта сили волі й позитивного настрою. «Метформін» та «Віктоза» є препаратами, які зарекомендували себе безпечними й ефективними в боротьбі з зайвими кілограмами. Віктоза сприяла більш вираженій втраті маси порівняно з метформіном.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Flegal K. M. Prevalence and trend in obesity among US adults 2000–2010 / K. M. Flegal // JAMA. – 2012. – Vol. 288. – P. 1723–1727.
2. Nguyen D. M. The epidemiology of obesity / D. M. Nguyen, H. B. El-Serag // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2010. – No. 39 (1). – P. 1–7.
3. Wang Y. The obesity epidemic in the United States – gender, age, 480 socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and 481 meta-regression analysis / Y. Wang, M. Beydoun // Epidemiol. Rev. – 2007. – No. 29. – P. 6–28.
4. Obesity and socioeconomic status in adults / C. L. Ogden, M. M. Lamb, M. D. Carroll [et al.] // United States 2005–2008 : NCHS Data Brief. – 2010. – Vol. 50. – P. 1–8.
5. Антонишин І. В. Стан пероксидного окиснення ліпідів при експериментальному дієтоіндукованому аліментарному ожирінні / І. В. Антонишин, М. І. Марущак, О. В. Денефіль // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 61–65.

6. Аналіз потенціалу системи глутатіону у щурів з аліментарним ожирінням / М. І. Марущак, О. П. Мялюк, У. П. Гевко [та ін.] // Медич. та клініч. хімія. – 2017. – Т. 19, № 2 (71). – С. 60–65.
7. Бугрова С.А. Ожирение (этиология, патогенез, классификация). Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / под ред. И. И. Дедова. – М. : Медицина, 2010. – С. 12–23.
8. James W. P. T. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies / W. P. T. James, N. Rigby, R. Leach // Eur. J. Cardiovasc. Prev.Rehabil. – 2014. – Vol. 11. – P. 3–8.
9. World Health Organization. Controlling the Global Obesity Epidemic. Geneva: World Health Organization. – 2019. – P. 21–38.
10. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin / J. M. Miles, L. Leiter, P. Hollander [et al.] // Diabetes Care. – 2002. – No. 25. – P. 1123–1128.

11. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О. М. Біловол, О. М. Ковальова, С. С. Попова,

О. Б. Тверетінов. – Тернопіль : ТДМУ, «Укрмедкнига», 2009. – 620 с.

#### REFERENCES

1. Flegal KM. Prevalence and trend in obesity among US adults 2000-2010. *JAMA*. 2012;288: 1723-7.
2. Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol. Clin North Am*. 2010;39(1): 1-7.
3. Wang Y, Beydoun M. The obesity epidemic in the United States – gender, age, 480 socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and 481 meta-regression analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29: 6-28.
4. Ogden CL, Lamb MM, Carroll MD, Flegal KM. Obesity and socioeconomic status in adults: United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief*. 2010;50: 1-8.
5. Antonyshyn IV, Marushchak MI, Deneffil OV. [The state of lipid peroxidation in experimental diet-induced alimentary obesity]. *Medychna khimiiia*. 2014;16(3): 61-5. Ukrainian.
6. Marushchak MI, Myalyuk OP, Gevko UP, Gabor GG, Yaroshenko TYa, Antonyshyn IV. [Analysis of the potential of the glutathione system in rats with alimentary obesity]. *Medych ta klinich khimiiia*. 2017;2(71): 60-5. Ukrainian.
7. Bugrova SA. Obesity. Metabolic syndrome. Diabetes mellitus type 2. [Ожирение (этиология, патогенез, классификация). // Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа]. *Dedov Ed. Moscow: Meditsina*. 2010. Russian.
8. James WPT, Rigby N, Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2014;11: 3-8.
9. World Health Organization. Controlling the Global Obesity Epidemic. Geneva: World Health Organization. 2019; 21-38.
10. Miles JM, Leiter L, Hollander P, Anderson JW, Doyle M. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care*. 2002;25: 1123-8.
11. Bilovol OM, Kovaleva OM, Popova SS, Tveretinov OB. Obesity in the practice of cardiologist and endocrinologist. [Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога] *Ternopil: TDMU, "Ukrmedknyha"*; 2009. Ukrainian.

Отримано 01.10.20

УДК 616.633.96-092-06:616.379-008.64  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11806

О. А. Оленович

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

## ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ПРОТЕЇНУРІЇ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ АЛОКСАН-ІНДУКОВАНОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Патофізіологія протеїнурії у динаміці розвитку алоксаніндукованого експериментального цукрового діабету

О. А. Оленович

Буковинський державний медичний університет,  
м. Чернівці

**Резюме.** Діабетична хвороба нирок (ДХН) – це клінічний діагноз, який історично базується на виявленні протеїнурії у пацієнта з цукровим діабетом, причому саме протеїнурію донедавна вважали відображенням ступеня ураження клубочків діабетичної нирки. Мікро- і макроальбумінурію асоціюють із прогресивним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, підвищенням системного артеріального тиску та високим ризиком розвитку ниркової недостатності.

**Мета дослідження** – вивчити патофізіологію протеїнурії у динаміці розвитку алоксаніндукованого експериментального цукрового діабету.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведені на 63 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях, у 53 з яких викликали експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) різної тривалості шляхом одноразового внутрішньочеревного введення розчину алоксану в дозі 160 мг/кг маси тіла, 10 інтактних щурів увійшли до контрольної групи. Через 10; 20; 25; 30; 40 та 45 дб після уведення діабетогенної речовини тварин виводили з експерименту.

**Результати.** Вивчення екскреторної функції нирок здійснювали кліренс-методом за умов водного індукованого 2-годинного діурезу з визначенням кліренсу ендогенного креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації, вмісту білка в сечі, його екскреції, у т. ч. стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату. Встановлено, що на всіх етапах розвитку алоксаніндукованого діабету вміст білка в сечі дослідних тварин, а також показники екскреції білка з сечею, значно перевищували контрольні величини, розвиваючись на тлі явищ гіперфільтрації. Стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція білка достовірно зростала лише за 11-денного алоксанового діабету, зменшуючись вже з 21–31-ї доби експерименту. Тенденція до зростання стандартизованої екскреції білка з сечею з 41-ї доби експерименту максимально реалізувалася за 46-денного ЕЦД.

**Висновки.** Початкові стадії розвитку алоксаніндукованого експериментального діабету супроводжуються гемодинамічно-гіперперфузійним характером

Pathophysiology of proteinuria in the dynamics of alloxan-induced experimental diabetes

O. A. Olenovych

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

e-mail: olenovych.olga@bsmu.edu.ua

**Summary.** Diabetic kidney disease (DKD) is a clinical diagnosis that has historically been based on the detection of proteinuria in a patient with diabetes mellitus, and until recently, proteinuria was thought to reflect the extent of glomerular disease in the diabetic kidney. Micro- and macroalbuminuria are associated with a progressive decrease in glomerular filtration rate, increased systemic blood pressure, and a high risk of developing renal failure.

**The aim of the study** – to explore the pathophysiology of proteinuria in the dynamics of alloxan-induced experimental diabetes mellitus.

**Materials and Methods.** The experiments were carried out on 63 white non-linear mature male rats, 53 with experimental diabetes mellitus (EDM) of varying duration induced by intraperitoneal administration of alloxan at a dose of 160 mg/kg of body weight, 10 intact rats served as the control group. 10, 20, 25, 30, 40 and 45 days after administration of the diabetogenic substance, the animals were withdrawn from the experiment.

**Results.** The study of excretory function of the kidneys was provided by the clearance method under the condition of water induced 2-hour diuresis to determine the clearance of endogenous creatinine, glomerular filtration rate, protein content in urine, its excretion, including standardized by glomerular filtrate volume. The protein content in the urine of experimental animals, as well as parameters of protein excretion with the urine, significantly exceeded control values at all stages of alloxan-induced diabetes, developing against the background of hyperfiltration. Protein excretion, standardized by the glomerular filtrate volume, increased significantly only in 11-day alloxan diabetes, decreasing significantly from the 21st to the 31st day of the experiment. The tendency to raise the standardized urine excretion of protein from the 41st day of the experiment maximally developed in 46-day long EDM.

**Conclusions.** The results of the study allow concluding that the initial stages of alloxan-induced experimental diabetes are accompanied by hemodynamic-hyperperfusion type

©О. А. Оленович, 2020

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

4(6), 2020

функціонування нирок, а посилення екскреції білка є наслідком гіперфільтрації за структурної та функціональної неушкодженості клубочково-канальцевого апарату нирки. Зазначені компенсаторно-функціональні ренальні розлади за 26-денного експериментального діабету ускладнюються виснаженням функціонального ниркового резерву і розвитком тубулопатій. Подальший вплив гіперфільтрації призводить за 46-денного експериментального діабету до змін архітеконики та підвищення проникності базальної мембрани клубочків для білка та розвитку гломерулярної альбумінурії.

**Ключові слова:** експериментальний цукровий діабет; алоксан; протеїнурія; екскреторна функція нирок.

### ВСТУП

Діабетична хвороба нирок (ДХН) – це клінічний діагноз, який історично базується на виявленні протеїнурії у пацієнта з цукровим діабетом [1–3], причому саме протеїнурію донедавна вважали відображенням ступеня ураження клубочків діабетичної нирки [4, 5]. Мікро- і макроальбумінурію асоціюють з прогресивним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, підвищенням системного артеріального тиску та високим ризиком розвитку ниркової недостатності [5].

Сучасні наукові відомості привели до переоцінки діагностичного значення протеїнурії, адже остання не є специфічним маркером лише цукрового діабету протеїнурії у пацієнта із цукровим діабетом [2]. Крім того, антигіпертензивна терапія сприяє зниженню рівня альбумінурії, а її тимчасова відміна може повертати показник альбумінурії до початкового рівня. Водночас, окремі пацієнти з цукровим діабетом та мікроальбумінурією з її спонтанною інверсією до нормоальбумінурії [4]. Відтак зрозуміло, що механізми розвитку альбумінурії, зокрема за цукрового діабету, чисельні та остаточно не з'ясовані.

**Метою дослідження** було вивчити патофізіологію протеїнурії у динаміці розвитку алоксаніндукованого експериментального цукрового діабету.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведені на 63 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях масою 0,18–0,20 кг, яких утримували за ідентичних стандартних умов віварію. Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення 53 тваринам розчину алоксану (Alloxan monohydrate, «Acros Organics», Бельгія) в дозі 160 мг/кг маси тіла після попередньої 12-годинної депривації їжі при збереженому доступі до води.

Через 10 (перша група), 20 (друга група), 25 (третья група), 30 (четверта група), 40 (п'ята група)

of renal function, and intensification of protein excretion is a consequence of hyperfiltration against the background of structural and functional preservation of the glomerular-tubular apparatus of the kidney. Mentioned compensatory-functional renal disorders in 26-day long experimental diabetes are complicated by depletion of the functional renal reserve and the development of tubulopathies. Further exposure to hyperfiltration in 46-day long experimental diabetes leads to changes in the architectonics and increased permeability of the glomerular basement membrane for protein and the development of glomerular albuminuria.

**Key words:** experimental diabetes mellitus; alloxan; proteinuria; excretory renal function.

та 45 діб (шоста група) після введення діабетогенної речовини 53 щурів з ЕЦД та 10 контрольних (інтактних) тварин виводили з експерименту: всім тваринам проводили навантаження водогінною водою в об'ємі 5 % від маси тіла, сечу збирали упродовж 2 год, здійснювали евтаназію шляхом декапітації під легким ефірним знеболюванням. У пробах крові, відібраній в момент декапітації тварин, визначали рівень глюкози та враховували в подальшому лише показники щурів зі стійкою гіперглікемією, що перевищувала 7,0 ммоль/л.

Подальший аналіз проб сечі та плазми крові дозволили оцінити діяльність судинно-клубочкового апарату нирок кліренс-методом [6, 7]. Після оцінки водного індукованого 2-годинного діурезу (в мл/100 г маси тіла за 2 год), розраховували ШКФ за кліренсом ендogenous креатиніну [6, 7], для чого концентрацію останнього визначали в реакції з пікриновою кислотою в сечі (за методикою Фоліна) та в плазмі крові (згідно з методикою А. К. Мерзон) [7]. Вміст білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом, показник екскреції білка співвідносили з одиницею діючого нефрону (абсолютні її величини перераховували на 100 мкл клубочкового фільтрату (КФ)) [7].

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали із визначенням середньої величини, стандартних відхилень. Для оцінки вірогідності різниці між досліджуваними групами застосовували непараметричний ранговий критерій Манна – Уїтні за алгоритмами, що реалізовані в комп'ютерній програмі Statistica for Windows, Version 8.0 [8].

Дослідження проводили із дотриманням положень Директиви ЄЕС № 609 (1986) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин».

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні впливу експериментальної гіперглікемії різної тривалості на екскреторну діяльність

нирок, ми встановили, що вже на 11 добу після індукції алоксанового діабету спостерігаються ознаки гіперфільтрації, притаманні початковим стадіям діабетичної нефропатії: кліренс ендogenous креатиніну на 34,7 % перевищував показник інтактних тварин, а показник ШКФ майже вдвічі перевищував контрольний (у 1,9 раза). Разом з тим, підвищення фільтраційного завантаження нефронів не супроводжувалося достовірним збільшенням об'єму сечі (табл.).

Водночас, подальшого зростання діурезу, очікуваного на 21-шу добу алоксанового діабету, не спостерігалось. Більше того, через 21 день після введення діабетогенної речовини рівень діурезу достовірно знижувався (на 46,9 % відносно відповідного показника контролю), супроводжуючись

зменшенням ШКФ на 27,9 % відносно відповідного показника на ранній стадії розвитку експериментального діабету та її наближенням до контрольного рівня. Тим не менше, кліренс ендogenous креатиніну продовжував зростати, значно перевищуючи як рівень контролю (у 2,1 раза), так і показник щурів з 11-денним діабетом (у 1,5 раза).

Максимальних значень інтенсивності гломерулярної фільтрації сягала на 26-ту добу алоксанового діабету – в 4,7 раза перевищувала показник як інтактних тварин, так і алоксандіабетичних за 11-денної та 21-денної тривалості експерименту (відповідно у 3,2 та 4,5 раза), що супроводжувалося інтенсифікацією сечовиділення – показник діурезу експериментальних тварин із 26-денним алоксановим діабетом у 1,2 раза перевищував

**Таблиця.** Характеристика екскреторної діяльності нирок у щурів з експериментальним діабетом за умов індукованого водного діурезу ( $X \pm Sx$ )

Група, кількість тварин	Показник функції нирок					
	діурез, мл за 2 год	ШКФ, мкл/хв	концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	концентрація білка в сечі, г/л	екскреція білка, мг за 2 год	екскреція білка, мг/100 мкл КФ
Контроль (n=10)	3,24±0,11	387,43±25,23	14,34±0,78	0,066±0,001	0,214±0,007	0,057±0,003
11-денний ЕЦД (перша група) (n=10)	3,56±0,16 p>0,2	559,29±42,54 p<0,01	19,31±1,89 p<0,05	0,107±0,004 p<0,001	0,379±0,015 p<0,001	0,072±0,007 p<0,001
21-денний ЕЦД (друга група) (n=9)	1,72±0,31 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001	403,23±67,02 p>0,9 p <sub>1</sub> >0,1	29,89±4,05 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	0,137±0,012 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	0,243±0,052 p>0,8 p <sub>1</sub> <0,05	0,063±0,009 p>0,9 p <sub>1</sub> >0,3
26-денний ЕЦД (третя група) (n=8)	3,82±0,19 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,2 p <sub>2</sub> <0,01	1816,97±265,82 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	56,52±7,84 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	0,093±0,007 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01	0,348±0,019 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,2 p <sub>2</sub> >0,1	0,023±0,004 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01
31-денний ЕЦД (четверта група) (n=10)	2,87±0,23 p>0,06 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,01	1738,15±118,84 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,7	74,87±5,40 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,1	0,138±0,005 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,7 p <sub>3</sub> <0,01	0,397±0,041 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,6 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,5	0,023±0,002 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> =1,0
41-денний ЕЦД (п'ята група) (n=8)	2,58±0,08 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> >0,8	1506,51±138,59 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,3 p <sub>4</sub> >0,1	70,73±7,33 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,1 p <sub>4</sub> >0,5	0,175±0,015 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,01 p <sub>4</sub> <0,05	0,448±0,037 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,09 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> >0,1	0,032±0,005 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,1 p <sub>4</sub> >0,07
46-денний ЕЦД (шоста група) (n=8)	3,62±0,31 p>0,2 p <sub>1</sub> >0,7 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,8 p <sub>4</sub> >0,07 p <sub>5</sub> <0,05	1200,89±104,68 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,07 p <sub>4</sub> <0,01 p <sub>5</sub> >0,07	42,32±5,74 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,1 p <sub>3</sub> >0,1 p <sub>4</sub> <0,01 p <sub>5</sub> <0,05	0,142±0,017 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,8 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> >0,3 p <sub>5</sub> >0,1	0,510±0,080 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05 p <sub>5</sub> >0,8	0,045±0,007 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,1 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,01 p <sub>5</sub> >0,1

Примітка. Оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні; p – вірогідність розбіжності показників відносно контролю; p<sub>1</sub> – вірогідність розбіжності показників з першою групою; p<sub>2</sub> – вірогідність розбіжності показників з другою групою; p<sub>3</sub> – вірогідність розбіжності показників з третьою групою; p<sub>4</sub> – вірогідність розбіжності показників з четвертою групою; p<sub>5</sub> – вірогідність розбіжності показників з п'ятою групою.

рівень контролю. При цьому в тварин вказаної групи спостерігалось майже дво- та триразове зростання кліренсу креатиніну відносно показника щурів із 21-денним та 11-денним діабетом (відповідно у 1,9 та 2,9 раза) та майже вчетверо (у 3,9 раза) порівняно з контролем.

З подальшим прогресуванням алоксаніндукованого діабету – на 31-шу та 41-шу добу після введення діабетогенної речовини – ШКФ дослідних тварин залишалась істотно більшою за відповідний показник інтактних щурів (у 4,5 та 3,9 раза відповідно), практично не відрізняючись при відповідному міжгруповому порівнянні й, водночас, демонструючи тенденцію до відносного обмеження інтенсивності фільтрації (ШКФ у щурів з 41-денним діабетом виявилась на 17,1% нижчою за відповідний показник алоксандіабетичних щурів за його 26-денної тривалості). Це супроводжувалося обмеженням об'єму кінцевої сечі у щурів зазначених дослідних груп: на 31-шу добу після індукції діабету рівень діурезу був на 24,9 % меншим зазначеного показника при 26-денній тривалості захворювання, що практично наближало показник діурезу даних дослідних груп до такого в інтактних щурів; при 41-денній тривалості діабету показник діурезу виявився на 32,5 % меншим за рівень 26-денного діабету та достовірно меншим за відповідний показник інтактних щурів (на 20,4 %). При цьому концентраційний індекс ендogenous креатиніну достовірно зростав (у 5,2 раза за 31-денного діабету та 4,9 раза – за 41-денного відповідно), майже не відрізняючись від зазначеного показника за 26-денного алоксанового діабету.

Вельми істотних змін екскреторна діяльність нирок зазнавала на 46-ту добу експерименту. Незважаючи на деяке зменшення ШКФ у дослідних тварин, через 46 діб після введення алоксану порівняно з її рівнем за 26-, 31- та 41-денного діабету (на 33,9, 30,9 та 20,3 % відповідно), інтенсивність гломерулярної фільтрації за 46-денного алоксанового діабету втричі перевищувала показник контролю, що призводило до значного зростання величини діурезу в тварин зазначеної дослідної групи як порівняно з контролем (на 11,7 %), так і відносно рівня діурезу за алоксанового діабету меншої тривалості (на 26,1 та 40,3 % за 31-денного та 41-денного діабету відповідно). Проте кліренс ендogenous креатиніну за цих умов хоча й перевищував контрольний рівень втричі, однак зменшувався не тільки порівняно з рівнем 31-денного (на 43,5 %) та 41-денного (на 40,2 %) алоксанового діабету, а й відносно відповідного показника на 26-й день експерименту (на 25,1%).

На всіх етапах розвитку алоксаніндукованого діабету вміст білка в сечі дослідних тварин значно перевищував контрольні величини – у 1,6 раза на 11-ту добу після введення алоксану, удвічі – при

21-денному алоксановому діабету, у 1,4 раза – на 26-й день експерименту, в 2,1 та 2,7 раза при 31- та 41-денному алоксановому діабету відповідно, та у 2,2 раза – на 46-й день експерименту. Значно перевищували контрольний рівень і показники екскреції білка з сечею у дослідних тварин за різної тривалості алоксаніндукованого діабету – на 77,1% на 11-ту добу після введення алоксану, на 13,6 % – при 21-денному алоксановому діабету, на 62,6 % – на 26-й день експерименту, в 1,9 та 2,1 раза при 31- та 41-денному алоксановому діабету відповідно, у 2,4 раза – на 46-й день експерименту. Стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція білка достовірно зростає відносно контролю лише за 11-денного алоксанового діабету (на 26,3 %), зменшуючись у динаміці прогресування алоксанового діабету вже з 21-ї доби (на 10,5 % менша за контрольний рівень). Більше того, на 26 день після індукції алоксанового діабету, коли поліурія та гіперфільтрація сягають максимальних значень, екскреції білка в перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату в 2,5 раза зменшується відносно контролю, практично не змінюючись до 31-го дня експерименту. Тенденція до зростання, порівняно з контролем стандартизованої екскреції білка з сечею, що спостерігається з 41-ї доби експерименту (в 1,8 раза), максимально реалізується у групі тварин з 46-денним алоксановим діабетом, на 21,1% перевищуючи відповідний показник контролю.

Ознаки гіперфільтрації [9, 10], які ми встановили, вже на 11 добу після індукції алоксанового діабету узгоджуються із загальновідомим для цукрового діабету гіпердинамічним функціональним станом нирок. За даними чисельних досліджень, гіперфільтрація є проявом внутрішньоклубочкової гіпертензії та зростання гідростатичного тиску в клубочку внаслідок дисбалансу системи регуляції тону аферентної та еферентної артеріол при цукровому діабеті, що визначає інтенсифікацію ШКФ [11–13]. Відтак приріст ШКФ та зростання водного індукованого діурезу на 11 день ЕЦД вказують на гемодинамічно-гіперперфузійний характер сечовиділення на початковій стадії розвитку ЕЦД, за якого значно зростає навантаження на тубулоцити, пов'язане з необхідністю посиленої реабсорбції компонентів надмірної кількості ультрафільтрату, в т. ч. білків. Перевантаження транспортних систем реабсорбції у проксимальних канальцях, ймовірно, викликає загальні втрати білка, які ми спостерігаємо у ранній період ЕЦД. Приведена до одиниці діючого нефрону, стандартизована величина екскреції білка за 11- та 21-денного ЕЦД також перевищує контрольні значення, засвідчуючи структурну неушкодженість проксимальних канальців.

Виникаючи першочергово як т. з. функціонально-адаптивні механізми, гіперперфузія клубочків,

внутрішньоклубочкова гіпертензія та гіперфільтрація створюють потужний гемодинамічний механізм, що залучає максимальну функціональну потужність нефронів, змушуючи їх працювати у несприятливо межовому режимі, забезпечуючи пристосування нирок до аугментації плазмотоку та активації механізмів його ауторегуляції. Таке перманентне перевантаження виснажує функціональний нирковий резерв, ініціюючи дезадаптаційні механізми з наступним ураженням нирок [1, 11, 12]. Так, незважаючи на максимально високі показники екскреторної діяльності нирок на 26-й день експерименту (зростання кліренсу ендogenous креатиніну, ШКФ та діурезу), закономірне посилення виділення білка не реалізується при стандартизації за об'ємом КФ навіть за 31-денного ЕЦД, коли вміст білка в сечі ще вищий, відтак засвідчуючи тубулярний характер мальадаптації, що передує порушенням архітекtonіки базальної мембрани клубочків. Ймовірно, у частині гіперактивованих нефронів зберігається стан гіперфільтрації, котрий забезпечує високий рівень ШКФ та кліренсу ендogenous креатиніну, як-от за 41- та 46-денного ЕЦД. Однак

посилення екскреції білка, в т. ч. у перерахунку на одиницю діючих нефронів, може слугувати індикатором порушення проникливості базальної мембрани клубочків для білка та гломерулярного походу альбумінурії у вказані періоди ЕЦД.

#### ВИСНОВКИ

Початкові стадії розвитку алоксаніндукованого експериментального діабету супроводжуються гемодинамічно-гіперперфузійним характером функціонування нирок, а посилення екскреції білка є наслідком гіперфільтрації за структурної та функціональної неушкодженості клубочково-каналцевого апарату нирки. Зазначені компенсаторно-функціональні ренальні розлади за 26-денного експериментального діабету ускладнюються виснаженням функціонального ниркового резерву і розвитком тубулопатій. Подальший вплив гіперфільтрації призводить за 46-денного експериментального діабету до змін архітекtonіки та підвищення проникності базальної мембрани клубочків для білка та розвитку гломерулярної альбумінурії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондарь И. А. Ранние маркеры диабетической нефропатии / И. А. Бондарь В. В. Климонтов // *Клин. нефрол.* – 2010. – № 2. – С. 60–65.
2. Нефропротекция при хронических заболеваниях почек и принципы продления додиализного периода / М. А. Власенко, О. А. Чучелина, О. М. Годлевская [и др.] // *Международ. мед. журн.* – 2011. – № 3. – С. 101–105.
3. Лобода О. М. Механизмы развития та прогрессирования диабетической нефропатии / О. М. Лобода, І. О. Дудар, В. В. Алексеева // *Клініч. імунол. алергол. інфектол.* – 2010. – № 9–10 (38–39). – С. 46–50.
4. Волкова Н. И. Спорные вопросы диабетической нефропатии (часть I) / Н. И. Волкова, М. И. Антоненко // *Клин. нефрол.* – 2011. – № 3. – С. 75–78.
5. Мухин Н. А. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н. А. Мухин, Г. П. Арутюнов, В. В. Фомин // *Клин. нефрол.* – 2009. – № 1. – С. 5–10.
6. Шюк О. *Функциональное исследование почек* / О. Шюк. – Прага : Авиценум, 1981. – 344 с.
7. Сучасні методик експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії : навч.-метод. посіб. / В. М. Магальяс, А. О. Міхеев, Є. Роговий [та ін.]. – Чернівці : Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.

8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
9. Особливості порушень функціонального стану нирок у ранній період експериментального цукрового діабету / Т. М. Бойчук, О. А. Оленович, М. І. Грицюк, А. І. Гоженко // *Міжнар. ендокринол. журн.* – 2017. – № 13(6). – С. 463–476. doi: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112894.
10. Boychuk T. M. Peculiarities of excretory renal function in the early period of alloxan-induced experimental diabetes / T. M. Boychuk, O. A. Olenovych, A. I. Gozhenko // *Vіsn морськ мед.* – 2018. – 3 (80). – С. 102–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1450849>.
11. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension / P. Palatini // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27. – P. 1708–1714.
12. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature / F. Cachat, C. Combescure, M. Cauderay [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 10 (3). – P. 382–329.
13. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney / E. Premaratne, S. Verma, E. I. Ekinci [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2015. – Vol. 41 (1). – P. 5–17.

#### REFERENCES

1. Bondar IA, Klimontov VV. Rannie markery diabetichekskoy nefropatii [Early markers of diabetic nephropathy]. *Klin nefrol.* 2010;2: 60-5. Russian.
2. Vlasenko MA, Chuchelina OA, Godlevskaya OM, Samburg YaYu, Kurshubadze EB. [Modern aspects of

- nephroprotection in patients with chronic kidney diseases and principles of pre-dialysis period prolongation]. *Mezhdunar med zhurn.* 2011;3: 101-5. Russian.
3. Loboda OM, Dudar IO, Alieksieieva VV. [Mechanisms of the development and progression of diabetic nephropa-

- thy]. *Klinich imunol alerhol infektol.* 2010;9-10(38-39): 46-50. Ukrainian.
4. Volkova NI, Antonenko MI. [Controversial issues of diabetic nephropathy (Part I)]. *Klin nefrol.* 2011;3: 75-8. Russian.
5. Mukhin NA, Arutyunov GP, Fomin VV. [Albuminuria - a marker of kidney damage and the risk of cardiovascular complications]. *Klin nefrol.* 2009;1: 5-10. Russian.
6. Shyuk O. Examination of kidney function. [Функциональное исследование почек] Praga: Avitsenum; 1981. Russian.
7. Mahalias VM, Mikhieiev AO, Rohovyi YuYe, Shcherbinina AV, Turchynets TH, Chipko TM. Modern methods of experimental and clinical studies of the central research laboratory of Bukovinian State Medical Academy. [Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії : навч.-метод. посіб.] Chernivtsi: Bukovyna State Medical Academy; 2001. Ukrainian.
8. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. [Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA] Moscow: MediaSfera; 2002. Russian.
9. Boichuk TM, Olenovych OA, Hrytsiuk MI, Hozhenko AI. [Peculiarities of disturbances of the functional renal state in the early period of experimental diabetes mellitus]. *Mizhnar endokrynol zhurn.* 2017;13(6): 463-76. DOI: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112894. Ukrainian.
10. Boychuk TM, Olenovych OA, Gozhenko AI. Peculiarities of excretory renal function in the early period of alloxan-induced experimental diabetes. *Herald of Marine Medicine.* 2018;3(80): 102-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1450849>.
11. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27: 1708-14.
12. Cachat F, Combescure C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(3): 382-9.
13. Premaratne E, Verma S, Ekinci EI, Teverkalam G, Jerums G, MacIsaac RJ. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. *Diabetes Metab.* 2015;41(1): 5-17.

Отримано 05.10.20

УДК 616.24.012.1-008.518  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11810

М. М. Регеда-Фурдичко, М. С. Регеда, С. М. Регеда, Л. О. Фурдичко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Львівський медичний інститут

## ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПЕРВИННУ І ВТОРИННУ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ ТА ПНЕВМОНІЇ

Вплив тіотриазоліну на первинну і вторинну імунну відповідь за умов формування контактного дерматиту та пневмонії

М. М. Регеда-Фурдичко, М. С. Регеда, С. М. Регеда, Л. О. Фурдичко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Львівський медичний інститут

**Резюме.** Контактний дерматит (КД) і пневмонія залишаються найбільш розповсюдженими захворюваннями серед патології бронхолегеневого апарату і шкіри.

**Мета дослідження** – з'ясувати рівень активності імуноглобулінів А, М, G у крові та встановити коригувальний вплив на них тіотриазоліну в умовах КД і експериментальної пневмонії (ЕП).

**Матеріали і методи.** Були проведені дослідження на 55 морських свинках-самцях масою 180–210 г. Контактний дерматит відтворювали за методом В. А. Волкової, ЕП – за методом В. Н. Шляпникова, Т. Л. Солодова. Вміст імуноглобулінів А, М, G в крові визначали за методом Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. Тіотриазолін вводили щоденно у дозі 100 мг на 1 кг маси упродовж 10 діб (з 8-ї до 18-ї доби) ЕП і КД. Тварин декапітували під ефірним наркозом на 4-ту, 8-му, 10-ту і 18-ту доби до та після застосування цього препарату.

**Результати.** Встановлено, що КД і ЕП (4-та, 8-та, 10-та і 18-та доби) супроводжується підвищенням вмісту IgA в крові відповідно на 46,4 % ( $p < 0,05$ ), 84,6 % ( $p < 0,05$ ), 115,4 % ( $p < 0,001$ ) і 123,1% ( $p < 0,001$ ). IgM відповідно на 50,0 % ( $p < 0,05$ ), 58,3 % ( $p < 0,05$ ), 91,7 % ( $p < 0,05$ ) і 103,3 % ( $p < 0,001$ ), IgG – на 49,0 % ( $p < 0,05$ ), 73,6 % ( $p < 0,05$ ), 86,8 % ( $p < 0,05$ ) і 90,6 % ( $p < 0,05$ ) проти контролю до лікування. Застосування тіотриазоліну приводило до зниження IgA, IgM і IgG в крові відповідно на 27,5 % ( $p < 0,05$ ), 36,0 % ( $p < 0,05$ ) і 29,7 % ( $p < 0,05$ ) відносно групи тварин з ЕП і КД до лікування, що свідчить про його імунокоригувальний ефект.

**Висновки.** Контактний дерматит і експериментальна пневмонія супроводжуються поступовим зростанням рівня IgA, M, G в крові упродовж усього періоду їх розвитку з домінуванням у найпізніший термін спостереження (10-та і 18-та доби), що дає підстави констатувати про їх активну участь у механізмах формування первинної та вторинної імунної відповіді. Застосування

© М. М. Регеда-Фурдичко та ін., 2020

The influence of thiotriazoline on the primary and secondary immune response in the formation of contact dermatitis and pneumonia

M. M. Regeda-Furdychko, M. S. Regeda, S. M. Regeda, L. O. Furdychko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
Lviv Medical Institute

e-mail: lvivmedinst@gmail.com

**Summary.** Contact dermatitis (CD) and pneumonia remain the most common diseases among the pathology of the bronchopulmonary system and skin.

**The aim of the study** – to determine the level of activity of immunoglobulins A, M, G in the blood and to establish the corrective effect of thiotriazoline on them in the conditions of CD and experimental pneumonia (EP).

**Materials and Methods.** Studies were performed on 55 guinea pigs, males, weighing 180–210 g. Contact dermatitis was reproduced by the method of V. A. Volkova, EP was reproduced by the method of V. N. Shlyapnikov, T. L. Solodova. The content of immunoglobulins A, M, G in the blood was determined by the method of E. F. Chernushenko, L. S. Kogosova. Thiotriazoline was administered daily at a dose of 100 mg per 1 kg of body weight for 10 days (from the 8<sup>th</sup> to the 18<sup>th</sup> day) EP and CD. Animals were decapitated under ether anesthesia on the 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup> and 18<sup>th</sup> days before and after administration of this drug.

**Results.** It was found that CD and EP (4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup> and 18<sup>th</sup> days) is accompanied by an increase in Ig A content in the blood by 46.4 % ( $p < 0.05$ ), 84.6 % ( $p < 0.05$ ), 115.4 % ( $p < 0.001$ ) and 123.1 % ( $p < 0.001$ ). Ig M by 50.0 % ( $p < 0.05$ ), 58.3 % ( $p < 0.05$ ), 91.7 % ( $p < 0.05$ ) and 103.3 % ( $p < 0.001$ ), respectively; Ig G by 49.0 % ( $p < 0.05$ ), 73.6 % ( $p < 0.05$ ), 86.8 % ( $p < 0.05$ ) and 90.6 % ( $p < 0.05$ ) against control before treatment. The use of thiotriazoline led to a decrease in Ig A, Ig M and Ig G in the blood by 27.5 % ( $p < 0.05$ ), 36.0 % ( $p < 0.05$ ) and 29.7 % ( $p < 0.05$ ) in relation to a group of animals with EP and CD before treatment, which indicates its immunocorrective effect.

**Conclusions.** Contact dermatitis and experimental pneumonia are accompanied by a gradual increase in the level of Ig A, M, G in the blood throughout the period of their development with dominance in the latest period of observation (10<sup>th</sup> and 18<sup>th</sup> days), which gives grounds to state their active participation in the mechanisms of formation primary and secondary immune response. The

*тіотриазоліну зумовлювало імунокоригувальну дію на рівень імуноглобулінів у крові при КД і ЕП.*

**Ключові слова:** контактний дерматит; пневмонія; тіотриазолін; імуноглобуліни.

## ВСТУП

Контактний дерматит (КД) як і пневмонія залишаються важливими медико-соціальними проблемами, оскільки є найпоширенішими патологіями у пульмонології і дерматології, зумовлюють різноманітні ускладнення та спричиняють періоди тимчасової непрацездатності, рідше інвалідність, інколи смерть. За останні десятиріччя поєднана патологія супроводжується тяжким перебігом, складнощами в лікуванні, а також наявністю одного або кількох супутніх захворювань, здатні помітно впливати і змінювати фізіологічні процеси в організмі, знижувати його адаптаційні можливості [4, 7, 8]. Тому кої поліморбідності в терапії на сьогодні приділяють велику увагу не лише експериментатори, але й клініцисти. Не вивченим до кінця нині є питання, що стосуються механізмів імунної відповіді не тільки при одній патології, а тим більше в умовах поєднаних захворювань, зокрема при КД і пневмонії. У доступній нам літературі практично відсутні такого роду дослідження.

**Метою дослідження** було з'ясувати рівень активності імуноглобулінів А, М, G у крові та встановити коригувальний вплив на них тіотриазоліну в умовах контактного дерматиту й експериментальної пневмонії.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальне дослідження проводили на 55 морських свинках-самцях масою 180–210 г, яких поділили на шість груп. Перша – контроль (інтактні тварини, 10). Друга, третя, четверта і п'ята групи – морські свинки з експериментальною пневмонією (ЕП) і контактним дерматитом (КД) відповідно на 4-ту, 8-му, 10-ту і 18-ту доби експерименту (по 9 тварин у кожній групі) до лікування і шоста група тварин (по 9 тварин у кожній групі) – ЕП і КД на 18-ту добу їх розвитку після корекції препаратом «Тіотриазолін», який вводили на 100 мг на кг маси тіла внутрішньом'язово щоденно упродовж 10 діб з 8-ї до 18-ї доби експерименту, оскільки в цей період патологічного процесу були виявлені найбільш виражені зміни імунних показників. Ми вибрали фіксовані доби (4-та, 8-ма, 10-та і 18-та) для досліджень, які відповідали класичним стадіям запального процесу. ЕП викликали за методом В. Н. Шляпникова, Т. Л. Солодова [2]. КД відтворювали на тваринах за методом В. А. Волковой [1]. Рівень імуноглобулінів А, М, G в крові визначали за методом Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова [7].

*use of thiotriazoline caused an immunocorrective effect on the level of immunoglobulins in the blood in CD and EP.*

**Key words:** contact dermatitis; pneumonia; thiotriazoline; immunoglobulins.

Статистичне опрацювання одержаних цифрових результатів здійснювали за методом Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Відомо з літератури, що IgA перебуває у біологічних рідинах (слина, жовч, сеча, бронхіальний і шлунково-кишковий тракт) і відіграє важливу роль у розвитку механізмів місцевого імунітету, протидіє масованому надходженню антигенів крізь слизові оболонки, перешкоджає прикріпленню бактерій до слизових, нейтралізує ентеротоксини, сприяє фагоцитозу [3, 5, 6]. Тому його вивчення у крові при КД і ЕП має таке важливе значення. Ми встановили, що в динаміці (4-та, 8-ма, 10-та і 18-та доби) формування цих поєднаних патологічних процесів відбувається суттєве поступове зростання вмісту IgA відповідно на 46,4 % ( $p < 0,05$ ), 84,6 % ( $p < 0,05$ ), 115,4 % ( $p < 0,001$ ) і 123,1 % ( $p < 0,001$ ) відносно інтактної групи тварин, що свідчить про інтенсивне антигенне навантаження на організм і адекватну його імунну відповідь.

Не менш важливим для організму людей і тварин відіграє IgM, на долю якого припадає 10 % загальної кількості імуноглобулінів. Імуноглобуліни цього класу синтезуються у відповідь на більшість антигенів на ранніх стадіях імунних реакцій, тому IgM належать до первинної імунної відповіді, а також вони ефективніше за інші антитіла активують систему комплементу [3, 5, 6].

Результати досліджень показали, що в процесі формування КД і ЕД (4-та, 8-ма, 10-та і 18-та доби) спостерігається поступове підвищення рівня IgM відповідно на 50,0 % ( $p < 0,05$ ), 58,3 % ( $p < 0,05$ ), 91,7 % ( $p < 0,05$ ) і 103,3 % ( $p < 0,001$ ) проти контролю, що може вказувати на первинну імунну відповідь і активацію комплементарної активності.

Літературні джерела свідчать про те, що вміст IgG складає 70–75 % загальної кількості імуноглобулінів, добре активують комплемент і є імуноглобуліном вторинної імунної відповіді. З цим IgG пов'язують захист від грампозитивних бактерій, вірусів, токсинів [3, 5, 6].

Результати імунологічних дослідження показали, що вміст IgG в крові зростає поступово (4-та, 8-ма, 10-та доби) відповідно на 49,0 % ( $p < 0,05$ ), 73,6 % ( $p < 0,05$ ), 86,8 % ( $p < 0,05$ ) і досягає свого апогею на 18-ту добу експерименту, підвищується на 90,6 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з першою групою тварин, що вказує на його активну участь у вторинній імунній відповіді за умов формування КД та ЕП до лікування.

Застосування тіотриазоліну спричинило зниження вмісту IgA, M, G в крові відповідно на 27,5 % ( $p < 0,05$ ), 36,0 % ( $p < 0,05$ ), 29,7 % ( $p < 0,05$ ) відносно групи тварин з ЕП і КД, які

не піддавалися впливу цього препарату, що свідчить про його імунокоригувальний вплив за умов розвитку цих експериментальних моделей хвороб (рис.).

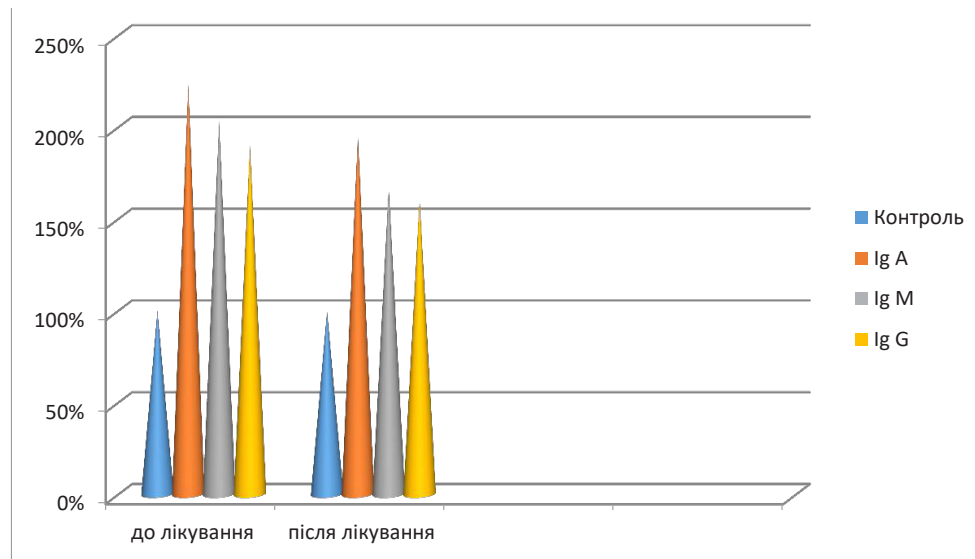


Рис. Вплив тіотриазоліну на вміст імуноглобулінів А, М, G в крові при контактному дерматиті й експериментальній пневмонії (% порівняння до і після лікування на 18-ту добу експерименту).

## ВИСНОВКИ

Контактний дерматит і експериментальна пневмонія супроводжуються поступовим зростанням рівня IgA, M, G в крові впродовж усього періоду їх розвитку з домінуванням у найпізніший термін спостереження

(10-та і 18-та доби), що дає підстави констатувати про їх активну участь у механізмах формування первинної та вторинної імунної відповіді. Застосування тіотриазоліну зумовлювало імунокоригувальну дію на рівень імуноглобулінів у крові при КД і ЕП.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волкова В. А. Вивчення лікувальної ефективності нової мазі з ліпофільним комплексом із кори осики «Тремунлін» за умов неалергічного контактного дерматиту в щурів / В. А. Волкова, І. В. Кучинська, Т. І. Тюпка // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – С.7–12.
2. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патологическими бактериями и их ассоциацией : метод. указания / сост. : В. Н. Шляпников, Т. Л. Солодова [и др.]. – Саратов, 1998. – 30 с.
3. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. – Вінниця : Нова книга, 2006. – С. 528.
4. Регада М. С. Вплив препарату «Тіотриазолін» на зрушення імунної системи в крові морських свинок за умов формування експериментальної бронхіальної астми / М. С. Регада, М. А. Колішецька, В. Р. Юревич //

- Медицина та клінічна хімія. – 2015. – Т. 17, № 2 (63). – С. 52–55.
5. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф. – М. : Мир, 2000. – С. 582.
6. Сапиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы / Р. И. Сапиашвили. – М. : Медицина, 2003. – С. 239.
7. Чернушенко Е. Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когова. – К. : Здоров'я, 1981. – 208 с.
8. Ференц Н. М. Роль процесів перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту в печінці у патогенезі експериментальної пневмонії та іммобілізаційного стресу і корекція їх порушень корвітином / Н. М. Ференц, В. Р. Юревич // Медицина хімія. – 2015. Т. 17, № 4(62). – С. 10–103.

REFERENCES

1. Volkova VA, Kuchynska IV, Tyupka TI. Study of the therapeutic efficacy of a new ointment with a lipophilic complex from aspen bark "Tremulin" under conditions of non-allergic contact dermatitis in rats. *Farm ta lik toksykol.* 2010; 7-12. Ukrainian.
2. Shlyapnikov VN, Solodova TL. Experimental models of acute pneumonia caused by opportunistic bacteria and their association: a method. instructions. [Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патологическими бактериями и их ассоциацией: метод. указания] Saratov; 1998. Russian.
3. Kazmirchuk VE, Kovalchuk LV. Clinical immunology and allergology. [Клінічна імунологія і алергологія] Vinnytsia: Nova knyha; 2006. Ukrainian.
4. Regeda MS, Kolishetskaya MA, Yurevich VR. [Influence of the drug "thiotriazoline" on the shift of the immune system in the blood of guinea pigs under the conditions of the formation of experimental bronchial asthma]. *Med i klin khim.* 2015;17 2 (63): 52-5. Ukrainian.
5. Royt A, Brostoff J. Immunology. [Иммунология] Moscow: Mir; 2000. Russian.
6. Sapiashvili RI. Fundamentals of the physiology of the immune system. [Основы физиологии иммунной системы] Moscow: Meditsina; 2003. Russian.
7. Chernushenko EF, Kogosova LS. Immunology and immunopathology of lung diseases. [Иммунология и иммунопатология заболеваний легких] Kyiv: Zdorovia; 1981. Russian.
8. Ferents NM, Yurevich VR. [The role of lipid peroxidation processes and antioxidant defense system in the liver in the pathogenesis of experimental pneumonia and immobilization stress and correction of their disorders by corvitin]. *Med khim.* 2015;17 4 (62): 10-103. Ukrainian.

Отримано 10.10.20

УДК УДК 616.89:616.24-008.444]-092.9  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11811

Р. Е. Солтани

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

## ОСОБЛИВОСТІ ЕМОЦІЙНО-ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ У ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ В НИХ СИНДРОМУ АПНОЕ СНУ

Особенности эмоционально-поведенческих реакций у  
щуров при моделировании в них синдрома апноэ сна

Р. Е. Солтани

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

**Резюме.** Синдром обструктивного апное-гіпнопе під час сну (СОАГС) – патологічний стан зупинки вентиляції легень у хворих понад 10 с; при цьому протягом 7-годинного сну апное-гіпнопе реєструється не менше 30 разів. Він зумовлений періодичною обструкцією верхніх дихальних шляхів на рівні горла; при цьому на тлі збереження дихальних зусиль призупиняється легенева вентиляція та понижується насиченість крові киснем; у пацієнтів виникає груба фрагментація сну та надмірна денна сонливість. У хворих спостерігається суттєве погіршення якості життя, зумовлене інсомнічними розладами, та розвивається при цьому симптомокомплекс органічних порушень. Для глибшого вивчення патогенетичних механізмів СОАГС доцільно використовувати експериментальні моделі на дрібних лабораторних тваринах.

**Мета дослідження** – оцінити особливості емоційно-поведенкових реакцій у щурів при моделюванні в них синдрому апное сну.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено на 42-х білих безпородних щурах-самцях, які перебували на звичайному харчовому раціоні виварію. Для виключення випадкових впливів усі тварини перебували в однакових умовах і брали їх для досліду в один і той же час. З метою усунення коливань гормонального фону для експерименту брали нелінійних білих статевозрілих щурів-самців, маса яких була (200±10) г. Тварин поділили на 3 групи: першу – щури, у яких під барбітуровим наркозом моделювали синдром обструктивного апное-гіпнопе сну (21 тварина), друга – щури, яким проводили барбітуровий наркоз (14 тварин), третя – інтактні тварини (7 щурів). Забезпечували тваринам медикаментозний сон, вводючи їх у наркоз. Для цього використовували 1% розчин натрію тіопенталу. Анестетик у дозі 60 мг/кг вводили внутрішньочеревно у ділянку гіпогастрію. Тварини інтактної групи отримували внутрішньочеревно еквівалентну кількість ізотонічного розчину NaCl. Проводили дослідження фізіологічної активності щурів за тестом Буреша у відкритому полі. Досліджували особливості емоційно-поведенкових реакцій у тварин, яким моделювали синдром обструктивного апное-гіпнопе сну. Для цього сконструювали пристрій, який за допомогою елек-

Peculiarities of emotional-behavioral reactions in rats  
with simulating apnea sleep syndrome

R. E. Soltani

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: soltani@tdmu.edu.ua

**Summary.** Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) – a pathological condition of pulmonary ventilation in patients over 10 seconds; during 7 hours of sleep apnea-hypopnea is registered at least 30 times. It is caused by periodic obstruction of the upper respiratory tract at the level of the throat; at the same time against the background of preservation of respiratory efforts the pulmonary ventilation is suspended and oxygen saturation of blood decreases; patients experience gross sleep fragmentation and excessive daytime sleepiness. Patients have a significant deterioration in quality of life due to insomnia disorders, and develop a symptom complex of organic disorders. For a deeper study of the pathogenetic mechanisms of OSAHS, it is advisable to use experimental models on small laboratory animals.

**The aim of the study** – to evaluate the features of emotional and behavioral reactions in rats when simulating their sleep apnea syndrome.

**Materials and Methods.** The study was performed on 42 white outbred male rats that were on a regular vivarium diet. To exclude accidental influences, all animals were in the same conditions and entered the experiment at the same time. Nonlinear white adult male rats weighing (200±10) g were taken for the experiment in order to eliminate the fluctuations of the hormonal background. The animals were divided into 3 groups: I – rats which under barbiturate anesthesia were simulated obstructive sleep apnea (21 rats), II – rats, which underwent barbiturate anesthesia (14 rats), III – intact animals (7 rats). The animals were provided with medicated sleep by anesthesia. 1 % thiopental sodium solution was used for this purpose. Anesthetic at a dose of 60 mg/kg was injected intraperitoneally into the hypogastric area. Animals of the intact group received an intraperitoneally equivalent amount of isotonic NaCl solution. The physiological activity of rats was studied by the Buresh test in the open field. The features of emotional and behavioral reactions in animals, which simulated the syndrome of obstructive sleep apnea-hypopnea were investigated. To do this, a device was constructed which, with the help of an electromagnetic shutter, causes the two straps to be closed in time, between which a latex thin-

©Р. Е. Солтани, 2020

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

4(6), 2020

тромагнітного затвору викликає дозоване за часом змикання двох планок, між якими фіксується латексна тонкостінна муфта, одягнута на мордочки тварин, проксимальна частина яких щільно прилягає до шкіри голови. Тварини при цьому знаходились у медикаментозному сні. Дослідження проведено на 4; 12 і 18 доби.

**Результати.** Під час моделювання інспіраторного апное внутрішньоплевральний тиск у них зростає у 5–6 разів. Досліджували емоційно-поведінкові реакції у 42 щурів за тестом «відкрите поле» з інтервалом у 3 дні, загальною тривалістю 18 днів. Виявили погіршення значень горизонтальної та вертикальної активності й показників вегетативного балансу на тлі проведеного наркозу та, особливо, при моделюванні у них синдрому обструктивного апное сну, що засвідчувало їхню здатність до погіршення адаптації, на відміну від інтактних тварин.

**Висновки.** Для поглибленого вивчення феномену обструктивного апное-гіпопное сну доцільно застосувати запропоновану експериментальну модель інспіраторного перекриття ротового та носових провів тварин на  $(2,2 \pm 0,2)$  с протягом кожної хвилини сну під час наркозу. При моделюванні обструктивного апное-гіпопное сну в щурів відбуваються функціональні зміни – пониження емоційно-поведінкових реакцій та вегетативного балансу, що вказує на виражені порушення адаптаційних механізмів.

**Ключові слова:** синдром апное сну; експеримент; емоційно-поведінкові реакції у щурів.

## ВСТУП

Синдром обструктивного апное-гіпопное під час сну (СОАГС) – патологічний стан зупинки вентиляції легенів у хворих понад 10 с; при цьому протягом 7-годинного сну апное-гіпопное реєструється не менше 30 разів [1, 2]. Він зумовлений періодичною обструкцією верхніх дихальних шляхів на рівні горла; при цьому на тлі збереження дихальних зусиль призупиняється легенева вентиляція та знижується насиченість крові киснем; у пацієнтів виникає груба фрагментація сну та надмірна денна сонливість [3]. За останні 50 років значно зросла кількість випадків хворих із СОАГС у світі [4]. Вивченням даного питання займаються вчені різних країн [5–8]. У хворих спостерігається суттєве погіршення якості життя, зумовлене інсомнічними розладами, та розвивається при цьому симптомокомплекс органічних порушень [9–12]. Для глибшого вивчення патогенезу даного захворювання доцільним є його вивчення в експерименті на дрібних лабораторних тваринах. Дослідження СОАГС у тварин у доступній нам літературі немає.

**Метою дослідження** було оцінити особливості емоційно-поведінкових реакцій у щурів при моделюванні в них синдрому апное сну.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Дослідження проведено на 42-х білих безпородних щурах-самцях,

walled coupling is fixed, worn on the muzzles of animals, the proximal part of which is close to the scalp. The animals were in a medicated sleep. The study was conducted on 4, 12 and 18 days.

**Results.** During the simulation of inspiratory apnea, their intrapleural pressure increased 5–6 times. We studied the emotional and behavioral responses of 42 rats on the test "open field" with an interval of 3 days, a total duration of 18 days. Deterioration of values of horizontal and vertical activity and indicators of vegetative balance on the background of anesthesia and, especially, in the simulation of obstructive sleep apnea syndrome, which showed their ability to impair adaptation, in contrast to intact animals.

**Conclusions.** For in-depth study of the phenomenon of obstructive sleep apnea-hypopnea, it is advisable to apply the proposed experimental model of inspiratory overlap of the oral and nasal lumens of animals for  $(2.2 \pm 0.2)$  second during each minute of sleep during anesthesia. When modeling obstructive sleep apnea-hypopnea in rats there are functional changes – a decrease in emotional and behavioral responses and autonomic balance, which indicates a pronounced violation of adaptive mechanisms.

**Key words:** sleep apnea syndrome; experiment; emotional and behavioral reactions in rats.

які перебували на звичайному харчовому раціоні віварію. Для виключення випадкових впливів усі тварини перебували в однакових умовах і брали їх у дослід в один і той же час: при температурі 20–22 °С, вологості повітря 50–60 %, у період з 15<sup>00</sup> до 17<sup>00</sup> год. У вільний від досліджень час тварини перебували у звичайних умовах віварію на збалансованому харчовому раціоні відповідно до діючих норм.

З метою усунення коливань гормонального фону для експерименту брали нелінійних білих статевозрілих щурів-самців масою  $(200 \pm 10)$  г. Тварин поділили на 3 групи: перша – щури, у яких під барбітуровим наркозом моделювали синдром обструктивного апное-гіпопное сну (21 тварина), друга – щури, яким проводили барбітуровий наркоз (14 тварин), третя – інтактні тварини (7 щурів). Забезпечували тваринам медикаментозний сон, вводячи їх у наркоз. Для цього використовували 1% розчин натрію тіопенталу. Анестетик у дозі 60 мг/кг вводили внутрішньочеревно у ділянку гіпогастрію. Тварини інтактною групи отримували внутрішньочеревно еквівалентну кількість ізотонічного розчину NaCl.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались правил гуманного відношення до експериментальних тварин та вимог, затверджених комітетом з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; Міжнародних вимог про гуманне

поводження з тваринами згідно з Європейською конвенцією захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей; методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження лікарських засобів» [13].

Проводили наступні дослідження: фізіологічної активності щурів за тестом Буреша у відкритому полі [14] та морфологічні – масометричну характеристику серця та окремих його частин [57].

Статистичну обробку цифрових даних виконано за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft, США) та STATISTICA 6.0 (Statsoft, США).

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Під наркозом щурам проводили пункцію плевральної порожнини та вимірювали у них внутрішньоплевральний тиск (рис. 1). Для цього дистальний кінець катетера, приєднаний до голки, якою проводили плевральну пункцію, опускали у ємність, заповнену водним розчином фурациліну. Зріз катетера підносили до поверхні розчину, ледь її торкаючись. Завдяки своєму забарвленню, розчин фурациліну можна було візуалізувати через прозорі стінки катетера.

Виявили, що під час звичайного (не утрудненого) дихання стовпчик рідини у катетері коливався синхронно частоті руху грудної клітки; амплітуда його була ( $1,5 \pm 0,3$ ) мм: під час вдиху до мінус 1,5 мм вод. ст., а під час видиху – до 0 мм вод. ст.

В іншій серії експерименту в щурів під наркозом моделювали синдром сонного апное, щільно перебиваючи латексною мембраною, змодельованою у вигляді конуса, верхні дихальні шляхи на рівні носа та рота тривалістю 6–7 с (рис. 2).

Виявили, що на фазі вдиху рівень стовпчика розчину фурациліну піднімався до мінус ( $8,7 \pm 0,5$ ) мм вод. ст., а на фазі видиху – до 0 мм вод. ст. Під час такої затримки дихання спостерігали виражену синюшність шкіри тварин; фізіологічне забарвлен-

ня шкіри відновлювалось протягом наступних 3–4 хв звичайного дихання.

Таким чином, у ході експерименту ми установили, що при модельованому інспіраторному закритті дихальних шляхів внутрішньоплевральний тиск змінюється (з від'ємним знаком) у 5–6 разів. Під час такого перепаду тиску відповідно збільшується й присмоктувальна дія грудної клітки на кровотік, що безпосередньо впливає на роботу серця.

При моделюванні синдрому обструктивного апное сну тваринам під наркозом одягали на мордочки латексні тонкостінні муфти, проксимальна частина яких щільно прилягала до шкіри голови.

Дистальну, виступальну частину муфти виводили крізь отвір пластикового контейнера, у який поміщали щура у стані наркотичного сну. Потім дистальну (вільну) частину латексної муфти проводили між двома дерев'яними рейками, одна із яких (нижня) була фіксованою, а друга (верхня) мала змогу вільно пересуватись у вертикальному напрямку від 0 мм (при зімкнутих рейках) до 15 мм (при їхньому максимальному розведенні).

Рушійною силою, яка забезпечувала піднімання верхньої рейки та утворення між ними просвіту, був електромагнітний затвор.

Циклічність та рівномірність чергувань відкриття та змикання просвіту між рейками забезпечував модифікований роликотий насос, який можна було установити на будь-яку швидкість (від 1 до 999 обертів на хвилину).

Таким чином, ми одночасно укладали в ряд по 7 тварин у стані наркозу, яким проводили моделювання синдрому обструктивного сонного апное способом викликання асфіксії унаслідок перекриття ротового та носового просвітів (рис. 3, 4).

Експериментальним шляхом ми розраховали, що для щурів масою тіла ( $200 \pm 10$ ) г для моделювання СОАГС найоптимальнішим за часом виявився інтервал апное у 2,0–2,5 с (що еквівалент-



Рис. 1. Вимірювання у щура внутрішньоплеврального тиску під час звичайного дихання.



Рис. 2. Вимірювання у щура внутрішньоплеврального тиску при моделюванні синдрому обструктивного апное-гіпноное сну.



Рис. 3. Моделювання у щура синдрому обструктивного апное сну способом перекривання дихальних шляхів.



Рис. 4. Щури в експерименті: моделювання у них синдрому обструктивного апное сну.

но зупинці дихання у дорослої людини тривалістю 15–20 с).

Експеримент у вигляді періодичної асфіксії тривав протягом часу знаходження тварин у наркозі. Після пробудження від наркозу експеримент припиняли, і щури продовжували дихати звичайним способом. Характерно, що кожне наступне введення тварини у наркоз потребувало збільшення дози анестетика: 65 мг/кг, 70 мг/кг, 75 мг/кг і т. д.

В якості групи контролю використовували другу групу щурів, яких вводили у наркоз, однак порушень дихання у них не викликали. Третю групу щурів (контрольну) склали інтактні тварини.

Експеримент проводили з інтервалом у 3 доби загальною тривалістю 18 діб.

Емоційно-поведінкові реакції у щурів. Зміни поведінкової реакції тварин є інтегральним показником їхньої реакції на стрес. Вважається, що час-

тота дефекацій відображає емоційність тварин, а локомоторні реакції – їхню дослідницьку та рухову активність [15].

У щурів оцінювали орієнтувально-пошукову та емоційну активності за тестом «відкрите поле» [16] на 4-ту, 12-ту та 18-ту добу експерименту (табл.). Такі інтервали вибрано для того, що у цей час найбільш виражено можна оцінити наступні стадії: тривоги, резистентності та виснаження загального адаптаційного синдрому [14].

Для аналізу поведінкових реакцій використовували нейрофізіологічні показники: горизонтальної рухової активності (кількість перетнутих квадратів), вертикальної активності (кількість стійок), кількість оглянутих нірок); для оцінювання вегетативного балансу – кількість умивань (грумінг) і актів дефекацій (кількість болюсів та сечовипускання) [4]. Тривалість спостереження становила 3 хв.

**Таблиця.** Емоційно-поведінкові реакції щурів при моделюванні у них синдрому обструктивного апное-гіпопное сну (M±m)

Група тварин	Доба спостереження	Прояви емоційно-поведінкових реакцій				
		рухова активність та дослідницька поведінка			показники вегетативного балансу	
		ГРА	ВРА	зазирання у нірку	кількість реакцій грумінга	кількість болюсів
Інтактні тварини, третя група (n=7)	4-та	14,12±0,66	3,77±0,43	8,62±0,65	0,92±0,35	0
	12-та	12,77±0,58	3,50±0,36	8,40±0,55	1,30±0,44	0,22±0,10
	18-та	11,50±0,0,77	3,03±0,68	7,93±0,53	1,20±0,43	0,1±0,1
Тварини, яким проводили наркоз, друга група (n=14)	4-та	6,80±0,43**	1,03±0,41*	1,50±0,62*	1,00±0,0,44	0,40±0,22
	12-та	5,30±0,43**	0,97±0,22**	2,02±0,33*	0,42±0,31	0,20±0,14
	18-та	4,33±0,63*	1,03±0,24*	0,50±0,44*	1,55±0,23	0,50±0,4
Тварини, яким під наркозом моделювали СОАГС, перша група (n=21)	4-та	3,04±0,44**	0,55±0,34**	1,54 ±0,33**	0,46±0,34	0,84±0,35*
	12-та	2,34±0,35**	0,22±0,12**	0,84±0,34**	1,55±0,33	0,44±0,22
	18-та	1,02±0,33**	0,13±0,15**	0,55±0,20**	2,31±0,36*	0,54±0,12*

Примітка. \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 порівняно з показниками в інтактних тварин у ті ж самі часові проміжки.

Завдяки такій методиці можливо було одночасно досліджувати рухову та дослідницьку активність і вегетативно-емоційний стан тварин [13].

Для запобігання впливу відволікаючих факторів після кожної тварини поверхню поля обробляли 70 % розчином етанолу.

Результати дослідження засвідчили, що після проведення щуром повторного наркозу та, особливо, при моделюванні у них обструктивного сонного апное виникала суттєва зміна фізіологічного стану. В тварин спостерігали пригнічення поведінкових реакцій унаслідок погіршення фізичного стану (апатія, млявість, тахікардія, зниження рухової активності, дисфункція сечового міхура). Серед тварин першої групи померло 7 тварин (33,3 %), другої – 2 щури (14,3 %).

Маса контрольних та експериментальних тварин протягом експерименту не відрізнялась і становила (200±15) г, однак спостерігались зміни поведінкових реакцій, що проявлялися у зниженні локомоторної та дослідницької активності (пере-

тинання ліній, заглядання у нірки, завмиранням у кутах та підвищення кількості болюсів).

Погіршення значень горизонтальної та вертикальної активності й показників вегетативного балансу щурів на тлі проведеного наркозу та, особливо, при моделюванні у них синдрому обструктивного апное засвідчувало їхню здатність до погіршення адаптації, на відміну від інтактних тварин.

#### ВИСНОВКИ

Для поглибленого вивчення феномену обструктивного апное-гіпноное сну доцільно застосувати запропоновану експериментальну модель інспіраторного перекриття ротового та носових просвітів тварин на (2,2±0,2) с протягом кожної хвилини сну під час наркозу.

При моделюванні обструктивного апное-гіпноное сну в щурів відбуваються функціональні зміни – пониження емоційно-поведінкових реакцій та вегетативного балансу, що вказує на виражені порушення адаптаційних механізмів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Синдром обструктивного апное/гіпноное сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики / О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, И. И. Демко, М. М. Петрова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – № 1. – С. 91–97.
2. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure / M. Gasa, R. Tamisier, S. H. Launois [et al.] // Journal of Sleep Research. – 2013. – Vol. 22 (4). – P. 389–397.
3. Синдром обструктивного апное сну: зв'язок із серцево-судинними захворюваннями та основні методи діагностики / В. Г. Лизогуб, О. В. Савченко, Т. В. Завальська [та ін.] // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2012. – № 1/2. – С. 45–56.
4. Mbata G. C. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome / G. C. Mbata, J. C. Chukwuka // Ann. Med. Health Sci. Res. – 2012. – Vol. 2 (1). – P. 74–77.
5. Lerousseau L. Sleepiness, continuous positive airway pressure and the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome / L. Lerousseau // Rev. Mal. Respir. – 2018. – Vol. 35 (2). – P. 116–133.
6. Stöwhas A.-C. Obstructive sleep apnea syndrome / A.-C. Stöwhas, M. Lichtblau, K. E. Bloch // Praxis (Bern 1994). – 2019. – Vol. 108 (2). – P. 111–117.
7. Continuous positive airway pressure intolerance associated with elevated nasal resistance is possible mechanism of complex sleep apnea syndrome / C. Nakazaki, A. Noda, Y. Yasuda [et al.] // Sleep Breath. – 2012. – Vol. 16 (3). – P. 747–752.
8. A singular oral appliance to treat obstructive sleep apnea in CPAP non-adherent patients / D. F. Barbosa, L. C. Giannasi, L. M. D. B. Ferreira [et al.] // Dental Press J. Orthod. – 2020. – Vol. 25 (5). – P. 44–50.
9. Obstructive sleep apnea: neurocognitive and behavioral functions before and after treatment / K. Turner, E. Zambrelli, S. Lavolpe [et al.] // Funct. Neurol. – 2019. – Vol. 34 (2). – P. 71–78.
10. Seda G. Effect of obstructive sleep apnea on neurocognitive performance / G. Seda // Sleep Med. Clin. – 2020. – Vol. 15 (1). – P. 77–85.
11. Obstructive sleep apnea syndrome and the quality of life / A. C. Coman, C. Borzan, C. S. Vesa, D. A. Todea // Clujul. Med. – 2016. – Vol. 89 (3). – P. 390–395.
12. Sleepiness, fatigue, anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea – overlap – syndrome, before and after continuous positive airways pressure therapy / N. T. Economou, I. Ilias, L. Velentza [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(6). – P. e0197342.
13. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. реком. // К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
14. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж.П. Хьюстон. – М. : Высшая школа, 1991. – 527 с.
15. Маркель А. Л. Метод комплексной регистрации поведенческих и вегетативных реакций у крыс при проведении теста открытого пол / А. Л. Маркель, Р. А. Хусинов // Журнал высшей нервной деятельности. – 1976. – 26, № 6. – С. 13–14.
16. Тозюк О. Ю. Характеристика емоційно-поведінкових реакцій щурів в умовах хронічного іммобілізаційного стресу на тлі дії похідного 5-г-тіо-тетразолу [1,5-с] хіназоліну / О. Ю. Тозюк // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С 57–59.

## REFERENCES

1. Alekseeva OV, Shajder NA, Demko II, Petrova MM. [Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: Severity criteria, pathogenesis, clinical manifestations and diagnostic methods]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2016;1: 91-7. Russian.
2. Gasa M, Tamişier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, Grillet Y, Levy P, Pepin JL. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *Journal of Sleep Research*, 2013;22(4): 389-397.
3. Lyzohub VH, Savchenko OV, Zaval'ska TV, Dykukha IC, Lozyuk MO. [Obstructive sleep apnea syndrome : connection with cardiovascular diseases and basic diagnostic methods]. *Likarska sprava. Vrachebnoe delo*. 2012;1/2: 45-56. Ukrainian.
4. Mbata GC, Chukwuka JC. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Med Health Sci Res*. 2012;2(1): 74-7.
5. Lerosseau L. Sleepiness, continuous positive airway pressure and the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome]. *Rev Mal Respir*. 2018;35(2): 116-33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22Rev+Mal+Respir%22%5BTITLE+Abbreviation%5Dhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454715/>.
6. Stöwhas A-C, Lichtblau M, Bloch KE. Obstructive sleep apnea syndrome. *Praxis (Bern 1994)*. 2019;108(2): 111-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22Praxis+%28Bern+1994%29%22%5BTITLE+Abbreviation%5Dhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30722731/>.
7. Nakazaki C, Noda A, Yasuda Y, Nakata S, Koike Y, Yasuma F, Murohara T, Nakashima T. Continuous positive airway pressure intolerance associated with elevated nasal resistance is possible mechanism of complex sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2012;16(3): 747-52.
8. Barbosa DF, Giannasi LC, Ferreira LMDiB, Cruz MMe, Alves MC, Berzin F. A singular oral appliance to treat obstructive sleep apnea in CPAP non-adherent patients. *Dental Press J Orthod*. 2020;25(5): 44-50.
9. Turner K, Zambrelli E, Lavolpe S, Baldi C, Furia F, Canevini MP. Obstructive sleep apnea: neurocognitive and behavioral functions before and after treatment. *Funct Neurol*. 2019;34(2): 71-8.
10. Seda G, Han TS. Effect of obstructive sleep apnea on neurocognitive performance. *Sleep Med Clin*. 2020;15(1): 77-85.
11. Coman AC, Borzan C, Vesa CS, Todea DA. Obstructive sleep apnea syndrome and the quality of life. *Clujul. Med*. 2016;89(3): 390-5.
12. Economou NT, Ilias I, Velentza L, Papachatzakis Y, Zarogoulidis P, Kallianos A, Trakada G. Sleepiness, fatigue, anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea – overlap – syndrome, before and after continuous positive airways pressure therapy. *PLoS One*. 2018;13(6): e0197342.
13. Srefanov OV. Preclinical studies of medications: a method. *реком. [Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. реком.]* Kyiv: Avitsenna; 2001. Ukrainian.
14. Buresh Ya, Bureshova O, Khyuston JP. Techniques and basic experiments to study the brain and behavior. [Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения] Moscow: Vysshaya shkola; 1991. Russian.
15. Markel AL, Khusainov RA. [Method of complex registration of behavioral and autonomic reactions in rats during the open field test]. 1976;26(6): 1314. Russian.
17. Tozyuk OYu. [Characteristics of emotional and behavioral reactions of rats under conditions of chronic immobilization stress against the background of the action of a derivative of 5-r-thio-tetrazolo [1,5-c] quinazoline]. *Zaporizkyi med zhurn*. 2013;5: 57-9. Ukrainian.

Отримано 09.10.20

УДК 616.3-06-089.891  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11520

М. М. Галей

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України  
КП «Волинська обласна клінічна лікарня»

## ТЕХНІКА ВСТАНОВЛЕННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ПОРТІВ ДЛЯ ВИКОНАННЯ СИМУЛЬТАННИХ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ

Техніка встановлення лапароскопічних портів для виконання симультанних лапароскопічних операцій

М. М. Галей

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України  
КП «Волинська обласна клінічна лікарня»

**Резюме.** За даними офіційної статистики ВООЗ на даний момент у країнах західного світу до 30 % усіх пацієнтів, які звертаються за медичною допомогою з приводу хірургічної патології органів черевної порожнини, мають супутню хірургічну патологію [1–3]. Також з огляду на курс медицини, скерований на максимальну ефективність, рекомендують виконувати раннє хірургічне лікування таких патологій, як жовчнокам'яна хвороба, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки.

**Мета дослідження** – оцінити ергономічну складову при виконанні звичайних лапароскопічних операцій та симультанних лапароскопічних операцій при лікуванні жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) та поєднаних хірургічних патологій, таких, як спайкова хвороба органів черевної порожнини (ОЧП), пахові грижі, грижі стравохідного отвору діафрагми (СОД), новоутворення підшлункової залози та печінки (доброякісні). Оцінити вплив ергономіки на основні показники ефективності й безпеки операцій. Визначити переваги і недоліки методик. Оцінити чи впливає розроблений метод на ергономіку під час операції.

**Матеріали і методи.** Остежено 175 пацієнтів, які перенесли операції для симультанного лікування супутнього й основного хірургічного захворювань на базі ВОКЛ ВМДЛ. Аналізували та порівнювали показники операцій, такі, як тривалість доопераційного обстеження, тривалість операції, кількість інтраопераційних ускладнень, кількість ліжко-днів після операції, інтенсивність больового синдрому, частота ранніх післяопераційних ускладнень. Використано методику з нульовою гіпотезою, аналіз за Пірсоном, метод Манна – Уїтні.

**Результати.** Виконання симультанного лапароскопічного втручання з використанням розробленої техніки позитивно впливає на час операції та кількість інтраопераційних ускладнень. Також помітний вплив на комфорт під час операції, що виражається через зменшення психоемоційної та фізичної втоми у хірургів після операцій із використанням розробленої техніки, порівняно зі звичайною технікою, що дозволяє ви-

Technique of installing laparoscopic ports to perform simultaneous laparoscopic surgeries

М. М. Halei

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University  
Volynian Regional Clinical Hospital

e-mail: galej.mm@gmail.com

**Summary.** According to official WHO statistics, currently in the Western world up to 30 % of all patients who seek medical care for surgical pathology of the abdominal cavity have concomitant surgical pathology. Also, due to the course of medicine aimed at maximum efficiency, it is recommended to perform early surgical treatment of such pathologies as gallstones, hiatal hernia, hernia of the anterior abdominal wall.

**The aim of the study** – to evaluate the ergonomic component when performing conventional laparoscopic surgeries and simultaneous laparoscopic surgeries for the treatment of gallstone disease and combined surgical pathologies, such as hiatal hernia, inguinal hernias, peritoneal adhesions, pancreatic and liver tumors (benign); assess the impact of ergonomics on key performance and safety indicators; identify the advantages and disadvantages of methods; assess whether the developed method affects ergonomics during the surgery.

**Materials and Methods.** 175 patients underwent surgery for the simultaneous treatment of concomitant and major surgical diseases in Volynian Regional Clinical Hospital. Indicators of operations were analyzed and compared, such as duration of preoperative examination, duration of surgery, number of intraoperative complications, time of hospital stay after surgery, intensity of pain syndrome, frequency of early postoperative complications. The method with the null hypothesis, Pearson's analysis and Mann-Whitney method was used.

**Results and Discussion.** Performing simultaneous laparoscopic interventions using the developed technique has a positive effect on the time of surgery and the number of intraoperative complications. There is also a noticeable effect on comfort of surgeons during the surgery, which is expressed in the reduction of psycho-emotional and physical fatigue in surgeons after surgeries using the developed technique in comparison with conventional technique. The technique allows performing one-time treatment of cholecystolithiasis and

©М. М. Галей, 2020

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

4(6), 2020

конувати одномоментне лікування холецистоліміазу та супутньої хірургічної патології без погіршення ергономічних умов. Методика, розроблена на базі ВІМДЛ ВОКЛ, є ефективною та безпечною.

**Висновки.** Рівень фізичної та емоційної втоми прямо впливає на якість виконання операції, а також на проведення наступних операційних втручань, що відображається у статистичних даних рівня ускладнень та часу операцій, які суттєво знижуються після того, як ми впровадили техніку виконання симультанних операцій.

**Ключові слова:** ЖКХ; пахова грижа; КСОД; ергономіка; симультанні; лапароскопія.

## ВСТУП

За даними офіційної статистики ВООЗ, на даний момент у країнах західного світу до 30 % усіх пацієнтів, які звертаються за медичною допомогою з приводу хірургічної патології органів черевної порожнини, мають супутню хірургічну патологію [1–3]. Також з огляду на курс медицини, скерований на максимальну ефективність, рекомендують виконувати раннє хірургічне лікування таких патологій, як жовчнокам'яна хвороба, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки [4]. Вимоги до раннього паралельного лікування пояснюються з декількох боків. По-перше, раннє лікування патології, виявленої у стадії ремісії, гарантує легший перебіг лікування як операційного, так і консервативного етапів, також меншими є ризики ускладнень під час лікування, наприклад для жовчнокам'яної хвороби доведений зв'язок між формою холециститу та ятрогенним ураженням загальної жовчної протоки [5–7]. По-друге, після лікування пацієнта виписують зі стаціонару з рекомендаціями планової госпіталізації, а потім із різних причин повертається уже із загостренням хвороби чи/та її ускладненнями [8]. По-третє, паралельне лікування гарантує максимальну економічну ефективність, так як потребує лише одноразової госпіталізації, меншого сумарного терміну перебування в умовах стаціонару, менше сумарних витрат часу та коштів на передопераційний, підготовчий, діагностичний етапи [9]. Тобто суттєво зростає потреба у виконанні симультанних операцій, а з огляду на те, що лапароскопічні операції стали стандартними для більшості хірургічних патологій, то особливої уваги заслуговують саме лапароскопічні техніки симультанних операцій. Наше дослідження спрямоване на огляд сучасних даних про сполучені хірургічні патології та їх одночасне лікування шляхом виконання симультанних операційних втручань із використанням різних технік встановлення портів, включаючи й розроблену нами, їх порівняння, що буде актуально для лікарів-хірургів.

**Метою дослідження** було оцінити ергономічну складову при виконанні звичайних лапароско-

concomitant surgical pathology without deterioration of ergonomic conditions. Developed methodic is effective and safe.

**Conclusions.** The level of physical and emotional fatigue directly affects the quality of the surgery, as well as the subsequent surgical interventions, which is reflected in the statistics of complications and time of operations, which are significantly reduced after we have introduced the technique of simultaneous surgeries.

**Key words:** gallstones; inguinal hernia; hiatal hernia; ergonomics; simultaneous; laparoscopy.

пічних операцій та симультанних лапароскопічних операцій при лікуванні жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) та поєднаних хірургічних патологій, таких, як спайкова хвороба органів черевної порожнини (ОЧП), пахові грижі, грижі стравохідного отвору діафрагми (СОД), новоутворення підшлункової залози та печінки (доброякісні). Оцінити вплив ергономіки на основні показники ефективності й безпеки операцій. Визначити переваги і недоліки методик. Оцінити чи впливає розроблений метод на ергономіку під час операції.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження було виконане у формі оглядово-го ретроспективного аналізу. Для його проведення використано статистику, зроблену в умовах відділення інвазивних методів діагностики та лікування Волинської обласної клінічної лікарні (ВІМДЛ ВОКЛ). Пацієнти проходили хірургічне лапароскопічне лікування поєднаних хірургічних патологій із 2009 до 2019 рр. Хворих, яких відібрали для обстеження, було 175 (табл. 1).

Досліджували параметри ефективності та безпеки проведеного операційного лікування залежно від використання методу виконання симультанних лапароскопічних втручань. До 2012 р. застосовували стандартну техніку введення робочих портів. З 2013 р. використовували лише власну розроблену техніку виконання симультанних лапароскопічних втручань.

У дослідженнях аналізували вік, стать, різновид і поєднання захворювань для оцінки однорід-

**Таблиця 1.** Структура нозологічних поєднань у обстежуваних пацієнтів

Нозологічне поєднання	Кількість хворих, n (%)
ЖКХ+ грижа СОД	61 (34,8 %)
ЖКХ+ кіста печінки	11 (6,2 %)
ЖКХ+ кіста підшлункової залози	5 (2,9 %)
ЖКХ+ кіста нирок	11 (6,2 %)
ЖКХ+ спайкова хвороба ОЧП	56 (32 %)
ЖКХ+ пахова грижа	23 (13,1%)
ЖКХ+ двобічна пахова грижа	8 (4,8 %)

ності груп, а також аналізували час операційного втручання та наркозу, операційна втрата крові, ускладнення, що викали під час і після операційного лікування, а також втома хірургів після виконаної операції для оцінки ефективності та безпеки методу виконання симультанних операцій. Для оцінки фізичної втоми використовувався тест на стандартне м'язове зусилля. Для оцінки психоемоційної втоми застосовували тест Кітаока як найбільш оперативні й точні в інтерпретації, адже вимірювання відбувались до, після операції, у кінці робочого часу.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Виконання симультанних операцій є значно більш доцільним, ніж багатоетапне лікування, чи відтермінування лікування патології, що не викликає в даний момент станів, що потребують екстреного лікування в даний момент. На наш погляд, найважливішим аспектом у лікуванні таких пацієнтів є операційний етап. Тому саме операційне втручання має бути максимально ефективним і безпечним. Не останню роль у забезпеченні цього відіграє ергономіка операції, яка забезпечує максимальну візуалізацію робочого поля, максимальну ефективність робочих рухів та зручність для хірурга, що веде до скорочення робочого часу [10]. При зміні об'єму і перебігу операції, включення додаткового етапу є можливість суттєвого зниження комфорту виконання операції, або появи необхідності введення додаткових портів для інструментів, що негативно відзначається на самопочутті пацієнта, його задоволення лікуванням, ризиках ускладнень, та в косметичному плані. Тому важливо виконувати симультанні лапароскопічні операції не як дві послідовні, а як одну велику, і розраховувати ергономіку операції з огляду на це. Правильна ергономіка роботи забезпечує зниження опору роботі хірурга, мінімізацію помилок й точність рухів [11]. Статична робота, як відомо, є найвиснажливішою, а робота хірурга в операційній якорі і має високий статичний компонент [12]. Ергономіка – наука найкращого розміщення працівника (в нашому випадку хірурга) і встановлення максимально сприятливого оточення [13]. Для максимізації ефективності роботи хірургів на базі ВІМДЛ ВОКЛ було розроблено техніку встановлення портів, яка базується на власному досвіді й сумарній розробок колег з інших країн, що, на нашу думку, є найбільш вдалим.

Основні правила:

1. Операційний стіл під час лапароскопічної операції має бути на висоті ледве зігнутих рук хірурга, а саме 64–77 см, залежно від зросту хірурга, що дозволяє виконувати максимальний діапазон рухів з мінімізацією нефізіологічних навантажень [14].

2. Монітор повинен розміщуватись навпроти спеціаліста за принципом прямої лінії, на висоті,

що відповідає 25-градусовому підйому очей хірурга над горизонтальним рівнем, для максимально вірного сприйняття рухів під час операції, та розвантаження спини та шиї [15].

3. Повинен виконуватись принцип «прямої лінії», тобто монітор, орган-мішень, очі хірурга мають бути розміщені співосно, для збереження сприйняття рухів [16].

4. Підйом і поворот кінця коаксіального напрямку роботи, для відведення суміжних органів до 25–40 градусів [17].

5. Порти повинні бути розміщені піднятими до площини з підвищенням в 30–45, і зі співвідношенням в 60–90 градусів [17].

6. Інструменти повинні розміщуватись зі збереженням правил, що дозволяють їх використовувати максимально ефективно. Порт для лапароскопа повинен бути введений у проекції білої лінії живота, щоб відстань від розрізу до органа-мішені складала  $\frac{1}{2}$  довжини лапароскопа (рис. 1). Таке розміщення дозволить зберегти можливості для достатньої візуалізації, і маневру при виникненні такої необхідності та дозволить уникнути «фехтування» лапароскопа з інструментами.

7. Порти повинні розміщуватись з підвищенням у 30–45° (рис. 2) відносно площини операційного стола, на якому зафіксовано пацієнта. Така

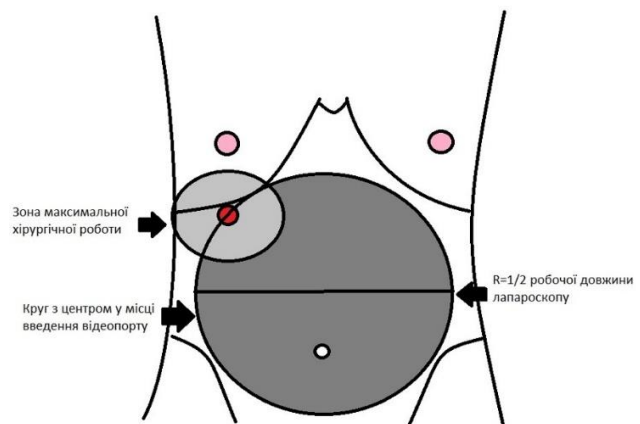


Рис. 1. Розміщення відеопорту, зважаючи на довжину лапароскопа.

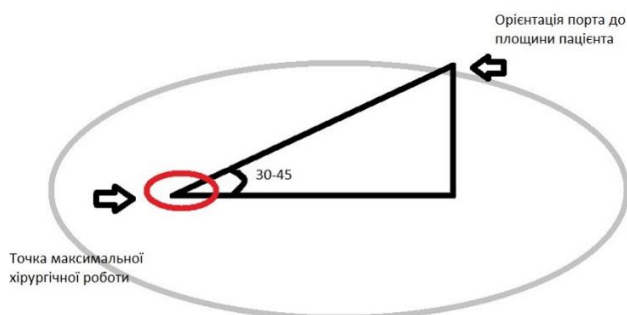


Рис. 2. Розміщення портів відносно площини операційного стола.

орієнтація, разом з підйомом стола, дозволить виконувати рухи у зручній для хірурга площині, з мінімізацією опору м'язово-апоневротичного шару пацієнта під час операції.

8. Порти для робочих інструментів повинні розміщуватись під кутом у 60–90° (рис. 3) між собою для забезпечення максимальної ергономічності рухів, зі збереженням постави та зручного розведення рук хірурга.

Для виконання стандартних операцій вже відомі найзручніші та найефективніші моделі встановлення портів та розташування хірургів біля пацієнта, як-от модель «бейсбольного діаманта» і хірург ліворуч від пацієнта для холецистектомії, та півколо з європейським розміщенням хірурга між розведених ніг пацієнта. Для виконання симультанних операційних втручань ми розробили моделі встановлення портів, що максимально відповідають правилам ергономіки у виконанні лапароскопічних операцій, а також надають усіх потрібних можливостей для ефективного завершення операційного лікування (рис. 4–6).

Зрозуміло, що до досягнення певного досвіду ця інформація була недоступною, тому у ВІМДЛ до 2012 р. операції виконували з використанням стандартних моделей. При ретроспективному аналізі операційних протоколів можна чітко побачити, що середній час виконання операцій був суттєво більшим, а рівень інтраопераційних ускладнень вищим, ніж під час виконання тотожних маніпуляцій, використовуючи розроблену модель. Дані для порівняння представлені в таблицях 2–5.

За статистичними даними можна чітко простежити розвиток техніки операцій на базі ВІМДЛ. Використання нашої методики допомогло зменшити середній час операцій, рівень ускладнень та зменшити фізичний та психоемоційний вплив на хірургів ( $p < 0,05$ ). Ці показники легко пояснити тим, що наша методика забезпечує максимальну

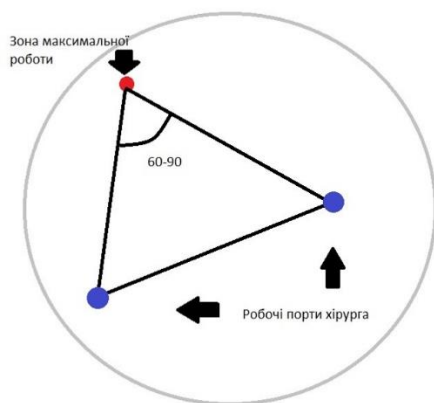


Рис. 3. Розміщення портів для робочих інструментів відносно органа-мішені та між собою.

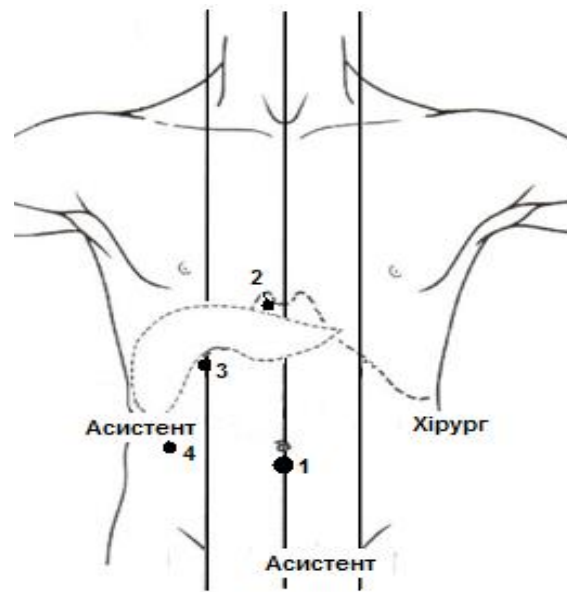


Рис. 4. Схема розміщення портів для виконання холецистектомії і холедохолітотомії з інтраопераційною холангіографією: 1 – 10 мм порт для лапароскопа, 2 – 10 мм порт для основного інструмента хірурга та затискача для холангіографії, 3 – 5 мм порт для додаткового інструмента хірурга, 4 – 5 мм порт для додаткового інструмента асистента. Холецистектомію виконують як завершальний етап.

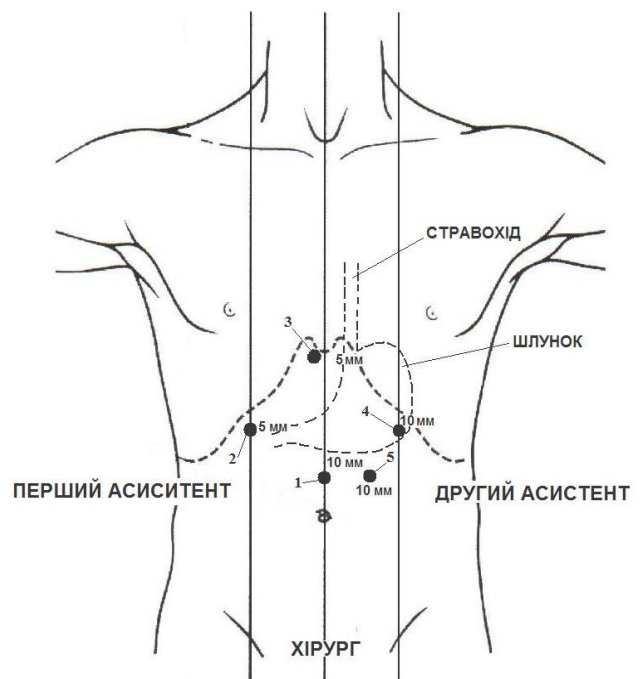


Рис. 5. Схема розміщення портів для виконання холецистектомії і фундоплекції за Тупе: 1 – 10 мм порт для лапароскопа, 2 – 5 мм порт для ретрактора, 3 – 10 мм порт для основного інструмента хірурга та затискача для холангіографії, 4 – 5 мм порт для додаткового інструмента хірурга, 5 – 5–10 мм порт для додаткового інструмента асистента. Холецистектомію виконують як завершальний етап. Холецистектомія – другий етап операції.

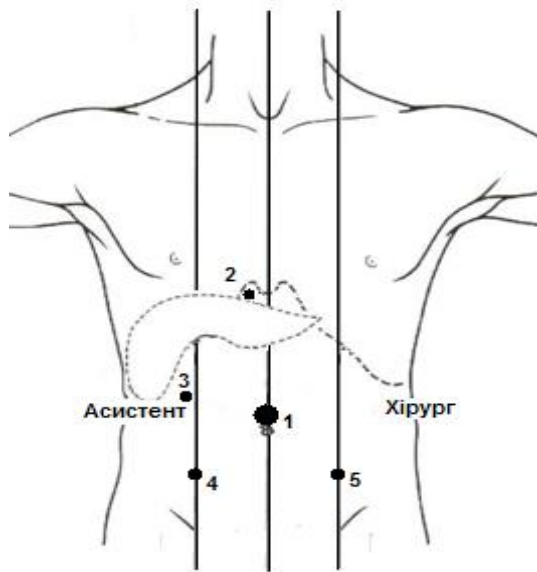


Рис. 6. Схема розміщення портів для виконання холецистектомії та алогерніопластики пахових гриж (з можливістю виконання двосторонньої пластики): 1 – 10 мм порт для лапароскопа, 2 – 10 мм порт для основного інструмента хірурга та затискача для холангіографії, 3 – 5 мм порт для додаткового інструмента хірурга, 4 – 5–10 мм порт для додаткового інструмента асистента/хірурга, 5 – 5 мм порт для інструмента хірурга. Холецистектомію виконують як завершальний етап.

візуалізацію, використовуючи принципи вищевказані, що прямо призводить до збільшення точності й ефективності рухів інструментами, виключає рухи «наосліп», та не вимагає постійного «заглядання» та «пірнання», ергономічне розташування інструментів дозволяє досягти найвищої точності рухів у зоні хірургічної роботи при зручному положенні для хірурга, виключає паразитні рухи, нейтралізує супротив м'язово-апоневротичного апарату пацієнта, що виключає можливість ушкодження органів ОЧП інструментами, і знову ж зменшує фізичне навантаження на хірурга.

На даному етапі розвитку техніки виконання симультанних операційних втручань при поєднанні ЖКХ із грижею СОД, з паховою грижею чи холедохолітазі, об'єктивні відчуття хірургів вказують на суттєво меншу втому після виконання даних операцій, включаючи дні, коли таких операцій декілька (2–3), що підкріплюється даними, отриманими після обробки статистики тестів на фізичну та психоемоційну втому (тест Кітаока та вимір відносної м'язової сили).

Статистика ясно вказує на відсутність відмінностей у суб'єктивних відчуттях та об'єктивних показниках втомі між одноетапними операціями та симультанними, які виконані за допомогою представленої нами методики.

Таблиця 2. Види ускладнень під час виконання операцій

Вид ускладнень	2009–2012 рр., n (%)	2013–2015 рр., n (%)	2016–2019 рр., n (%)
Внутрішньочеревна кровотеча	13 (7,6)	4 (2,5)	2 (1,7)
Ушкодження органів ОЧП	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Диспозиція кліпси	6 (3,4)	2 (1,1)	0 (0)
Ускладнення при евакуації препарату з ЧП	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,7)

Таблиця 3. Час операції для різних нозологічних поєднань

Нозологічне поєднання	Час (хв) 2009–2012 рр.	Час (хв) 2013–2019 рр.
ЖКХ+ грижа СОД	80–90	50–55
ЖКХ+ кіста печінки	60–80	40–45
ЖКХ+ кіста підшлункової залози	100–120	60–80
ЖКХ+ кіста нирок	75	45
ЖКХ+ спайкова хвороба ОЧП	60–65	40–45
ЖКХ+ пахова грижа	100	55–65
ЖКХ+ двобічна пахова грижа	130	70–85

Таблиця 4. Аналіз зміни ефективності лікування

Критерії	2009–2012 рр.	2013–2015 рр.	2016–2019 рр.
Тривалість доопераційного обстеження	1,5 діб	1,2 діб	1 доба
Тривалість операції	95 хв (+15 хв)	80хв (+10 хв)	60хв(+10 хв)
Кількість інтраопераційних ускладнень	11(6,3 %)	4(3,3%)	4(2,4)
Кількість ліжко-днів після операції	4,8	3,5	3
Інтенсивність больового синдрому	незначна	незначна	незначна
Частота ранніх післяопераційних ускладнень	5,6 %	3,2 %	2,4 %

**Таблиця 5.** Втома за результатами усереднення даних тесту Китаока та вимірювання відносної м'язової сили у хірургів після операції

Нозологічне поєднання	Ступінь втоми (ст.) 2009–2012 рр.	Ступінь втоми (ст.) 2013–2019 рр.
ЖКХ+ грижа СОД	III–IV	0–II
ЖКХ+ кіста печінки	I–II	0–I
ЖКХ+ кіста підшлункової залози	III–IV	II–III
ЖКХ+ кіста нирок	II–IV	0–I
ЖКХ+ спайкова хвороба ОЧП	I–II	0–I
ЖКХ+ пахова грижа	II–IV	0–I
ЖКХ+ двобічна пахова грижа	III–IV	I–II

**ВИСНОВКИ**

1. Поєднані хірургічні патології вимагають виконання симультанних операційних втручань, що веде до збільшення ефективності та якості лікування, не підвищуючи рівня операційних та післяопераційних ускладнень, знижуючи анестезіологічні ризики порівняно з двоетапним лікуванням.

2. Використання техніки, яку ми розробили, виключно позитивно впливає на час операції шляхом забезпечення максимальної ергономіки та візуалі-

зації, що, у свою чергу, веде до зниження психо-емоційної та фізичної втоми хірургів та збільшення якості хірургічної роботи.

3. Рівень фізичної та емоційної втоми прямо впливає на якість виконання операції, а також на проведення наступних операційних втручань, що відображається у статистичних даних рівня ускладнень та часу операцій, які суттєво знижуються після того, як ми впровадили техніку виконання симультанних операцій.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Comparison of comorbidity scores in predicting surgical outcomes / H. B. Mehta, F. Dimou, D. Adhikari [et al.] // *Medical Care*. – 2016. – Vol. 54 (2). – P. 180–187. – Access mode : <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000465>.

2. Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan-Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection / C. Y. Wang, Y. S. Lin, C. Tzao [et al.] // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 32 (6). – P. 877–881. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.09.008>.

3. Kyoko Imamura. Does comorbidity affect the outcome of surgery / Kyoko Imamura, Nick Black // *International Journal for Quality in Health Care*. – 1998. – Vol. 10, No. 2. – P. 113–123. Health Services Research Unit, Department of Public Health and Policy, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

4. Severity of acute cholecystitis and risk of iatrogenic bile duct injury during cholecystectomy, a population-based case-control study / B. Törnqvist, A. Waage, Z. Zheng [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2016. – Vol. 40 (5). – P. 1060–1067. – Access mode : <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3365-15>. Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo Guidelines / Y. Yamashita, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2007. – Vol. 14, No. 1. – P. 91–97.

6. Лапароскопічна холецистектомія в умовах гострого холециститу / М. Ю. Ничитайло, А. В. Скумс, О. М. Литвиненко [та ін.] // *Шпитальна хірургія*. – 2004. – № 3. – С. 16–18.

7. Peter A. Acute cholecystitis and biliary colic / A. Peter, D. Steel, E. Barry Brenner // *Emedicine. Medscape*. – 2017. Article 1950020.

8. Demehri F. R. Evidence-based management of common gallstone-related emergencies / F. R. Demehri,

H. B. Alam // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2016. – Vol. 31 (1). – P. 3–13. – Access mode : <https://doi.org/10.1177/0885066614554192>.

9. Gerald R. Concurrent surgery: Defining and implementing a safe practice / R. Gerald, Jr. Williams // *Orthopedics Today*. – 2016.

10. Joice P. Ergonomic evaluation of laparoscopic bowel suturing / P. Joice, G. B. Hanna, A. Cuschieri // *American Journal of Surgery*. – 1998. – Vol. 176 (4). – P. 373–378. – Access mode : [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(98\)00202-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(98)00202-5).

12. A survey of static and dynamic work postures of operating room staff / I. J. Kant, L. C. de Jong, M. van Rijssen-Moll, P. J. Borm // *International Archives of Occupational and Environmental Health*. – 1992. – Vol. 63 (6). – P. 423–428. – Access mode : <https://doi.org/10.1007/BF00386939>

13. Kilbom A. Measurement and assessment of dynamic work. In: Wilson EC Jr, editor. *Evaluation of human work: A practical ergonomics methodology*. London: Taylor and Francis; pp. 641–661.

14. Supe A. N. Ergonomics in laparoscopic surgery / A. N. Supe, G. V. Kulkarni, P. A. Supe // *Journal of Minimal Access Surgery*. – 2010. – Vol. 6 (2). – P. 31–36. – Access mode : <https://doi.org/10.4103/0972-9941.65161>.

15. Direction of gaze and comfort: discovering the relation for the ergonomic optimization of visual tasks / M. Menozzi, A. von Buol, H. Krueger, C. Miège // *Ophthalmic & Physiological Optics: The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*. – 1994. – Vol. 14 (4). – P. 393–399.

16. Leopold S. S. Editorial: Overlapping surgery – honoring our patients' preferences / S. S. Leopold // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2018. – Vol. 476 (6). – P. 1133–1134. – Access mode : <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000533622.11263>.

17. Manasnayakorn S. Ergonomic assessment of optimum operating table height for hand-assisted laparoscopic surgery / S. Manasnayakorn, A. Cuschieri, G. B. Hanna // *Surgical Endoscopy*. – 2009. – Vol. 23 (4). – P. 783–789. – Access mode : <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0068-9>.

18. Advanced ergonomics in laparoscopic surgery / Kostas Gianikellis, Andreas Skiadopoulou, Rafael Gutiérrez Horrillo [et al.] // *Recent Advances in Laparoscopic Surgery*. Open access peer-reviewed chapter. – 2019. DOI: 10.5772/intechopen.84233.

## REFERENCES

1. Mehta HB, Dimou F, Adhikari D, Tamirisa NP, Sieloff E, Williams TP, Kuo YF, Riall TS. Comparison of comorbidity scores in predicting surgical outcomes. *Med Care*. 2016;54(2): 180-7. Available from: doi:10.1097/MLR.0000000000000465. PMID: 26595225; PMCID: PMC4713334.

2. Wang CY, Lin YS, Tzao C, Lee HC, Huang MH, Hsu WH, Hsu HS. Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan-Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(6): 877-81. Available from: DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.09.008. Epub 2007 Oct 17. PMID: 17920921.

3. Imamura K, Black N. Does comorbidity affect the outcome of surgery? Total hip replacement in the UK and Japan. *Int J Qual Health Care*. 1998;10(2): 113-23. Available from: DOI: 10.1093/intqhc/10.2.113. PMID: 9690884.

4. Törnqvist B, Waage A, Zheng Z, Ye W, Nilsson M. Severity of acute cholecystitis and risk of iatrogenic bile duct injury during cholecystectomy, a population-based case-control study. *World J Surg*. 2016;40(5): 1060-7. Available from: DOI: 10.1007/s00268-015-3365-1. PMID: 26669783.

6. Nichitaylo MYu, Skums AV, Litvinenko OM. [Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis]. *Shpyt khirurg*. 2004;3: 6-18. Ukrainian.

7. Peter A, Steel D, Barry E, Brenner. Acute cholecystitis and biliary colic. *Emed Medscape*. 2017. Art. 1950020.

8. Demehri FR, Alam HB. Evidence-based management of common gallstone-related emergencies. *J Intensive Care Med*. 2016;31(1): 3-13. Available from: DOI: 10.1177/0885066614554192. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25320159.

9. Gerald R, Williams Jr. Concurrent surgery: Defining and implementing a safe practice. *Orthoped*. 2016;53(2): 5-11

10. Joice P, Hanna GB, Cuschieri A. Ergonomic evaluation of laparoscopic bowel suturing. *Am J Surg*.

1998;176(4): 373-8. Available from: DOI: 10.1016/s0002-9610(98)00202-5. PMID: 9817259.

11. Catanzarite T, Tan-Kim J, Whitcomb EL, Menefee S. Ergonomics in surgery: A Review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2018;24(1): 1-12. Available from: DOI: 10.1097/SPV.0000000000000456. PMID: 28914699.

12. Kant IJ, de Jong LC, van Rijssen-Moll M, Borm PJ. A survey of static and dynamic work postures of operating room staff. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;63(6): 423-8. Available from: DOI: 10.1007/BF00386939. PMID: 1544692.

13. Kilbom A, Wilson EC Jr. Measurement and assessment of dynamic work. *Evaluation of human work: A practical ergonomics methodology*. London: Taylor and Francis; 1990; 641-61.

14. Supe AN, Kulkarni GV, Supe PA. Ergonomics in laparoscopic surgery. *J Minim Access Surg*. 2010;6(2): 31-6. Available from: DOI: 10.4103/0972-9941.65161. PMID: 20814508; PMCID: PMC2924545.

15. Menozzi M, von Buol A, Krueger H, Miège C. Direction of gaze and comfort: discovering the relation for the ergonomic optimization of visual tasks. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1994;14(4): 393-9. PMID: 7845698.

16. Leopold SS. Editorial: Overlapping surgery – honoring our patients' preferences. *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(6): 1133-4. Available from: DOI: 10.1097/01.blo.0000533622.11263.d1.

17. Manasnayakorn S, Cuschieri A, Hanna GB. Ergonomic assessment of optimum operating table height for hand-assisted laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 2009;23(4): 783-9. Available from: DOI: 10.1007/s00464-008-0068-9. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18629584.

18. Gianikellis K, Skiadopoulou A, Horrillo RG, Rodal M, Sánchez-Margallo JA. Advanced ergonomics in laparoscopic surgery. *Recent Advances in Laparoscopic Surgery*. *Opn Acc J*. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.84233.

Отримано 02.10.20

## РЕАЛІЗАЦІЯ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ В УМОВАХ ЗАГАЛЬНОХІРУРГІЧНОГО ВІДДІЛЕННЯ

Реалізація фізичної терапії при комплексному лікуванні гострої хірургічної патології органів черевної порожнини в умовах загальнохірургічного відділення

Г. В. Гула, О. А. Бас

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського

Implementation of physical therapy for emergency abdominal surgery in a separate surgical department

H. V. Hula, O. A. Bas

Ivan Boberskyi Lviv State University of Physical Culture

e-mail: ganna.gula@likar.medcenter.lviv.ua

**Резюме.** Теоретико-методичне обґрунтування фізичної терапії у системі лікування гострої хірургічної патології органів черевної порожнини залишається недостатньо дослідженим та мало висвітленим у спеціальній літературі, зокрема з огляду відсутності стандарту її застосування, та слабо вивченого впливу на результати лікування.

**Метою дослідження** – вивчити стан практичного розв'язання проблеми фізичної терапії при комплексному лікуванні невідкладних абдомінальних хірургічних захворювань в умовах окремого загальнохірургічного відділення як репрезентуючої одиниці системи надання допомоги хворим із гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини.

**Матеріали і методи.** Ретроспективно проаналізовано результати стаціонарного лікування 420 пацієнтів, пролікованих у зв'язку із гострою хірургічною абдомінальною патологією упродовж 2019 р. у загальнохірургічних відділеннях двох закладів охорони здоров'я вторинної ланки. Проведено оцінку тяжкості стану пацієнтів за шкалою анестезіологічної оцінки фізичного стану пацієнта перед операцією ASA II та прогнозу несприятливих наслідків за інтегральною системою оцінки ризику ускладнень та смертності POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity), виявлено ряд достовірно значущих взаємопов'язаних та взаємообтяжуючих чинників, що зумовлювали тяжкість перебігу захворювання та впливали на результати лікування.

**Результати.** З огляду на результати проведеного ретроспективного дослідження результатів лікування гострої хірургічної патології органів черевної порожнини, доведено актуальність науково-прикладної проблеми теоретико-методичного обґрунтування фізичної терапії (ФТ) як важливої інтегрованої складової системи комплексного лікування невідкладних абдомінальних хірургічних захворювань.

**Summary.** Theoretical and methodological justification of physical therapy in the treatment of acute surgical pathology of the abdominal cavity remains insufficiently studied and insufficiently covered in the literature, in particular due to the lack of a standard for its use, and poorly studied impact on treatment results.

**The aim of the study** – to learn the state of practical solution of the problem of physical therapy in the complex treatment of urgent abdominal surgical diseases in a separate general surgery department as a representative unit of care for patients with acute surgical pathology of the abdominal cavity.

**Materials and Methods.** The results of 420 inpatients' treatment for acute surgical abdominal pathology during 2019 in the general surgical departments of two secondary health care facilities were retrospectively analyzed. The severity of patients was assessed according to the scale of anesthesiological assessment of the patient's physical condition before ASA II surgery and the prognosis of adverse effects according to the integrated risk assessment system for complications and mortality POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity), found a number of significant related and mutually aggravating factors that determined the severity of the disease and influenced the results of treatment.

**Results.** Given the results of a retrospective study of the treatment of acute surgical pathology of the abdominal cavity, the relevance of the scientific and applied problem of theoretical and methodological justification of physical therapy (PT) as an important integrated component of a comprehensive treatment of urgent surgical diseases was proven.

**Conclusions.** Further tasks to be solved are: identification of patterns, establishment of principles and methodological provisions, development of the concept, determination of application criteria,

**Висновки.** Подальшими завданнями, що повинні бути вирішені для розв'язання, є: виявлення закономірностей, встановлення принципів та методичних положень, розробка концепції, визначення критеріїв застосування, експериментальна перевірка ефективності реалізаційних положень концепції фізичної терапії у системі комплексного лікування гострої хірургічної патології органів черевної порожнини.

**Ключові слова:** фізична терапія; гостра хірургічна патологія органів черевної порожнини.

## ВСТУП

Гостра хірургічна патологія органів черевної порожнини (ГХП ОЧП) й надалі складає суттєву частку усіх хірургічних захворювань [1–4], при цьому показники післяопераційних ускладнень та летальності залишаються значними [5, 6]. Загальновізваною є потреба у подальшому пошуку обґрунтованих стратегій підвищення якості надання невідкладної медичної допомоги хворим із ГХП ОЧП [1, 7–9]. На підставі результатів мультицентрових міжнародних досліджень сформовано клінічні стандарти/протоколи надання медичної допомоги при ГХП ОЧП, які є настановами мультидисциплінарного периопераційного алгоритму із хірургічною, анестезіологічною, діагностичною, променевою, фізіотерапевтичною та нутритивною компонентами [1, 2, 10–12].

Останні метааналізи результатів лікування ГХП ОЧП засвідчили дієвість фізичної терапії (ФТ) щодо покращення результатів лікування пацієнтів, які перенесли великі черевні операції [1, 9, 13, 14]. При цьому оцінювали вплив ФТ на загальну та післяопераційну летальність, післяопераційні, легеневі та серцеві ускладнення, тривалість стаціонарного лікування тощо. На сьогодні актуальним є впровадження програм раннього відновлення хворих після оперативних втручань, що дозволяє зменшити кількість післяопераційних ускладнень і підвищити виживаність пацієнтів [10, 11, 13, 15]. Поряд із цим, проблема ФТ у системі лікування ГХП ОЧП залишається недостатньо висвітленою у спеціальній літературі, зокрема з огляду відсутності стандарту її застосування, та мало вивченого впливу на результати лікування [16–18]. Водночас, значення ФТ щодо результатів лікування ГХП ОЧП в умовах вітчизняних стаціонарів залишається не оціненим через нестачу тематичних рандомізованих досліджень та злагодженої системи ФТ таких пацієнтів [3, 4].

**Метою дослідження** було вивчити стан практичного розв'язання проблеми ФТ при лікуванні ГХП ОЧП в умовах окремого загальнохірургічного відділення як репрезентуючої одиниці системи надання допомоги хворим із ГХП ОЧП.

*experimental verification of the effectiveness of the implementation provisions of the concept of physical therapy in the system of complex treatment of acute surgical pathology.*

**Key words:** physical therapy; acute surgical pathology of the abdominal cavity.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Ретроспективно проаналізовано результати стаціонарного лікування 420 пацієнтів, пролікованих у зв'язку із ГХП ОЧП упродовж 2019 р. у загальнохірургічних відділеннях двох закладів охорони здоров'я вторинної ланки; чоловіків було 216 (51,4 %), жінок – 204 (48,6 %). Вік хворих складав від 20 до 84 років, медіана віку – (56,5±1,03) року. Достовірних відмінностей щодо клінічних характеристик пацієнтів, а також тактики лікування при порівнянні окремих відділень не виявлено, тому обрану когорту пацієнтів вважаємо статистично однорідною. Критерієм залучення до дослідження було проведення оперативного втручання, із них: з приводу гострого деструктивного апендициту – 68 пацієнтів (16,2 %), гострого чи загострення хронічного ускладненого калькульозного холециститу – 196 (46,6 %, гострого панкреатиту – 46 (11 %), гострої кишкової непрохідності – 74 (17,6 %), перфоративної виразки – 8 (1,9 %), абсцесів черевної порожнини та перитоніту – 28 (6,7 %). Критерієм виключення із дослідної групи був діагноз неускладнених гострого апендициту та холециститу. Час від початку гострого стану до госпіталізації склав від 4 год до 60 діб (7±0,8) доби. Період від моменту госпіталізації до оперативного втручання – від 1 до понад 72 год (24±1,7) год; менше 10 год цей період склав у 151 пацієнта (35,9 %).

Оперативні втручання проводили під тотальною анестезією зі штучною вентиляцією легень. Тривалість операції становила від 30 до 260 хв (75±3,4) хв. Із них лапаротомним доступом 62,4 %, лапароскопічно – 37,6 %; релапаротомії у зв'язку із післяопераційними ускладненнями було застосовано у 30 пацієнтів (7,1%).

Усіх пацієнтів обстежили згідно із наказом МОЗ України від 02.04.2010 р. № 297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія» [19]. При цьому в 252 пацієнтів (60 %) відзначено супутню патологію: гіпертонічну хворобу I–II ст. – у 88 (21%), дифузний кардіосклероз на тлі ішемічної хвороби серця – у 42 (10 %), їх поєднання – у 102 (24,3 %), цукровий діабет 2 типу – у 48 (11,4 %), ХОЗЛ – у 26 (6,2 %), варикоз вен нижніх кінцівок – у 36 (8,6 %).

Індекс маси тіла (ІМТ) у середньому склав ( $27 \pm 0,47$ ) кг, і був у межах норми – у 125 пацієнтів (29,7 %); надмірну масу зафіксовано у 153 (36,5 %), ожиріння I–II ступенів – у 119 (28,4 %), ожиріння III ступеня – у 8 (2 %). Необхідно зауважити, що у 126 пацієнтів (30 %) із складною ГХП ОЧП не було оцінено зріст, масу тіла та відповідно ІМТ.

Перебіг раннього післяопераційного періоду оцінювали за рядом клініко-лабораторних показників: температури тіла, реакції периферійної крові, основних біохімічних маркерів (білірубін, креатинін, фібриноген). Післяопераційні ускладнення оцінено згідно з класифікацією Clavien – Dindo [20]. Померло 4 пацієнтів, кількаразово оперованих у зв'язку із кишковою непрохідністю на тлі тяжкого гострого панкреатиту, наростаючої поліорганної недостатності й септичних ускладнень; таким чином, післяопераційна летальність склала 0,95 %.

Проаналізовано стан застосування ФТ при лікуванні пацієнтів із ГХП ОЧП у післяопераційному періоді. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета програм MS Excel 2016, Statistica 8. Дані представлено у вигляді «медіана  $\pm$  стандартна похибка», із урахуванням за статистично достовірні при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Ми проаналізували перебіг хвороби та лікування 420 пацієнтів, прооперованих з приводу ГХП ОЧП, у яких виявлено статистично значущий зв'язок між типом захворювання (діагнозом) та тривалістю гострого періоду госпіталізованих пацієнтів ( $7 \pm 0,8$ ) доби;  $p < 0,001$ ). Так, у пацієнтів із перфоративною виразкою цей період склав ( $3,15 \pm 1,6$ ) доби ( $n=8$ ), то у пацієнтів з абсцесами черевної порожнини та перитонітом – ( $19,2 \pm 2,4$ ) доби ( $n=28$ ), в осіб із деструктивним панкреатитом – ( $36,9 \pm 3,5$ ) доби ( $n=46$ ), що зумовлено відмінностями етіології та патогенезу ГХП ОЧП. Встановлено також значущий вплив тривалості гострого періоду до госпіталізації на тривалість стаціонарного лікування ( $p < 0,022$ ), тяжкість ускладнень ГХП ОЧП, тривалість операції, ступінь ризику тяжкого стану та прогнозу несприятливих наслідків за шкалою ASA II ( $p < 0,001$ ).

Оцінку тяжкості стану та прогнозу несприятливих наслідків проводили за загальноприйнятою шкалою анестезіологічної оцінки фізичного стану пацієнта перед операцією ASA II (American Society of Anesthesiologists Classification), хоча окремі сучасні дослідження проблеми стратифікації периопераційного ризику вказують на недоліки прогностичної цінності системи оцінки ASA II та пропонують використовувати альтернативні оцінювальні системи [20]. Інтегральна система оцінки ризику ускладнень та смертності POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity) володіє доо

ведено вищою чутливістю, однак потребує визначення цілого ряду лабораторних показників, яке у багатьох пацієнтів не було проведено.

Виявлено достовірну залежність величини періоду з моменту госпіталізації до оперативного втручання – ( $24 \pm 1,7$ ) год від часу до госпіталізації та характеру захворювання ( $p < 0,001$ ). Підтверджено кореляцію тривалості цього періоду із ліжко-днем, тривалістю оперативного втручання ( $p < 0,001$ ), тяжкістю основного хірургічного захворювання ( $p = 0,007$ ) та розвитком післяопераційних ускладнень ( $p = 0,004$ ), рядом лабораторних показників: тромбоцитозом ( $p = 0,002$ ), підвищеним креатиніном ( $p = 0,031$ ) та фібриногеном ( $p = 0,005$ ).

Тривалість операції корелювала із тяжкістю стану пацієнта та величиною оцінки за шкалою ASA II ( $p = 0,017$ ), характером ГХП ОЧП та її ускладнень, типом та способом втручання, зумовлювала ліжко-день ( $p < 0,001$ ). Встановлено тісний зв'язок між патогенезом захворювання та способом його хірургічного лікування. Так, у вивченій когорті усі лапароскопічні втручання проведено у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом чи загостренням хронічного калькульозного холециститу, в тому числі ускладненим емпіємою жовчного міхура або перивезикальним абсцесом; 339 пацієнтів (80,6 %) із таким діагнозом оперовані лапароскопічно. Тривалість лапароскопічних втручань складала у середньому ( $50 \pm 3,9$ ) хв і була суттєво меншою за тривалість відкритих операцій ( $95 \pm 4,4$ ) хв;  $p < 0,001$ . Поясненням даної тактики можна вважати відпрацьовану техніку лапароскопічних операцій при цій патології та технічну складність її застосування для інших гострих хірургічних захворювань ОЧП.

Розвиток післяопераційних ускладнень відзначено у 74 пацієнтів (17,6 %), усі були класифіковані за Clavien – Dindo як 2-й та 3-й класи, із них: ранова інфекція – у 30 (7,1 %), порушення моторики шлунково-кишкового тракту – в 20 (4,8 %), перфорація гострих виразок кишечника – у 8 (1,9 %), абсцеси черевної порожнини – в 22 (5,2 %). Інфекційних ускладнень з боку легень не було зафіксовано.

Середня тривалість стаціонарного лікування становила 13,1 доби, медіана – ( $11 \pm 0,65$ ) доби, при цьому в групі пацієнтів із тяжкою ускладненою ГХП ОЧП ліжко-день склав ( $18 \pm 1,02$ ) доби проти ( $6 \pm 0,65$ ) доби у випадку неускладненого основного захворювання ( $p < 0,001$ ). На тривалість ліжко-дня достовірно впливали тип ГХП ОЧП, вид оперативного втручання, тривалість анамнезу до госпіталізації ( $p < 0,001$ ), надмірна маса ( $p = 0,028$ ), оцінка стану за шкалою ASA II ( $p = 0,002$ ).

Статистично суттєвого впливу супутньої серцево-судинної та легеневої патології на тактику та результати лікування за результатами аналізу досліджуваної когорти із ГХП ОЧП не знайдено. Водночас, необхідно зауважити її високу частоту (252

пацієнти, 60 %), а також кореляцію захворювань серцево-судинної системи з ІМТ ( $p=0,048$ ) та ожирінням ( $p=0,038$ ). Супутня патологія є визначальною при ГХП ОЧП у системі оцінки тяжкості стану та прогнозу несприятливих наслідків ASA II ( $p<0,001$ ).

Поряд із суттєвим зв'язком віку, супутньої патології та тяжкості загального стану за шкалою ASA II, варто зазначити кореляцію віку із типом хірургічного діагнозу, зокрема при гострому холециститі медіана віку – ( $60\pm 1,38$ ) року проти ( $40\pm 2,9$ ) року при гострому деструктивному панкреатиті ( $p<0,001$ ). Також встановлено статистично достовірний зв'язок чоловічої статі з тяжкістю стану при госпіталізації, ускладненим перебігом ГХП ОЧП ( $p<0,001$ ), а отже, й із типом операції ( $p=0,014$ ), її тривалістю, ризиком післяопераційних ускладнень III класу за Clavien – Dindo та потребою релапаротомії ( $p<0,001$ ), клінічно значимими порушеннями цілого ряду лабораторних показників: лейкоцитоз ( $p<0,001$ ), тромбоцитоз ( $p=0,022$ ), підвищення білірубіну ( $p=0,034$ ), креатиніну ( $p<0,001$ ), фібриногену ( $p=0,018$ ). Серед лабораторних показників прогностично значущими щодо тривалості стаціонарного лікування та розвитку післяопераційних ускладнень розглядати ступінь зниження гемоглобіну, тромбоцитоз та динаміку рівня фібриногену ( $p=0,017$ ).

За результатами ретроспективного аналізу медичної документації встановлено, що післяопераційним пацієнтам в умовах загальнохірургічного стаціонару ФТ не призначали. Антропометричні дані у записах первинного хірургічного огляду не враховували. ІМТ було визначено для 147 пацієнтів (35 %) при даному ретроспективному дослідженні, оскільки показники зросту та маси тіла у цих пацієнтів були вказані у формі передопераційного огляду анестезіологом. Також не оцінювали належним чином та відповідно не враховували у лікувальній тактиці функціональні проби Штанге та Сообразе (Генча), які визначені окремими пунктами у формах первинного огляду хірурга в приймальному відділенні та передопераційного огляду анестезіологом згідно з наказом МОЗ України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування».

Така ситуація зумовлена відсутністю дотепер в Україні стандарту ФТ у протоколі лікування більшості хірургічних захворювань, зокрема ГХП ОЧП [3, 4, 19, 21], в результаті ресурс ФТ, як складової у системі лікування ГХП ОЧП, загальнохірургічними стаціонарами застосовується вкрай недостатньо [4, 21]. Лише в 2018 р. у довіднику лікаря «Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарті організації та професійно орієнтовані алгоритми надання медичної допомоги)» в окремих моделях клінічних випадків уніфікованого протоколу з надання діагностичної та лікувальної допомо-

ги у частині післяопераційного лікування вказано підпункт «лікувальна гімнастика, фізіотерапевтичні процедури за показаннями» [4].

Необхідно зазначити, що у результаті статистичного аналізу лікування вибраної когорти пацієнтів із ГХП ОЧП у двох окремих закладах охорони здоров'я суттєвих достовірних відмінностей за усіма показниками не виявлено. Вказане свідчить про належне дотримання лікарями закладів існуючого клінічного протоколу лікування ГХП ОЧП та ненадання ФТ у зв'язку із відсутністю критеріїв призначення ФТ у вказаному протоколі [4].

Підсумовуючи результати ретроспективного аналізу 420 пацієнтів, пролікованих у зв'язку із ГХП ОЧП упродовж 2019 р. у загальнохірургічних відділеннях двох закладів охорони здоров'я вторинної ланки, є підстави стверджувати, що проблема ФТ у лікуванні ГХП ОЧП на рівні загальнохірургічних відділень не є розв'язаною, а наявний теоретичний матеріал та практичний досвід не імplementований у систему охорони здоров'я України.

Необхідно вирішити ряд протиріч між подальшим підвищенням якості надання невідкладної медичної допомоги хворим із ГХП ОЧП, істотною кількістю пацієнтів, госпіталізованих із ГХП ОЧП і залишенням без належної уваги погіршення фізичного стану та якості життя пацієнтів, зумовленого гострим хірургічним захворюванням й невідкладним втручанням, залишенням поза увагою практичних лікарів програми ФТ таких пацієнтів, відсутністю сформованої, науково обґрунтованої концепції ФТ як складової невідкладної хірургічної допомоги вітчизняної охорони здоров'я. Варто зауважити, що у світі досі проводять клінічні мультицентрові рандомізовані дослідження впливу ФТ на лікування невідкладної абдомінальної хірургічної патології [22, 23]. Оцінюють вплив ФТ на частоту розвитку респіраторних ускладнень протягом перших 14 післяопераційних днів, а також на післяопераційний парез кишечника, тривалість та вартість стаціонарного лікування, післяопераційну летальність, 90-денну та 1-річну смертність, швидкість фізичного функціонального відновлення та якості життя. Сучасні дослідження пропонують поняття Протоколу посиленого післяопераційного відновлення (Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocol), що становить собою мультидисциплінарну програму, покликану мінімізувати реакцію на хірургічне лікування та сприяти відновленню функцій організму. Модель ERAS інтегрує ряд елементів периопераційної допомоги в стандартизований клінічний шлях для хірургічних пацієнтів [24–28]. Протоколи ERAS спрямовані на зниження стресової реакції організму на хірургічне втручання та оптимізацію післяопераційного відновлення пацієнтів з використанням мультимодального підходу. Безпека протоколів ERAS була підтверджена в кількох

рандомізованих дослідженнях, а результати численних досліджень та метааналізу продемонстрували ефективність ERAS у колоректальній хірургії [24, 26]. Дослідження щодо ефективності ERAS у хірургії печінки довели достовірне пришвидшення відновлення функціонального стану організму і скорочення перебування у стаціонарі [27]. Але в метааналізі, проведеному пізніше, встановлено, що у різних клініках результати різняться залежно від локального протоколу та повноти його виконання [28]. У метааналізі, проведеному M. Pisarska et al. у 2017 р., було виявлено, що дотримання протоколу ERAS дозволяє зменшити кількість ускладнень, пов'язаних з оперативним втручанням (28,1 проти 39,4 %), та не чинить негативного впливу на загальну кількість ускладнень (41 проти 49 %) порівняно з класичним підходом до ведення пацієнтів з пухлинами стравоходу. Крім того, було доведено скорочення тривалості перебування хворих у стаціонарі. Автори також зазначили, що всі аналізовані матеріали мали обмежений рівень доказовості, тому необхідні подальші дослідження цього питання [29]. Упровадження програми ERAS дозволить скоротити перебування хворих у стаціонарі й зменшити кількість післяопераційних ускладнень, сприятиме швидкому відновленню якості життя та зниженню витрат на лікування [24–29].

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Implementation of a multidisciplinary perioperative protocol in major emergency abdominal surgery / J. Burcharth, L. Abdulhady, J. Danker, [et al.] // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* – 2019 [Electronic resource]. – Access mode : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00068-019-01238-7> (date of application: 13.12.2019).
2. Rose J. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate / J. Rose, T. G. Weiser, P. Hider, [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2015. – Vol. 27, No. 3. – P. 13–20.
3. Березницький Я. Сучасні організаційні та тактичні питання лікування шлунково-кишкових кровотеч / Я. Березницький, К. Ярошенко // *Acta medica Leopoliensia.* – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 73–77.
4. Фомін П. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання медичної допомоги) / за ред. П. Фоміна, О. Усенка, Я. Березницького. – К. : Бібліотека «Здоров'я України», 2018. – 354 с.
5. Nally D.M. Volume and in-hospital mortality after emergency abdominal surgery: a national population-based study / D. M. Nally, J. Sørensen, G. Valentelyte [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – No. 9. – P. 1–8.
6. Довідник ДЗ «Центр медичної статистики» Показники здоров'я населення 2000-2019рр. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://medstat.gov.ua/ukr/statdov\\_r.html](http://medstat.gov.ua/ukr/statdov_r.html) (дата звернення: 13.11.2020).
7. The Improving care at scale: process evaluation of a multi-component quality improvement intervention to reduce mortality after emergency abdominal surgery (EPOCH trial) / T. J. Stephens, C. J. Peden, R. M. Pearse [et al.] // *Implement. Sci.* – 2018. – Vol. 13, No. 1. – P. 142.
8. Postoperative morbidity survey, mortality and length of stay following emergency laparotomy / T. E. Howes, T. M. Cook, L. J. Corrigan [et al.] // *Anaesthesia.* – 2015. – Vol. 70, No. 9. – P. 1020–1027.
9. Frequency of surgical treatment and related hospital procedures in the UK: a national ecological study using hospital episode statistics / T. E. F. Abbott, A. J. Fowler, T. D. Dobbs [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119, No. 2. – P. 249–257.
10. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial / A. Barberan-Garcia, M. Ubré, J. Roca, [et al.] // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 267, No. 1. – P. 50–56.
11. Multidisciplinary perioperative protocol in patients undergoing acute high-risk abdominal surgery / L. T. Tengberg, M. Bay-Nielsen, AHA study group, [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2017. – Vol. 104, No. 4 – P. 463–471.
12. Morbidity and mortality rates after emergency abdominal surgery: an analysis of 4346 patients scheduled for emergency laparotomy or laparoscopy / M. B. Tolstrup, S. K. Watt, I. Gögenur [et al.] // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2017. – Vol. 402, No. 4. – P. 615–623.
13. Multicentre trial of a perioperative protocol to

Наприкінці 2012 р. в Україні офіційно започатковано процес стандартизації медичної допомоги, в основу якого покладено створення медико-технологічних документів (МТД), що базуються на засадах доказової медицини з урахуванням найкращих світових практик. Виконання даних вимог МТД – обов'язкове для всіх практичних лікарів незалежно від закладу, в якому вони працюють [21, 30]. В останні кілька років в Україні почала поширюватися стратегія ERAS, однак існують серйозні проблеми й обмеження, що перешкоджають успішній реалізації програм ERAS та впровадженню ефективного застосування ФТ у вітчизняних закладах охорони здоров'я.

#### ВИСНОВКИ

З огляду на результати проведеного ретроспективного дослідження, доведено актуальність науково-прикладної проблеми теоретико-методичного обґрунтування ФТ як важливої інтегрованої складової системи комплексного лікування ГХП ОЧП. Подальшими завданнями, що повинні бути вирішені для її розв'язання, є: виявлення закономірностей, встановлення принципів та методичних положень, розробка концепції, визначення критеріїв застосування, експериментальна перевірка ефективності реалізаційних положень концепції ФТ у системі комплексного лікування ГХП ОЧП.

reduce mortality in patients with peptic ulcer perforation / M. H. Møller, S. Adamsen, R. W. Thomsen, A. M. Møller // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98, No. 6. – P. 802–810.

14. Shahan C. P. Emergency general surgery outcomes at safety net hospitals / C. P. Shahan, T. Bell, E. Paulus, B. L. Zarzaur // *J. Surg. Res.* – 2015. – Vol. 196, No. 1. – P. 113–117.

15. Risk factor evaluation for postoperative complications in laparoscopic colorectal surgery by a classic severity grading system / X. Xiang, C. Gang, J. Tao [et al.] // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35, No. 8. – P. 8115–8123.

16. The Perth emergency laparotomy audit / K. J. Broughton, O. Aldridge, S. Pradhan [et al.] // *ANZ J. Surg.* – 2017. – Vol. 87, No. 11. – P. 893–897.

17. Tengberg L. T. Perioperative treatment of patients undergoing acute high-risk abdominal surgery / L. T. Tengberg // *Dan. Med. J.* – 2018. – Vol. 65, No. 2. – P. 5442.

18. Implementation of enhanced recovery after surgery: a strategy to transform surgical care across a health system / L. M. Gramlich, C. E. Sheppard, T. Wasylak [et al.] // *Implement. Sci.* – 2017. – Vol. 67, No. 12. – P. 1–17.

19. Наказ МОЗ України від 02.04.2010р. №297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "Хірургія"» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0297282-10#Text> (дата звернення: 13.11.2020).

20. Кравець О.В. Стратифікація періопераційного ризику у больових с неотложной хирургической патологией органов брюшной полости / О. В. Кравець, Е. Н. Клигуненко, В. В. Ехалов // *Медицина неотложных состояний.* – 2016. – № 6. – С. 90–94.

21. Наказ МОЗ України від 28.09.2012р. №751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12#Text> (дата звернення: 13.11.2020).

22. Critical appraisal on the impact of preoperative rehabilitation and outcomes after major abdominal and cardiothoracic surgery: A systematic review and meta-

analysis / S. K. Kamarajah, J. Bundred, J. Weblin [et al.] // *Surgery.* – 2020. – Vol. 167, No. 3. – P. 540–549.

23. ICEAGE (Incidence of Complications following Emergency Abdominal surgery: Get Exercising): study protocol of a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial testing physiotherapy for the prevention of complications and improved physical recovery after emergency abdominal surgery / I. Boden, K. Sullivan, C. Hackett [et al.] // *World J. Emerg. Surg.* – 2018. – Vol. 13, No. 7. – P. 13–29.

24. Wolk S. Adherence to ERAS elements in major visceral surgery – an observational pilot study / S. Wolk, M. Distler, B. Müsle [et al.] // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2016. – Vol. 401, No. 3. – P. 349–456.

25. Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery: a review / O. Ljungqvist, M. Scott, K. C. Fearon // *JAMA Surg.* – 2017. – Vol. 152, No. 3. – P. 292–298.

26. Enhanced recovery after surgery for noncolorectal surgery? A systematic review and meta-analysis of major abdominal surgery / A. Visioni, R. Shah, E. Gabriel [et al.] // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 267, No. 1. – P. 57–65.

27. Development of a conceptual framework of recovery after abdominal surgery / R. Alam, J. Montanez, S. Law [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2020. – Vol. 34, No. 6. – P. 2665–2674.

28. Early implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS®) protocol – compliance improves outcomes: a prospective cohort study / M. Pedziwiatr, M. Kisialewski, M. Wierdak [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 21, No. 1. – P. 75–81.

29. Is it possible to maintain high compliance with the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol? – A Cohort Study of 400 Consecutive Colorectal Cancer Patients / M. Pisarska, N. Gajewska, P. Małczak [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2018. – Vol. 7, No. 11. – P. 412.

30. Устінов О. В. Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги дорослим хворим на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки / О. В. Устінов // *Укр. мед. часоп.* – 2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2015/06/Virazka.pdf?upload=> (дата звернення: 13.11.2020).

## REFERENCES

1. Burcharth J, Abdulhady L, Danker J, Ekeloef S, Jørgensen T, Lauridsen H, et al. Implementation of a multidisciplinary perioperative protocol in major emergency abdominal surgery. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019; PMID: 31628502. DOI: 10.1007/s00068-019-01238-7.

2. Rose J, Weiser TG, Hider P, Wilson L, Gruen RL, Bickler SW. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate. *Lancet Glob Health.* 2015;3(Suppl 2): 13-20. PMID: 25926315. PMID: PMC5746187. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)70087-2.

3. Bereznyczkyu YaS, Yaroshenko KO. [Modern organizational and tactical issues of treatment of gastrointestinal bleeding]. *Acta medica Leopoliensia.* 2015;21(3): 73-7. Ukrainian.

4. Fomin PD, Usenko OYu, Bereznyczkyu YaS. Emergency abdominal surgery (organizational standards and professionally oriented algorithms for medical care).

[Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання медичної допомоги)] Київ: Zdorovia Ukrainy; 2018. Ukrainian.

5. Nally DM, Sørensen J, Valentelyte G, Hammond L, McNamara D, Kavanagh DO, et al. Volume and in-hospital mortality after emergency abdominal surgery: a national population-based study. *BMJ Open.* 2019;9(11): e032183. PMID: 31678953. PMID: PMC6830600. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032183.

6. Dovidnyk DZ Reference book of the Center for Medical Statistics Indicators of public health 2000-2019. Available from: [http://medstat.gov.ua/ukr/statdov\\_r.html](http://medstat.gov.ua/ukr/statdov_r.html). Ukrainian.

7. Stephens TJ, Peden CJ, Pearse RM, Shaw SE, Abbott TEF, Jones EL, et al. The Improving care at scale: process evaluation of a multi-component quality improvement intervention to reduce mortality after emergency abdominal

- surgery (EPOCH trial). *Implement Sci.* 2018;13(1): 142. PMID: 30526645. PMCID: PMC6287357. DOI: 10.1186/s13012-018-0840-8.
8. Howes TE, Cook TM, Corrigan LJ, Dalton SJ, Richards SK, Peden CJ. Postoperative morbidity survey, mortality and length of stay following emergency laparotomy. *Anaesthesia.* 2015;70(9): 1020-7. PMID: 25872411. DOI: 10.1111/anae.12991.
9. Abbott TEF, Fowler AJ, Dobbs TD, Harrison EM, Gillies MA, Pearse RM. Frequency of surgical treatment and related hospital procedures in the UK: a national ecological study using hospital episode statistics. *Br J Anaesth.* 2017;119(2): 249-57. PMID: 28854546. DOI: 10.1093/bja/aex137.
10. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Ann Surg.* 2018;267(1): 50-6. PMID: 28489682. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002293.
11. Tengberg LT, Bay-Nielsen M, Bisgaard T, Cihoric M, Lauritsen ML, Foss NB; AHA study group. Multidisciplinary perioperative protocol in patients undergoing acute high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2017;104(4): 463-71. PMID: 28112798. DOI: 10.1002/bjs.10427.
12. Tolstrup MB, Watt SK, Gögenur I. Morbidity and mortality rates after emergency abdominal surgery: an analysis of 4346 patients scheduled for emergency laparotomy or laparoscopy. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016;2016: 1-9. PMID: 27502400. DOI: 10.1007/s00423-016-1493-1.
13. Møller MH, Adamsen S, Thomsen RW, Møller AM. Multicentre trial of a perioperative protocol to reduce mortality in patients with peptic ulcer perforation. *Br J Surg.* 2011;98(6): 802-10. PMID: 21442610. DOI: 10.1002/bjs.7429.
14. Shahan CP, Bell T, Paulus E, Zarzaur BL. Emergency general surgery outcomes at safety net hospitals. *J Surg Res.* 2015;196(1): 113-7. PMID: 25805367. DOI: 10.1016/j.jss.2015.02.044.
15. Xiang Xia, Gang Cen, Tao Jiang. et al. Risk factor evaluation for postoperative complications in laparoscopic colorectal surgery by a classic severity grading system. *Tumour Biol.* 2014; 35(8): 8115-23. PMID: 24840635. DOI: 10.1007/s13277-014-2016-8.
16. Broughton KJ, Aldridge O, Pradhan S, Aitken RJ. The Perth emergency laparotomy audit. *ANZ J Surg.* 2017;87: 893-7. PMID: 28836320. DOI: 10.1111/ans.14208.
17. Tengberg LT. Perioperative treatment of patients undergoing acute high-risk abdominal surgery. *Dan Med J.* 2018;65(2): B5442. PMID: 29393040.
18. Gramlich LM, Sheppard CE, Wasylak T, Gilmour LE, Ljungqvist O, Basualdo-Hammond C, et al. Implementation of enhanced recovery after surgery: a strategy to transform surgical care across a health system. *Implement Sci.* 2017;12: 1-17. PMID: 28526041. PMCID: PMC5438526. DOI: 10.1186/s13012-017-0597-5.
19. Order of the Ministry of Health of Ukraine of April, 2, 2010. No. 297 "On approval of standards and clinical protocols for medical care in the specialty "Surgery". Available from: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100402\\_297.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html) Ukrainian.
20. Kravetz OV, Klygunenko EN, Exalov VV. [Stratification of perioperative risk in patients with urgent surgical pathology of the abdominal organs]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy.* 2016;6: 90-4. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns\\_2016\\_6\\_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_6_15). Russian.
21. Order of the Ministry of Health of Ukraine of September 28, 2012. No. 751 "On the creation and implementation of medical and technological documents for the standardization of medical care in the system of the Ministry of Health of Ukraine". Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12>. Ukrainian.
22. Kamarajah SK, Bundred J, Weblin J, Tan BHL. Critical appraisal on the impact of preoperative rehabilitation and outcomes after major abdominal and cardiothoracic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2020;167(3): 540-9. PMID: 31548095. DOI: 10.1016/j.surg.2019.07.032.
23. Boden I, Sullivan K, Hackett C, Winzer B, Lane R, McKinnon M, et al. ICEAGE (Incidence of Complications following Emergency Abdominal surgery: Get Exercising): study protocol of a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial testing physiotherapy for the prevention of complications and improved physical recovery after emergency abdominal surgery. *World J Emerg Surg.* 2018;3: 13-29. PMID: 29988707. PMCID: PMC6029354. DOI: 10.1186/s13017-018-0189-y.
24. Wolk S, Distler M, Müsle B, Söthje S, Weitz J, Welsch T. Adherence to ERAS elements in major visceral surgery – an observational pilot study. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016;401(3): 349-56. PMID: 27013325. DOI: 10.1007/s00423-016-1407-2.
25. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg.* 2017;152(3): 292-8. PMID: 28097305. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.4952.
26. Visoni A, Shah R, Gabriel E, Attwood K, Kukar M, Nurkin S. Enhanced recovery after surgery for noncolorectal surgery? A systematic review and meta-analysis of major abdominal surgery. *Ann Surg.* 2018;267(1): 57-65. PMID: 28437313. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002267.
27. Alam R, Montanez J, Law S, Lee L, Pecorelli N, Watanabe Y, et al. Development of a conceptual framework of recovery after abdominal surgery. *Surg Endosc.* 2020; 34(6): 2665-2674. PMID: 31372888. DOI: 10.1007/s00464-019-07044-x.
28. Pedziwiatr M, Kisialewski M, Wierdak M, Stanek M, Natkaniec M, Matłok M, et al. Early implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS®) protocol – compliance improves outcomes: a prospective cohort study. *Int J Surg.* 2015; 21: 75-81. PMID: 26231994. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.087.
29. Pisarska M, Gajewska N, Małczak P. et al. Is it possible to maintain high compliance with the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol? - A Cohort Study of 400 Consecutive Colorectal Cancer Patients. *J Clin Med.* 2018;7(11): 412. PMID: 30400342. DOI: 10.3390/jcm7110412.
30. Ustinov OV. [Algorithm of doctor's action in providing medical care to adult patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum]. *Ukrain med chasop.* 2015. Available from: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2015/06/Virazka.pdf?upload>. Ukrainian.

Отримано 04.10.20

УДК 616.24-002.582-085  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11372

Ю. І. Фещенко<sup>1,2</sup>, В. К. Гаврисюк<sup>1</sup>, Г. Л. Гуменюк<sup>2</sup>, Є. О. Меренкова<sup>1</sup>, Я. О. Дзюблик<sup>1</sup>,  
С. В. Зайков<sup>2</sup>, Н. А. Власова<sup>1</sup>

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»<sup>1</sup>  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України<sup>2</sup>

## ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ САРКОЇДОЗУ ЛЕГЕНЬ

Персоніфікований підхід до лікування саркоїдозу легень

Ю. І. Фещенко<sup>1,2</sup>, В. К. Гаврисюк<sup>1</sup>, Г. Л. Гуменюк<sup>2</sup>,  
Є. О. Меренкова<sup>1</sup>, Я. О. Дзюблик<sup>1</sup>, С. В. Зайков<sup>2</sup>,  
Н. А. Власова<sup>1</sup>

ДУ «Національний інститут фтизіатрії  
і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН  
України»<sup>1</sup>

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика МОЗ України<sup>2</sup>

**Резюме.** Протягом багатьох років основними препаратами для лікування саркоїдозу залишаються глюкокортикостероїди (ГКС). У середньому близько 50 % хворих на саркоїдоз (від 30 до 80 %) лікуються з використанням ГКС. У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії, призначають препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти. Необхідно зазначити, що і в процесі терапії можуть спостерігатися різні варіанти перебігу захворювання, при цьому не існує критеріїв прогнозу регресії, стабілізації та прогресування саркоїдозу. У зв'язку з цим єдиним правильним принципом ведення хворих є персоніфікований підхід до терапії.

**Мета дослідження** – розробити алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз на основі вивчення частоти протипоказань до призначення, серйозних побічних дій і випадків резистентності до глюкокортикостероїдів, визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії.

**Матеріали і методи.** Обстежено 185 хворих на вперше виявленій саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. У дослідження включили пацієнтів тільки на вперше виявленій саркоїдоз без будь-якої попередньої специфічної терапії; другим, важливим критерієм відбору, була відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легень. Усім хворим проводили комп'ютерну томографію органів грудної порожнини та оцінювали стан функції зовнішнього дихання на основі аналізу даних спірометрії, бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень.

**Результати.** Отримані результати дають підставу вважати «Метотрексат» препаратом вибору в лікуванні хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами глюкокортикостероїдів. На підставі отриманих результатів

©Ю. І. Фещенко та ін., 2020

Personified approach to treatment of pulmonary sarcoidosis

Yu. I. Feshchenko<sup>1,2</sup>, V. K. Havrysiuk<sup>1</sup>, H. L. Humeniuk<sup>2</sup>,  
Ye. O. Merenkova<sup>1</sup>, Ya. O. Dziubluk<sup>1</sup>, S. V. Zaikov<sup>2</sup>,  
N. A. Vlasova<sup>1</sup>

F. Yanovskyi National Institute of Phthisiology and  
Pulmonology<sup>1</sup>

P. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate  
Education<sup>2</sup>

e-mail: admin@ifp.kiev.ua

**Summary.** For many years, the main drugs for the treatment of sarcoidosis remain glucocorticosteroids. On average, about 50 % of patients with sarcoidosis (from 30 to 80 %) are treated with corticosteroids. In cases of resistance, contraindications or serious side effects of corticosteroid therapy, second-line drugs are prescribed, the main place among which is held by immunosuppressants. It should be noted that in the course of therapy there may be different variants of the disease, and there are no criteria for the prognosis of regression, stabilization and progression of sarcoidosis. In this regard, the only correct principle of patient management is a personalized approach to therapy.

**The aim of the study** – to develop an algorithm for personalized therapy of patients with sarcoidosis based on the study of the frequency of contraindications, serious side effects and cases of resistance to glucocorticosteroids, to determine the optimal drug for immunosuppressive therapy.

**Materials and Methods.** 185 patients with newly diagnosed sarcoidosis with lesions of the lung parenchyma were examined. The study included patients only for newly diagnosed sarcoidosis without any prior specific therapy. The second, important selection criterion was the absence of computed tomography (CT) signs of interstitial pulmonary fibrosis. All patients underwent CT of the thoracic cavity and assessment of lung function (spirometry, bodyplethysmography, diffusion capacity of the lungs).

**Results.** The obtained results give grounds to consider methotrexate as the drug of choice in the treatment of patients with pulmonary sarcoidosis with contraindications or serious side effects of glucocorticosteroids. Based on the results, an algorithm for personalized therapy of patients with pulmonary sarcoidosis was developed, which considered the contraindications, serious side effects of

розроблено алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз легень, заснований на урахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії, застосуванні в якості імуносупресивної терапії метотрексату, що відрізняється оптимальним рівнем ефективності і профілем безпеки.

**Висновки.** Застосування даного алгоритму терапії дозволяє досягти клінічного вилікування в абсолютній більшості хворих на саркоїдоз легень.

**Ключові слова:** саркоїдоз легень; лікування; алгоритм персоналізованої терапії.

## ВСТУП

Саркоїдоз – мультисистемне захворювання невідомої природи, що характеризується утворенням в уражених органах неказеозних епітеліоідноклітинних гранульом [1]. В останні роки спостерігається збільшення захворюваності на саркоїдоз у усьому світі, у тому числі й в Україні [2].

Зазвичай, саркоїдоз вражає людей молодого та середнього віку і часто проявляється двобічною лімфаденопатією коренів легень, дисемінацією паренхіми легень, ураженням очей і шкіри. Також можуть бути залучені печінка, селезінка, інші групи лімфатичних вузлів, слинні залози, серце, нервова система, м'язи, кістки й інші органи.

Саркоїдоз належить до групи імунозалежних захворювань. Саркоїдні гранульоми являють собою скупчення активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також розвиваються в умовах запалення гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин і лімфоцитів [3].

У більшості випадків саркоїдозу з ураженням паренхіми легень потрібне медикаментозне лікування, оскільки спонтанна регресія процесу спостерігається тільки у 30 % пацієнтів [4]. Однак необхідно зазначити, що і в процесі терапії можуть спостерігатися різні варіанти перебігу захворювання, при цьому не існує критеріїв прогнозу регресії, стабілізації та прогресування саркоїдозу. У зв'язку з цим єдино правильним принципом ведення хворого є персоналізований підхід до терапії.

Основною причиною розвитку прогресуючого перебігу саркоїдозу і незадовільних результатів лікування є резистентність до традиційної терапії глюкокортикостероїдами (ГКС), протипоказання до її проведення, серйозні побічні дії ГКС [5, 6]. Однак у літературі відсутні відомості про частоту протипоказань, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень, у зв'язку з чим не відомі істинні показники ефективності ГКС-терапії, а також не встановлена реальна потреба в імуносупресивній терапії.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, осно-

*corticosteroids and resistance to corticosteroid therapy, utilizing the immunosuppressive therapy with methotrexate due to its optimal level of efficacy and safety profile.*

**Conclusions.** *The use of this algorithm of therapy allows achieving clinical cure in the vast majority of patients with pulmonary sarcoidosis.*

**Key words:** pulmonary sarcoidosis; treatment; algorithm of personified therapy.

вне місце серед яких займають імуносупресанти – «Азатиоприн», «Лефлуномід», «Метотрексат» [7–9]. Разом із тим, відсутні дані про порівняльну характеристику ефективності й переносимості цих препаратів у хворих на саркоїдоз.

Все це зумовило необхідність вивчити і провести порівняльний аналіз ефективності та частоти побічних дій азатиоприну, лефлуноміду і метотрексату у хворих із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС з метою визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз легень.

**Метою дослідження** було розробити алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз на основі вивчення частоти протипоказань до призначення, серйозних побічних дій і випадків резистентності до глюкокортикостероїдів, визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 185 хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. Чоловіків було 80 (43,2 %), жінок – 105 (56,8 %) у віці від 20 до 67 років ((42,3±0,8) року). II стадію захворювання було встановлено у 173 (93,5 %) хворих, III стадію – у 12 (6,5 %).

Діагноз саркоїдозу був верифікований методом КТ органів грудної порожнини (ОГП), виконаної на КТ-сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba). Стан функції зовнішнього дихання оцінювали на основі аналізу даних спірометрії, бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень на спірометричній системі MasterScreen («Viasys Healthcare GmbH») з відповідними модулями.

При відборі хворих строго дотримувалися двох принципів: по-перше, в дослідження включали пацієнтів тільки із вперше виявленим саркоїдозом без будь-якої попередньої специфічної терапії; по-друге, важливим критерієм відбору, що дозволяє з максимальною можливістю виключити хворих із довгостроково поточним процесом, була відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легень. Дослідження виконане за кошти держбюджету.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ**

Протипоказаннями до призначення ГКС є: алергія до синтетичних стероїдів, цукровий діабет, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, тяжка артеріальна гіпертензія, глаукома, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, тромбоемболіти, системні мікози, хронічна гнійна інфекція, туберкульоз, вірусні інфекції, системний мікоз, психічні захворювання, синдром Кушинга, тромбоемболічний синдром [1].

У момент встановлення діагнозу протипоказання до призначення ГКС були виявлені у 23 (12,4 %) пацієнтів: гіпертонічна хвороба в поєднанні з ожирінням – у 9 осіб, цукровий діабет 2 типу – в 7, ожиріння II–III ступенів (індекс маси тіла >35) – у 6, виразкова хвороба шлунка – в 1. У зв'язку з цим в якості стартової терапії цим хворим була призначена імуносупресивна терапія.

До серйозних побічних дій, що вимагають відміни ГКС, відносяться: алергія до синтетичних стероїдів, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, стероїдний діабет, стероїдні виразки шлунка і кишечника, шлунково-кишкові кровотечі, психози, симптоми менінгізму, ейфорія, депресія, безсоння, стероїдний васкуліт, загострення хронічних інфекцій, у тому числі туберкульозу; приєднання вторинної інфекції, задня субкапсулярна катаракта, глаукома [1].

Глюкокортикостероїдну терапію метилпреднізолоном (МП) проводили з використанням схеми, розробленої в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України. Схема включена в Уніфікований клінічний протокол «Саркоїдоз» [10]. МП призначали в дозі 0,4 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів (для хворого масою 60 кг доза препарату складе 24 мг на добу). Потім дозу знижують протягом 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона склала 0,2 мг/кг. Через 3 місяці від початку лікування оцінювали його ефективність. При позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних даних дозу препарату поступово знижують до 0,1 мг/кг до кінця 6-го місяця, протягом наступного періоду лікування дозу зберігають незмінною. Після досягнення клінічного вилікування з нормалізацією КТ-даних ГКС-терапія в дозі 0,1 мг/кг МП триває не менше 6 місяців.

Серйозні побічні дії ГКС розвинулися у 5 пацієнтів, що стало причиною відміни МП і призначення імуносупресивного препарату. В 4 хворих причиною відміни ГКС був остеопороз, причиною відміни ГКС у п'ятого пацієнта був розвиток цукрового діабету на тлі тривалого лікування МП.

Резистентність до ГКС-терапії підрозділяється на абсолютну і відносну. Абсолютна резистентність означає відсутність будь-якого позитивного ефекту при використанні адекватних доз препаратів і режимів терапії. Відносна резистентність до ГКС-терапії констатується у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози МП до підтримувальної (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз МП.

Резистентність до ГКС-терапії спостерігали у 32 хворих (17,3 %), при цьому в 9 пацієнтів відзначали абсолютну резистентність, у 23 – відносну. Всім пацієнтам із резистентністю були призначені препарати другої лінії.

У таблиці 1 представлено поділ хворих залежно від частоти протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних ефектів препаратів і випадків резистентності до ГКС-терапії.

Таким чином, ГКС-терапія, яку проводили упродовж не менше 12 місяців із досягненням клінічного одужання, підтвердженого даними КТ, була успішно завершена тільки у 125 хворих (67,6 %). У 60 пацієнтів (32,4 %), у зв'язку з протипоказаннями до призначення, серйозними побічними діями і резистентністю до лікування ГКС, була застосована імуносупресивна терапія, при цьому в 23 (12,4 %) вона мала стартовий характер.

Таким чином, у середньому в кожного восьмого хворого на саркоїдоз II–III стадій (12,4 %) потрібно призначити імуносупресивну терапію вже в момент встановлення діагнозу у зв'язку з наявністю протиуказань до застосування ГКС. У ході ГКС-терапії потреба в лікуванні імуносупресантами зростає у зв'язку з серйозними побічними ефектами препарату, а також з причини резистентності до ГКС-терапії у середньому до 32,4 %. Тобто кожному третьому пацієнту на різних етапах лікування необхідно призначити імуносупресанти.

**Таблиця 1.** Протипоказання до призначення або продовження ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень II–III стадій

Група хворих	Кількість хворих	
	абс.	%
Протипоказання до призначення ГКС	23	12,4
Серйозні побічні ефекти ГКС	5	2,7
Резистентність до лікування ГКС	32	17,3
Хворі з успішним завершенням курсу ГКС-терапії	125	67,6
Усього пацієнтів із вперше виявленим саркоїдозом II–III стадій	185	100

Ефективність і переносимість азатіоприну, лефлуноміду та метотрексату були вивчені у 40 хворих на саркоїдоз легень II стадії – 32 жінки і 8 чоловіків у віці від 31 до 69 років.

У 29 пацієнтів імуносупресивну терапію застосовували в якості стартової у зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС – гіпертонічна хвороба (9 пацієнтів), цукровий діабет 2 типу (12), ожиріння II–III ступенів (6), виразкова хвороба шлунка (1), психічні розлади (1). В 11 випадках імуносупресант був призначений унаслідок серйозної побічної дії попередньої ГКС-терапії – остеопорозу (7), стероїдного діабету (2), депресії та безсоння (2).

Монотерапію азатіоприном проводили 10 хворим. Препарат був призначений в дозі по 50 мг/добу з подальшим збільшенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної – 150 мг/добу. Перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводили загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, визначали концентрацію АЛТ, рівень білірубину і креатиніну. Результати лікування оцінювали через 3 місяці з урахуванням клінічних, функціональних даних і результатів КТ.

В двох пацієнтів у процесі лікування азатіоприном в дозі 75 мг/добу розвинулися серйозні побічні ефекти, що потребували відміни препарату: в одному випадку – лейкоцитопенія ( $3,5 \times 10^9/\text{л}$ ) і тромбоцитопенія ( $90 \times 10^9/\text{л}$ ), у другому випадку – збільшення вмісту АЛТ (147 од./л), що більш ніж в 3 рази перевищувало норму, і лейкоцитопенія ( $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ). Після нормалізації гемограми і вмісту АЛТ в крові хворим призначали терапію метотрексатом.

У 2 випадках через 3 місяці терапії азатіоприном спостерігали регресію саркоїдозу зі зменшенням щільності вузликів дисемінації у легенях за результатами КТ. Хворим було рекомендовано продовжувати лікування зі щомісячним контролем гемограми, вмісту трансаміназ і білірубину в крові.

У 6 пацієнтів на тлі лікування азатіоприном розвинулося виражене прогресування саркоїдозу – значне збільшення щільності вузликів дисемінації у легенях за даними КТ.

З огляду на високу частоту прогресування захворювання на тлі лікування азатіоприном, по-

дальше включення хворих у дослідження ефективності препарату було припинено.

Монотерапія лефлуномідом 11 хворих з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС була успішною у 4 з 11 пацієнтів, у 2 хворих спостерігалася стабілізація процесу, в 1 випадку лікування було припинено через серйозні побічні ефекти препарату (виражена пірогенна реакція, збільшення АЛТ, що більш ніж в 3 рази перевищувало норму) та у 4 пацієнтів на тлі терапії лефлуномідом відзначалося прогресування захворювання.

Терапію метотрексатом в дозі 10 мг 1 раз на тиждень проводили 19 пацієнтам із саркоїдозом легень. У 16 хворих терапію метотрексатом застосовували в якості стартової у зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС, у 3 випадках метотрексат був призначений унаслідок серйозної побічної дії попередньої ГКС-терапії.

Через 3 місяці терапії метотрексатом у більшості пацієнтів (14–73,7 %) спостерігалися ознаки регресії саркоїдозу, в 4 випадках відзначена стабілізація процесу, в 1 пацієнта було прогресування – збільшення поширеності й щільності вузликів дисемінації у паренхімі. Лікування хворих зі стабілізацією було продовжено як раніше, у хворого з прогресуванням дозу метотрексату було збільшено до 15 мг/тиждень.

У таблиці 2 представлені результати порівняльного вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами глюкокортикостероїдів.

Отримані результати дають підставу вважати метотрексат препаратом вибору в лікуванні хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами глюкокортикостероїдів.

На основі отриманих результатів розроблено алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень (рис.), заснований на урахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії, застосованні в якості імуносупресивної терапії

**Таблиця 2.** Ефективність і переносимість азатіоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС (3 місяці терапії)

Результат лікування	Азатіоприн (n=10)		Лефлуномід (n=11)		Метотрексат (n=19)	
	абс.	%	абс.	абс.	абс.	%
Регресія	2	20,0	4	36,6	14	73,7
Стабілізація	–	–	2	18,2	4	21,1
Прогресування	6	60,0	4	36,4	1	5,2
Відміна препарату у зв'язку з серйозним побічним ефектом	2	20,0	1	9,0	–	–

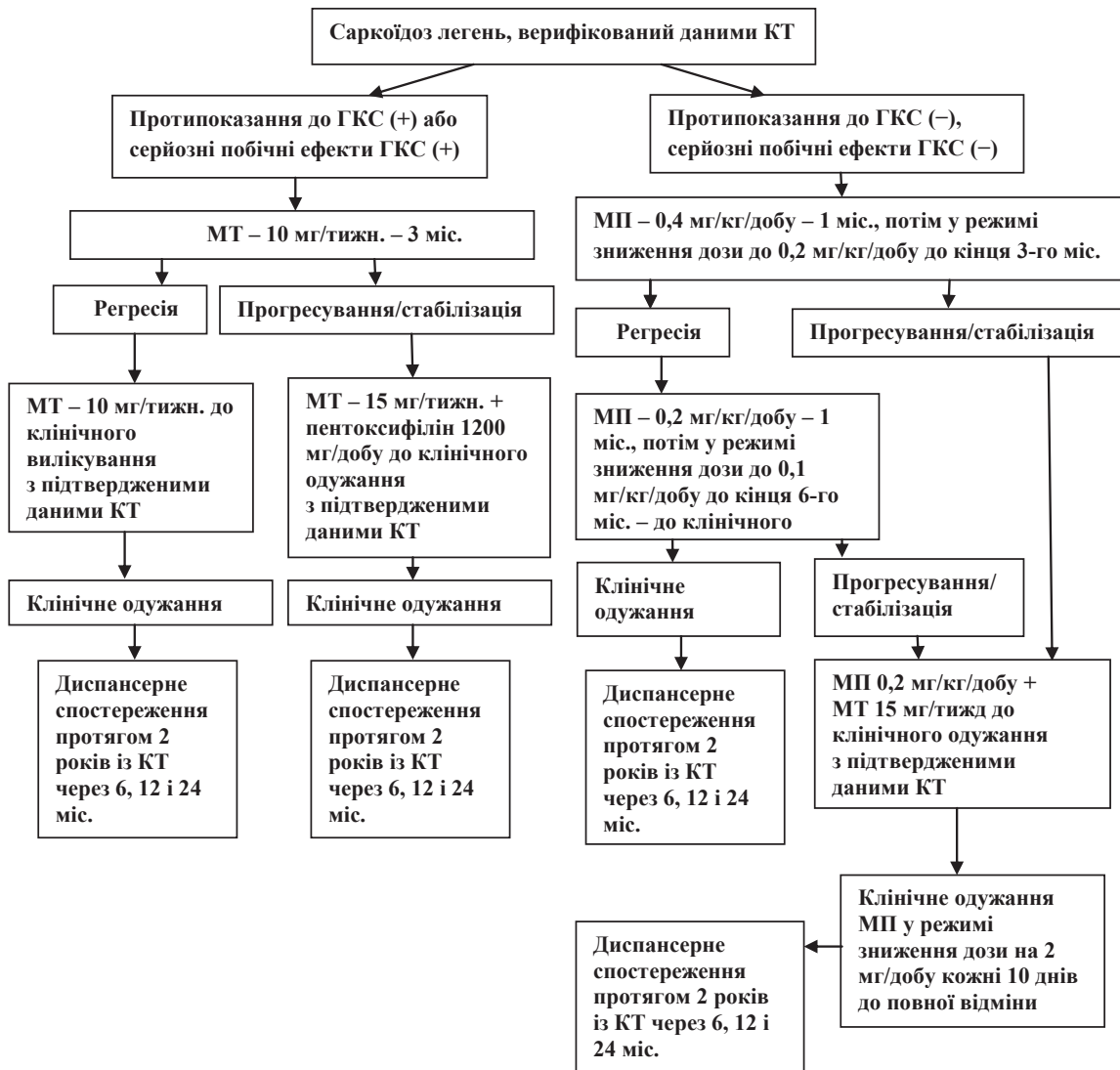


Рис. Алгоритм терапії хворих на саркоїдоз легень.

Примітка. МП – метилпреднізолон, МТ – метотрексат.

метотрексату, що відрізняється оптимальним рівнем ефективності й профілем безпеки.

### ВИСНОВКИ

Застосування даного алгоритму терапії дозволяє досягти клінічного вилікування в абсолютній більшос-

ті хворих на саркоїдоз легень. Однак необхідно зазначити, що у 5–7 % пацієнтів спостерігається резистентність не тільки до ГКС-терапії, але і до лікування метотрексатом. У цих випадках необхідно застосовувати препарати третьої лінії, основним з яких є інгібітор фактора некрозу пухлини- $\alpha$  «Інфліксимаб».

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
2. Саркоїдоз органів дихання: епідеміологія, структура больних, результати лікування / В. К. Гаврисюк [и др.] // *Укр. терапевт. журн.* – 2014. – № 2. – С. 95–100.
3. Gerke A. K. The immunology of sarcoidosis / A. K. Gerke, G. Hunninghake // *Clin. Chest Med.* –

2008. – Vol. 29, No. 3. – P. 379–390. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.03.014.

4. Саркоїдоз органів дихання / ред. В. К. Гаврисюк. – К., 2015. – 192 с.

5. Baughman R. P. The treatment of pulmonary sarcoidosis / R. P. Baughman, M. Drent // *Pulmonary sarcoidosis.* – Judson M. A. ed. Humana Press – brand of Springer. – 2014. – P. 41–64.

6. Schutt A. C. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A Delphi consensus study / A. C. Schutt,

W. M. Bullington, M. A. Judson // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104, No. 5. – P. 717–723. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.009.

7. Korsten P. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach / P. Korsten, K. Strohmayer, R. P. Baughman // *Clin. Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 23, No. 2. – P. 67–75. DOI: 10.1097/CPM.000000000000136.

8. Amin E. N. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis / E. N. Amin, D. R. Closser, E. D. Crouser // *Ther. Adv. Respir.*

*Dis.* – 2014. – Vol. 8, No. 4. – P. 111–132. DOI: 10.1177/1753465814537367.

9. Baughman R. P. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial / R. P. Baughman, D. B. Winget, E. E. Lower // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2000. – Vol. 17, No. 1. – P. 60–66. PMID: 10746262.

10. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» : наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.

#### REFERENCES

1. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2): 736-55. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.

2. Gavrysiuk VK, Gumeniuk GL, Merenkova IO, Iachnik AI, Dziublyk YO et al. [Pulmonary sarcoidosis: epidemiology, patient structure, treatment results]. *Ukr terapevt zhurn.* 2014;2: 95-100. Ukrainian.

3. Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3): 379-90. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.03.014.

4. Gavrysiuk VK. Pulmonary sarcoidosis. [Саркоїдоз органів дихання] Київ; 2015.. Ukrainian.

5. Baughman RP, Drent M. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis.* Judson MA. Editor. Humana Press – brand of Springer; 2014.

6. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A Delphi consensus

study. *Respir Med.* 2010;104(5): 717-23. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.009.

7. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med.* 2016;23(2): 67-75. DOI: 10.1097/CPM.000000000000136.

8. Amin EN, Closser DR, Crouser ED. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2014;8(4): 111-32. DOI: 10.1177/1753465814537367.

9. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000.17(1): 60-6. PMID: 10746262.

10. Unified clinical protocol of the first, second (special) and third (high-class) medical aid "Sarcoidosis". Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 634 of September 8, 2014. Ukrainian.

Отримано 10.10.20

УДК 618.2-084:[618.177+618.145-007.415]-089.888.11  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11815

С. В. Хміль, І. І. Кулик

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

## ЕФЕКТИВНІСТЬ СКЛЕРОТЕРАПІЇ ТА ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ЕНДОМЕТРІОЗУ

Ефективність склеротерапії та прегравідарної підготовки у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу

С. В. Хміль, І. І. Кулик

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

**Резюме.** Тривають дебати щодо вибору оптимальної тактики лікування перед екстракорпоральним заплідненням (ЕКЗ) та найкращого протоколу стимуляції суперовуляції у жінок з ендометріозасоційованим безпліддям із метою досягнення вагітності.

**Мета дослідження** – проаналізувати параметри індукції суперовуляції у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу та оцінити результативність запропонованих протоколів екстракорпорального запліднення.

**Матеріали і методи.** У дослідження увійшло 105 жінок віком від 21 до 40 років з ендометріозасоційованим безпліддям, яких поділили на 3 групи: з неоперованими ендометріоїдними кістами, яким проводили склеротерапію та прегравідарну терапію перед протоколом контрольованої оваріальної стимуляції (КОС); з неоперованими ендометріоїдними кістами, яким перед протоколом КОС проводили склеротерапію, без прегравідарної підготовки; у яких в анамнезі було проведено хірургічне лікування ендометріоїдних кіст та призначена прегравідарна терапія перед протоколом КОС. Препарат FT 500 plus для жінок першої групи призначали в дозуванні 1 саше – 1 раз на день з 2-го або 3-го дня циклу протягом 2-х менструальних циклів (цикл, у якому проводилась склеротерапія та наступний цикл). Вітамін D призначали у профілактичних дозах – 2000 ОД.

**Результати.** Про ефективність контрольованої оваріальної стимуляції у жінок з ендометріозасоційованим безпліддям із включенням склеротерапії та вітамінного комплексу з інозитолом та вітаміну D<sub>3</sub> свідчить кількість фолікулів 13,50 (10,00; 15,00), кількість отриманих ооцитів 10,50 (8,50; 12,00), з яких 85,71 % становили зрілі ооцити стадії М II, вихід бластоцист 3,00 (2,00; 4,00). При аналізі кількості ембріонів високого класу встановлено, що найбільшу їх кількість отримували у пацієнток, яким проводили склеротерапію з прегравідарною підготовкою комплексним вітамінним препаратом з інозитолом та вітаміном D<sub>3</sub>.

**Висновки.** У жінок з ендометріозасоційованим безпліддям, яким проводили склеротерапію та прегравідар-

Efficacy of sclerotherapy and preconception preparation in women with infertility against endometriosis

S. V. Khmil, I. I. Kulyk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: kulyk\_iryana1@ukr.net

**Summary.** The debate over the choice of optimal treatment tactics before IVF and the best protocol for superovulation stimulation in women with endometriosis-associated infertility to achieve pregnancy are continuing.

**The aim of the study** – to analyze the parameters of superovulation induction in women with infertility on the background of endometriosis and to evaluate the effectiveness of the proposed in vitro fertilization protocols.

**Materials and Methods.** The study included 105 women aged 21 to 40 years with endometriosis-associated infertility. Patients with endometriosis-associated infertility were divided into 3 groups: with unoperated endometrioid cysts, who underwent sclerotherapy and preconception preparation before the COS protocol; with unoperated endometrioid cysts, which were sclerotherapy before the COS protocol, without preconception preparation; in whom a history of surgical treatment of endometrioid cysts was performed and preconception preparation was prescribed before the COS protocol. The drug FT 500 plus for women of group 1 was prescribed in a dosage of 1 sachet – once a day from the 2nd or 3rd day of the cycle for 2 menstrual cycles (the cycle in which sclerotherapy was performed and the next cycle). Vitamin D was prescribed in prophylactic doses of 2000 IU.

**Results.** The effectiveness of controlled ovarian stimulation in women with endometriosis-associated infertility with the inclusion of sclerotherapy and vitamin complex with inositol and vitamin D<sub>3</sub> is evidenced by the number of follicles 13.50 (10.00; 15.00), the number of oocytes 10.50 (8.50); 12.00) of which 85.71 % were mature oocytes of stage M II, blastocyst number 3.00 (2.00; 4.00). When analyzing the number of high-class embryos, it was found that the largest number of them was obtained in patients who underwent sclerotherapy with preconception preparation with a complex vitamin preparation with inositol and vitamin D<sub>3</sub>.

**Conclusions.** In women with endometriosis-associated infertility who underwent sclerotherapy and preconception preparation with a vitamin complex with inositol and vitamin

©С. В. Хміль, І. І. Кулик, 2020

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

4(6), 2020

ну підготовку вітамінним комплексом з інозитолом та вітаміном D<sub>3</sub> перед контрольованою оваріальною стимуляцією, параметри індукції ооцитів були вірогідно кращі, що зумовило більшу частоту настання вагітностей.

**Ключові слова:** ендометріоз; безпліддя; склеротерапія; інозитол; вітамін D<sub>3</sub>; ефективність.

## ВСТУП

Безпліддя на тлі генітального ендометріозу характеризується низкою специфічних особливостей, які необхідно врахувати при виборі методів лікування. У кожному конкретному випадку лікування має бути індивідуальним, повністю враховувати усі клінічні фактори, а також вплив захворювання та ефект лікування на якість життя жінки [1, 2]. Лікування пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом передбачає не тільки відновлення репродуктивної функції, але і профілактику поширених форм ендометріозу, які вимагають виконання органозберігаючих, реконструктивно-пластичних операцій, поліпшення якості життя жінок, особливо репродуктивного віку [3].

На сьогодні оптимального методу лікування даної категорії жінок немає. Тактика лікування жінок з ендометріозасоційованим безпліддям залежить від багатьох факторів, зокрема від: віку пацієнтки, локалізації та ступеня поширеності, клінічних проявів, наявності фертильності й необхідності відновлення репродуктивної функції, від супутніх гінекологічних захворювань, характеру і ступеня порушень функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниково-маткової системи, стану інших органів та систем, що забезпечують гомеостаз, індивідуальну чутливість до гормональних препаратів [4, 5].

Для відновлення репродуктивної функції у жінок із генітальним ендометріозом застосовується стимуляція фолікулогенезу, метою якої є отримання великої кількості фолікулів, вилучення з них яйцеклітин, та їх використання у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) – це терапія першої лінії у жінок з ендометріозасоційованим безпліддям [6].

Тривають дебати щодо вибору оптимальної тактики лікування перед ЕКЗ та найкращого протоколу стимуляції суперовуляції у жінок з ендометріозасоційованим безпліддям із метою досягнення вагітності. Науковці пропонують різні схеми лікування: тривале лікування а-ГнРГ перед протоколом КОС та довгий протокол стимуляції; використання диназолу або естропрогестинів протягом 3–6 місяців перед програмою ЕКЗ та довгий чи короткий протокол стимуляції з монотерапією гонадотропінами; використання кломіфену або інгібіторів ароматаз та гонадотропінів у протоколів КОС; ЕКЗ в природному циклі [7]. Проте до цього часу немає єдиної думки щодо вибору оптималь-

*D<sub>3</sub> before controlled ovarian stimulation, oocyte induction parameters were better, leading to a higher incidence of pregnancies.*

**Key words:** endometriosis; infertility; sclerotherapy; inositol; vitamin D<sub>3</sub>; efficacy.

ного протоколу стимуляції під час контрольованої оваріальної стимуляції.

**Метою дослідження** було проаналізувати параметри індукції суперовуляції у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу та оцінити результативність запропонованих протоколів екстракорпорального запліднення.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження увійшло 105 жінок віком від 21 до 40 років з ендометріозасоційованим безпліддям, яким проводили лікування у медичному центрі «Клініка професора С. Хмілья». У групу порівняння увійшло 30 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, діагностованим за допомогою лапароскопії або ехосальпінгографії. У групу проспективного аналізу не включали пацієнок із ендометріозом III–IV ступенів; синдром полікістозних яєчників; фіброміомою тіла матки (субмукозною, симптомною субсерозною чи інтрамуральною, діаметром більше 2 см). Зовнішній генітальний ендометріоз був верифікований під час лапароскопії і підтверджений патогістологічним дослідженням (ендометріодна кіста яєчника чи ендометріодні кісти яєчників).

Пацієнок з ендометріозасоційованим безпліддям було поділено на 3 групи. Першу групу склали 34 жінки репродуктивного віку з неоперованими ендометріодними кістами діаметром до 6,5 см, яким проводили склеро-терапію та прегравідарну терапію перед протоколом КОС; другу групу – 36 жінок репродуктивного віку з неоперованими ендометріодними кістами розміром до 6,5 см, яким перед протоколом КОС проводили склеротерапію, без прегравідарної підготовки; третю групу – 35 жінок, яким в анамнезі було проведено хірургічне лікування ендометріодних кіст та призначено прегравідарну терапію перед протоколом КОС. Наявність кіст підтверджували дані УЗД та бімануальне обстеження.

Препарат FT 500 plus для жінок першої групи призначали в дозуванні 1 саше – 1 раз на день з 2-го або 3-го дня циклу протягом 2-х менструальних циклів (цикл, у якому проводилась склеротерапія та наступний цикл). Жінкам третьої групи даний препарат рекомендували приймати у такому ж дозуванні, та після проведених гормональних обстежень у відповідний день циклу протягом 2-х менструальних циклів.

Вітамін D призначали у профілактичних дозах 2000 ОД жінкам, у яких не було діагностовано дефіциту даного вітаміну та в середньотерапевтичних дозах при гіповітамінозі протягом 2-х менструальних циклів.

Процедуру склеротерапії проводили в умовах стерильної операційної з/без загального знеболювання на 6–8 день менструального циклу шляхом трансвагінальної пункції кісти та аспірації її вмісту під контролем трансвагінального УЗД, введення в капсулу кісти (не порушуючи її цілості) склерозуючого розчину. В якості склерозанту використовувався 95 % розчин етанолу, що інстальювали в об'ємі 50–100 % від розміру кісти під контролем УЗД з подальшою його аспірацією.

У всіх пацієнток використовували «довгий» протокол стимуляції з а-ГнРГ. Препарат «Декапептил-Депо» в дозі 3,75 мг – триптореліну («Decareptyl», Ferring, Німеччина) вводили внутрішньом'язово на 19–21 день попереднього менструального циклу. Після досягнення супресії гіпофіза (підтверджену даними ультразвукового) пацієнткам проводили стимуляцію суперовуляції. В якості індуктора стимуляції росту фолікулів використовували препарат пролонгованої дії коліфолітропін альфа «Елонва» та рекомбінантний ФСГ «Пурегон». Елонву вводили в перший день стимуляції, «Пурегон» на 8-й день стимуляції. Дозу р-ФСГ підбирали індивідуально з урахуванням гормональних показників, віку пацієнток та відповіді яєчників на стимуляцію. В якості тригера овуляції використовували хоріонічний гонадотропін («Хоріомон» або «Прегніл»), даний препарат призначали пацієнтам у випадку двох і більше фолікулів діаметром 18–19 мм. В день введення а-ГнРГ та протягом усієї стимуляції проводили ультразвуковий контроль із застосуванням трансвагінального датчика з подальшим зазначенням діаметра фолікулів та товщини ендометрія.

Забір ооцитів проводили через 36 год після введення тригера овуляції, запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів із подальшою імовірною вітрифікацією або трансфером у порожнину матки на 5–6 день (стадія бластоцисти) здійснювали в умовах ембріологічної лабораторії.

Оцінку аспірованих ооцитів проводили після денудації, перед процедурою ICSI. Оцінювали генетичну зрілість яйцеклітин (GV, MI, MII). Опис морфометричних параметрів ооцитів проводили за допомогою наступних параметрів: оцінки прозорої оболонки (zona pellucida), її зовнішній вигляд, структура та товщина, зміни у величині та формі самого ооцита, якість цитоплазми (наявність цитоплазматичних включень, вакуолізація, цитоплазматична зернистість), характеристика перивітелінового простору, стан полярного тіла.

Результати запліднення оцінювали через 16–19 год після процедури ICSI – співвідношенням

зигот із двома пронуклеусами до загальної кількості ймовірних зигот. Якість дроблення ембріонів описували наявністю фрагментації цитоплазми та кількості й симетрією бластомерів. Вихід бластоцист оцінювали на 5–6 день. Якісну характеристику ембріонів на стадії бластоцисти проводили за системою Gardner. Після перенесення ембріонів у порожнину матки, пацієнтки отримували підтримувальну терапію до отримання результату на  $\beta$ -ХГЛ. При позитивному результаті тесту на вагітність підтримку продовжували до 10–12 тижнів.

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 включались в обстеження, правильності розподілу величин у них, а також рівностях дисперсій. При неправильному розподілі величин їх представляли у вигляді Me (Q25; Q75) (медіани та Q25 і Q75 квантилів).

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

З метою збереження оваріального резерву яєчників та видалення ендометріом перед протоколом ДРТ запропоновано відносно новий метод лікування – аспірацію кісти з подальшою склеротерапією [8, 9]. З метою корекції оксидативного стресу, який розвивається при ендометріозі, та веде до дефекту гамет та/чи порушення ембріогенезу [10–12], запропоновано використання інозитулу, який проявляє антиоксидантні властивості. Це відбувається шляхом хелатування феруму за допомогою реакції Фентона. Точний механізм дії інозитулу як антиоксиданта не ясний; однак це може бути внаслідок фосфорилювання до інозитол фосфатів [13]. Запропоновано, щоб вітамін D брав участь у патогенезі ендометріозу, оскільки він виявляє імуномодифікуючі, протизапальні та антипроліферативні ознаки, хоча ця асоціація залишається підтвердженою [14].

У пацієнток групи порівняння з ендометріоз-асоційованим безпліддям тривалість стимуляції становила 10,5 (10,0; 10,8) днів, тоді як у жінок першої групи тривалість стимуляції була 11,00 (10,00; 11,00) днів, при цьому мінімальна тривалість стимуляції була 10 днів, а максимальна – 12, у пацієнток другої групи тривалість стимуляції становила 11,00 (11,00; 11,00), при цьому мінімальна тривалість стимуляції була 10, а максимальна – 13, у жінок третьої групи тривалість стимуляції становила 12,00 (11,00; 12,00) днів, при цьому мінімальна тривалість стимуляції була 11, а максимальна – 13 днів. При цьому тривалість стимуляції різних дослідних груп вірогідно різнилася при проведенні аналізу рангових варіацій Крускала – Уолісса ( $H=28,73$ ;  $p<0,001$ ), зокрема між першою і другою

групами (N=6,71, p<0,01); між першою і третьою групами – N=27,16; p<0,001 та між другою і третьою групами – N=10,33; p<0,001.

Сумарна доза рекомбінантного ФСГ у пацієнок першої групи становила 900 (750; 1000), при цьому мінімальна доза складала 675 МО, а максимальна – 1250 МО, у пацієнок другої групи становила 1000 (900; 1100), при цьому мінімальна доза складала 750 МО, а максимальна – 1350 МО, у пацієнок третьої групи становила 1125 (1000; 1650), при цьому мінімальна доза складала 900 МО, а максимальна – 1650 МО. При цьому сумарна доза рекомбінантного ФСГ різних дослідних груп вірогідно різнилася при проведенні аналізу рангових варіацій Крускала – Уолісса (N=30,82; p<0,0001) з найнижчим значенням у першій групі.

У результаті контрольованої оваріальної стимуляції за довгим протоколом встановлено, що середнє число фолікулів пацієнок різних дослідних груп було статистично значимо нижче стосовно даних групи порівняння. Найнижча кількість фолікулів зафіксована у жінок, у яких в анамнезі було проведено хірургічне лікування ендометріодних кіст та призначено прегравідарну терапію перед протоколом КОС, при цьому вона була вірогідно менша результатів першої (на 68,75 %) і другої (на 60,63 %) груп. При аспірації отримували достовірно меншу кількість ооцитів у всіх дослідних групах стосовно групи порівняння, зокрема, у першій групі на 19,05 %, відповідно у другій – на 31,58

%, у третій – на 127,27 %. При цьому найменшу кількість отриманих ооцитів зафіксовано в третій групі, яка була вдвічі меншою стосовно результатів у жінок після склеротерапії. Варто відмітити, що серед загальної кількості отриманих ооцитів 70,00 % склали ооцити, отримані без промивки, і 30,00 % – отримані після промивки. Кількість зрілих ооцитів у стадії М II була вірогідно нижча у другій (на 33,33 %) і третій (на 122,22 %) групах відносно групи порівняння, при цьому виявлена вірогідна різниця також між даними першої і другої дослідних груп (p=0,039). Варто відмітити, що відносна кількість зрілих ооцитів відносно загального числа ооцитів у першій групі становила 85,71 %, відповідно в другій – 78,95 % і у третій – 81,82 %. По 1 незрілому ооциту стадії М I виявлено в 14 жінок і по 2 – у 2 пацієнок першої групи, відповідно по 1 у 17 жінок і по 2 – в 1 пацієнтки другої групи і по 1 у 12 жінок третьої групи. Кількість дегенеративних форм ооцитів (GV стадія) у першій групі становила 1 (1; 1), в другій групі – 1 (1; 2), і у третій – 1 (1; 1).

Кількість запліднених яйцеклітин була найвищою у групі порівняння, хоча вірогідно не відрізнялася від результатів першої групи, тоді як найнижчі значення зафіксовані у пацієнок третьої групи. У жінок із безпліддям на тлі ендометріозу вихід бластоцист був вірогідно меншим у дослідних групах стосовно даних групи порівняння, при цьому в жінок із цистектомією в анамнезі та прегравідарною підготовкою зафіксовано найнижче число бластоцист (табл. 1).

**Таблиця 1.** Параметри індукції супероуляції у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу

Показник	Група порівняння (n=30)	Перша група (n=34)	Друга група (n=36)	Третя група (n=35)
Кількість фолікулів	15,0 (16,5; 18,0)	13,50* (10,0; 15,00)	12,85 * (10,00; 15,00)	8,00* (6,00; 10,50) p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05
Кількість отриманих ооцитів	12,5 (11,0; 15,0)	10,50* (8,50; 12,00)	9,50* (6,75; 11,50)	5,50* (4,50; 8,00) p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05
Кількість зрілих ооцитів	10,0 (10,5; 13,0)	9,00 (7,00; 10,00)	7,50* (5,00; 9,00) p <sub>1-2</sub> <0,05	4,50* (3,50; 6,50) p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05
Кількість усіх запліднених клітин	9,0 (7,3; 10,0)	7,00 (5,00; 9,00)	5,80* (4,50; 8,25)	3,35* 3,35 (2,45; 5,15) p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05
Вихід бластоцист	4,0 (3,0; 5,0)	3,00* (2,00; 4,00)	2,00* (2,00; 3,00) p <sub>1-2</sub> <0,05	1,00* (1,00; 2,00) p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05

Примітки: 1) \* – статистично вірогідні результати стосовно контролю;  
2) p<sub>1-2</sub> – статистично вірогідні результати між першою і другою дослідними групами;  
3) p<sub>2-3</sub> – статистично вірогідні результати між другою і третьою дослідними групами;  
4) p<sub>1-3</sub> – статистично вірогідні результати між першою і третьою дослідними групами.

При зіставленні виходу бластоцист у першій і другій групах встановлено вірогідно більшу їх кількість у жінок із склеротерапією та прегравідарною підготовкою комплексним вітамінним препаратом з інозитолом та вітаміном D<sub>3</sub>, p=0,012.

Дані ретроспективних наукових досліджень вказують на те, що пацієнтки, у яких проводилася склеротерапія перед протоколом КОС, мали більшу кількість фолікулів та яйцеклітин, ніж пацієнтки, яким проводилася лапароскопічна кістектомія, проте різниці у показниках настання вагітності немає [15].

При зіставленні отриманих параметрів індукції суперовуляції у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу третьої групи (цистектомія у пацієнток в анамнезі, яким прегравідарну підготовку здійснювали комплексним вітамінним препаратом з інозитолом та вітаміном D<sub>3</sub>) з результатами у жінок із оперованими кістами в анамнезі з/без рецидивів встановлено відсутність вірогідних змін (рис. 1).

При аналізі кількості ембріонів високого класу встановлено, що найбільшу їх кількість отримували у пацієнток першої групи (склеротерапія з прегравідарною підготовкою комплексним вітамінним препаратом з інозитолом та вітаміном D<sub>3</sub>), зокрема

3 ембріони отримували у 7 жінок, 2 – в 9 жінок і 1 – у 16 жінок. У пацієнток другої групи 3 ембріони отримували у 2 жінок, 2 – в 10 жінок і 1 – у 16 жінок, у пацієнток третьої групи, відповідно у 2; 5, і 14 жінок. Варто зазначити, що жодного ембріона високого класу не виявлено у 2 пацієнток першої групи, 7 – другої і 14 – третьої груп (рис. 2). Отже, проведення склеротерапії із прегравідарною підготовкою комплексним вітамінним препаратом з інозитолом та вітаміном D<sub>3</sub> не тільки впливає на кількість ембріонів, але й на якісні їх характеристики.

Якість яйцеклітин залежить від балансу оксидантів та антиоксидантів в організмі людини. У жінок із ендометріозом часто спостерігають порушення антиоксидантного статусу, та, як наслідок, погану якість ооцитів, погану відповідь на стимуляцію в протоколах контрольованої оваріальної стимуляції, порушення імплантації [16]. Науковці відзначають, що жінки, які хворіють на ендометріоз, мають порушення вуглеводного та ліпідного обміну, зокрема порушується експресія білка GLUT4 (глюкозо-4-транспортери), що сприяє накопиченню глюкози в гетеротопіях [17]; та спостерігають «несприятливий» ліпідний профіль (збільшення ліпідів низької щільності та зниження ліпопротеїнів високої щільності), внаслідок чого

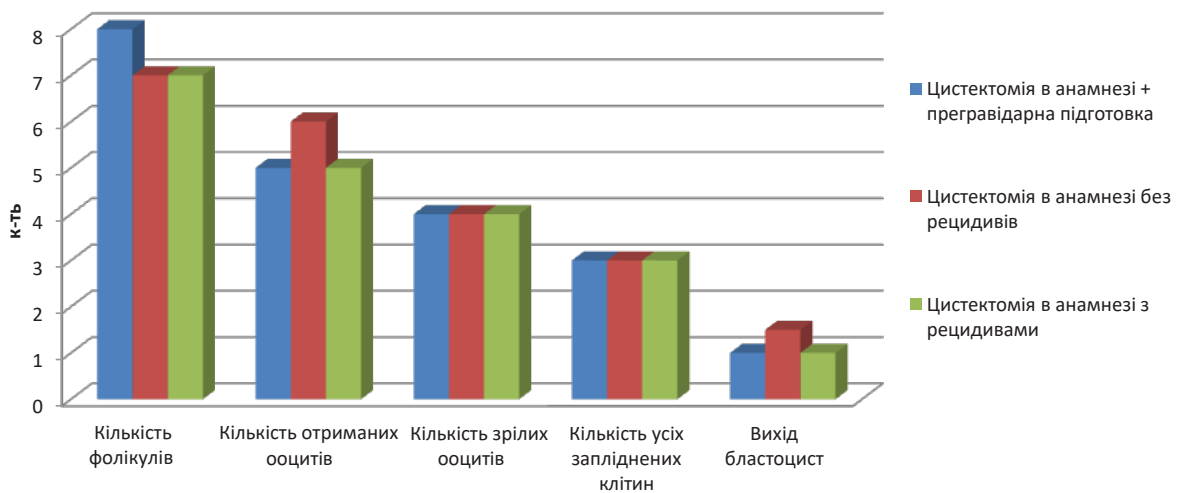


Рис. 1. Зіставлення параметрів індукції суперовуляції у жінок різних дослідних груп із безпліддям на тлі ендометріозу.

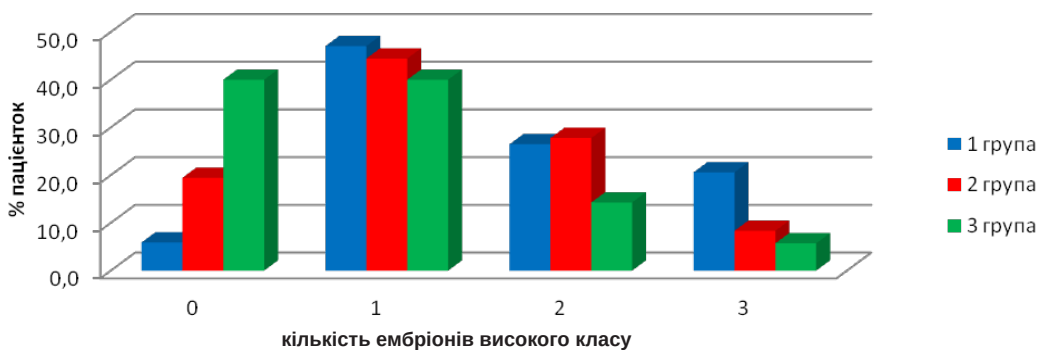


Рис. 2. Зіставлення кількості ембріонів високого класу в жінок різних дослідних груп із безпліддям на тлі ендометріозу.

через систему пероксидного окиснення ліпідів потенціюється окиснювальний стрес [18, 19]. Достатня концентрація інозиту в фолікулярній рідині знижує рівень вільних радикалів та ушкодження мембранних білків та збільшує кількість ооцитів доброї якості. Його дефіцит призводить до атрезії фолікула [20].

Встановлено, що лише 1 пацієнтці першої групи було здійснено перенесення 1 ембріона, тоді як решта 33 жінкам переносили 2 ембріони. У другій групі 6 пацієнткам здійснено перенесення 1 ембріона, тоді як решта 30 жінкам переносили 2 ембріони. В третій групі 18 пацієнткам здійснено перенесення 1 ембріона, тоді як 15 жінкам переносили 2 ембріони. Варто також зазначити, що відсутність бластоцисти на день перенесення привело до виведення з протоколу 2 пацієнток третьої групи.

Про результативність КОС свідчило кількість ембріонів для криоконсервації. Так, встановлено, що найбільшу кількість ембріонів для криоконсервації отримували у пацієнток першої групи (склеротерапія з прегравідарною підготовкою комплексним вітамінним препаратом з інозитом та вітаміном D<sub>3</sub>), зокрема 2 ембріони у 7 жінок і 1 – в 16 жінок; у пацієнток другої групи 2 ембріони отримували в 4 жінок і 1 – у 12 жінок, в пацієнток третьої групи, відповідно у 1 і 4 жінок. Варто зазначити, що жодного ембріона для криоконсервації не було в 11 пацієнток першої групи, 20 – другої і 30 – третьої груп (рис. 3). Отже, проведення склеротерапії з прегравідарною підготовкою комплексним вітамінним препаратом з інозитом та вітаміном D<sub>3</sub> дає більшу кількість

ембріонів для криоконсервації для майбутніх перенесень.

Про результативність запропонованих протоколів ЕКЗ свідчить кількість вагітностей, що настали. Встановлено, що частота настання вагітностей у жінок першої групи складає 12 вагітностей (з них 1 біохімічно, 11 клінічно підтверджені), другої групи – 11 вагітностей (з них 2 біохімічно, 9 клінічно підтверджені) та третьої групи – 7 вагітностей (з них 1 біохімічно, 6 клінічно підтверджені) (табл. 2).

При вивченні літератури встановлено, що вагітність після ЕКЗ у жінок із генітальним ендометріозом настає значно рідше, ніж у жінок з іншими факторами жіночого безпліддя, що, у свою чергу, пов'язано зі зниженим відсотком запліднених клітин, імплантацією, малою кількістю отриманих ооцитів. Ймовірність настання вагітності залежить від ступеня поширення процесу, зокрема у жінок із тяжкою формою ендометріозу вагітність настає рідше, ніж у жінок із легкою формою даного захворювання [21]. Дослідження науковців підтверджують низький коефіцієнт частоти настання вагітності у жінок з ендометріозом – 0,02–0,10 – порівняно зі здоровими жінками – 0,15–0,20. У жінок з III–IV ступенями поширення ендометріозу даний показник ще нижчий: вірогідність настання вагітності щомісяця – 2–10 %, разом з тим, як у здорових пар – 15–25 %. Це, насамперед, пов'язано з низькою здатністю до запліднення яйцеклітин, високим ризиком позаматкової вагітності, частим утворенням заоболонкових гематом під час вагітності, високою частотою спонтанних викиднів [22, 23].

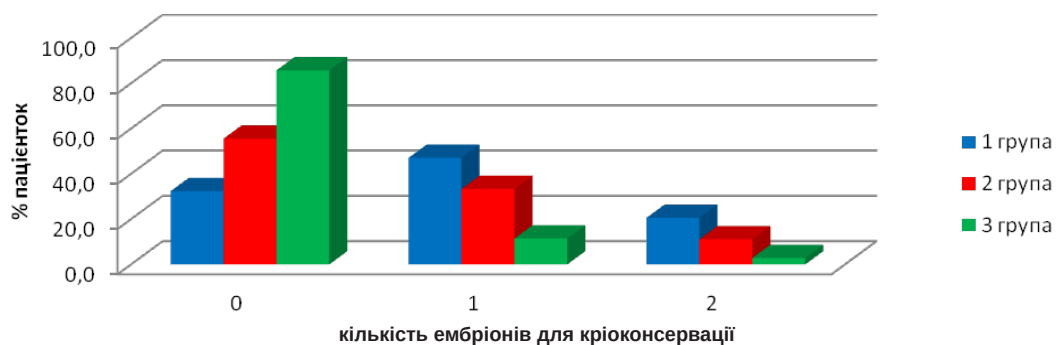


Рис. 3. Зіставлення кількості ембріонів для криоконсервації у жінок різних дослідних груп із безпліддям на тлі ендометріозу.

Таблиця 2. Клінічні результати в дослідних групах пацієнток

Показник	Перша група (n=34)	Друга група (n=36)	Третя група (n=35)
Частота настання вагітності, кількість	12 (35,29 %)	11 (30,56 %)	7 (20,00 %)
з них:			
Частота настання біохімічних вагітностей, %	8,33	18,18	14,29
Частота клінічних вагітностей, %	91,67	81,82	85,71

## ВИСНОВКИ

У жінок з ендометріозасоційованим безпліддям, яким проводили склеротерапію та прегра-відарну підготовку вітамінним комплексом з іно-

зитолом та вітаміном D<sub>3</sub> перед контрольованою оваріальною стимуляцією, параметри індукції ооцитів були вірогідно кращі, що зумовило більшу частоту настання вагітностей.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Giudice L. C. Clinical practice: Endometriosis / L. C. Giudice // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 2389–2398.
2. Bulun S. E. Endometriosis / S. E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (3). – P. 268–279.
3. Кучерина Н. С. Оптимізація лапароскопічного лікування хворих з апоплексією яєчника : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Н. С. Кучерина. – Харків, 2009. – 21 с.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Endometriosis and Infertility // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 14. – P. S156–160.
5. Taylor R. N. Endometriosis. In: Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology and clinical management (6th edn) / R. N. Taylor, D. I. Lebovic. – eds. J. F. Strauss, R. Barbicri. – New York: Elsevier, 2009. – P. 577–595.
6. Endometriosis and infertility Surgery and ART: an integrated approach for successful management / M. E. Coccia, F. Rizzello, F. Cammilli [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 138 (1). – P. 54–59.
7. Endometriosis and assisted reproductive technology: A review article / A. Ajayi, V. Ajayi, I. Oyetunji // *Medical & Clinical Reviews.* – 2017. – Vol. 3, No.1. – P. 4.
8. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G. A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29. – P. 400–412.
9. Preliminary results: ethanol sclerotherapy after ultrasound guided fine needle aspiration without anesthesia in the management of simple ovarian cysts / V. M. Castellarnau, S. J. Ponce, C. R. Carreras [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 475–482.
10. Oxidative stress and its role in female infertility and assisted reproduction: clinical implications / S. Gupta, N. Malhotra, D. Sharma [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 2, No. 4. – P. 147–164.
11. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate / H. Tamura, A. Takasaki, I. Miwa [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2007. – Vol. 44, No. 3. – P. 280–287.
12. Impact of oxidative stress on gametes and embryos in an ART laboratory / A. Agarwal, S. Gupta, H. Abdel-Razek [et al.] // *Clin. Embryol.* – 2006. – Vol. 9, No. 3. – P. 5–22.
13. Inositol & its Phosphates: Basic Science to Practical Applications / A.K.M. Shamsuddin, Guang-Yu Yang // Bentham Science Publishers, 2015. – Access mode : <https://doi.org/10.2174/97816810800791150101>.
14. 25-hydroxyvitamin D serum levels and endometriosis: Results of a case-control study / L. Buggio, E. Somigliana, M. N. Pizzi [et al.] // *Reprod Sci.* – 2018.
15. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis / M. Hamdan, G. Dunselman, T. C. Li, Y. Cheong // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21. – P. 809–825.
16. Effect of apoptosis and reactive oxygen species production in human granulosa cells on oocyte fertilization and blastocyst development / N. Jancar, A. N. Kopitar, A. Ihan [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2007. – Vol. 24 (2–3). – P. 91–97.
17. Glucose transporter expression in eutopic endometrial tissue and ectopic endometriotic lesions / B. McKinnon, D. Bertschi, C. Wotzkow [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 52 (2). – P. 169–179.
18. Unfavorable lipid profile in women with endometriosis / A. S. Melo, J. C. Rosa-e-Silva, A. C. Rosa-e-Silva [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93 (7). – P. 2433–2436.
19. Low-density lipoproteins oxidation and endometriosis / G. Polak, B. Barczyński, W. Kwaśniewski [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 624540.
20. Inositol and in vitro fertilization with embryo transfer / G. Simi, A. R. Genazzani, M. E. R. Obino [et al.] // *International Journal of Endocrinology.* – Vol. 2017. – 5 p.
21. GnRH agonist administration prior to embryo transfer in freeze-all cycles of patients with endometriosis or aberrant endometrial integrin expression / E. S. Surrey, M. Katz-Jaffe, L. V. Kondapalli, [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2017. – Vol. 35. – P. 145–151.
22. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and Infertility: A committee opinion // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, No. 1034. – P. 299–315.
23. Halis G. Endometriosis and inflammation in infertility / G. Halis, A. Arici, N. Y. Ann // *Acad Sci.* – 2004. – Vol. 1034. – P. 300–315.

## REFERENCES

1. Giudice LC. Clinical Practice: Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;362: 2389-98.
2. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360(3): 268-79.
3. Kucheryna NS. Optimization of laparoscopic treatment of patients with ovarian apoplexy. Candidate's Extended abstract. Kharkiv; 2009. Ukrainian.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Endometriosis and Infertility. *Fertil Steril.* 2006;14:S156–60.
5. Taylor RN, Lebovic DI. Endometriosis. In: Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology and clinical management (6th edn). Strauss JF, Barbicri R. Eds. New York: Elsevier, 2009.
6. Coccia ME, Rizzello F, Cammilli F, Bracco GL, Scarselli G. Endometriosis and infertility Surgery and ART:

- an integrated approach for successful management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(1): 54-9. Epub 2008 Feb 20.
7. Abayomi Ajayi, Victor Ajayi, Ifeoluwa Oyetunji, Oluwafunmilola Biobaku, Happiness Aikhuele, Adedamilola Atiba and Bangboye MAfolabi. Endometriosis and assisted reproductive technology: A review article. *Medical & Clinical Reviews* 2017;3(1): 4.
  8. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, d'Hooghe T, de Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29: 400-12.
  9. Castellarnau Visus M, Ponce Sebastia J, Carreras Collado R, Cayuela Font E, Garcia Tejedor A. Preliminary results: ethanol sclerotherapy after Itrasoundguided fine needle aspiration without anesthesia in the management of simple ovarian cysts. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22: 475-82.
  10. Gupta S, Malhotra N, Sharma D. Oxidative stress and its role in female infertility and assisted reproduction: clinical implications. *Int J Fertil Steril.* 2009;2(4): 47-164.
  11. Tamura H, Takasaki A, Miwa I. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J Pineal Res.* 2007;44(3): 280-7.
  12. Agarwal A, Gupta S, Abdel-Razek H. Impact of oxidative stress on gametes and embryos in an ART laboratory. *Clin Embryol.* 2006;9(3): 5-22.
  13. Shamsuddin AKM, Guang-Yu Yang. "Inositol & its Phosphates: Basic Science to Practical Applications", Bentham Science Publishers; 2015. Avail;able from: <https://doi.org/10.2174/97816810800791150101>.
  14. Buggio L, Somigliana E, Pizzi MN, Dridi D, Roncella E and Vercellini P: 25-hydroxyvitamin D serum levels and endometriosis: Results of a case-control study. *Reprod Sci;* 2018.
  15. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015;21: 809-25.
  16. Jancar N, Kopitar AN, Ihan A. Effect of apoptosis and reactive oxygen species production in human granulosa cells on oocyte fertilization and blastocyst development. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(2-3): 91-7.
  17. McKinnon B, Bertschi D, Wotzkow C. Glucose transporter expression in eutopic endometrial tissue and ectopic endometriotic lesions. *J Mol Endocrinol.* 2014;52(2): 169-79.
  18. Melo AS, Rosa-e-Silva JC, Rosa-e-Silva AC. Unfavorable lipid profile in women with. *Fertility and Sterility.* 2010;93(7): 2433-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.043.
  19. Polak G, Barczyński B, Kwaśniewskn W. Low -density lipoproteins oxidation and endometriosis. *Mediators Inflamm.* 2013;624540. DOI: 10.1155/2013/624540.
  20. Simi G, Genazzani AR, Obino MER. Inositol and in vitro fertilization with embryo transfer. *International Journal of Endocrinology.* 2017;(5): 1-5. DOI: 10.1155/2017/5469409.
  21. SurreyES, Katz-JaffeM, KondapalliLV, GustofsonRL, Schoolcraft WB. GnRH agonist administration prior to embryo transfer in freeze-all cycles of patients with endometriosis or aberrant endometrial integrin expression. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(2): 145-51. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.05.004.
  22. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2012;98(3): 591-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.031.
  23. Halis G, Arici A, Ann NY. Endometriosis and inflammation in infertility. *Acad Sci. Annals of the New York Academy of Sciences.* 2004;19(8): 2385. DOI: 10.3390/ijms19082385.

Отримано 10.10.20

УДК 616-03: 616-01  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11819

Н. А. Чередніченко, Л. Н. Приступа

Сумський державний університет МОН України

## МЕДИЧНЕ ТА ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОПОЗИЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА LTC4S

Медичне та економічне обґрунтування пропозиції  
щодо лікування бронхіальної астми залежно від  
поліморфізму гена LTC4S

Н. А. Чередніченко, Л. Н. Приступа

Сумський державний університет МОН України

**Резюме.** Складність досягнення та підтримки контролю над бронхіальною астмою (БА), висока поширеність даного захворювання і значні, пов'язані з ним, витрати актуалізують необхідність удосконалення лікування з урахуванням генетичних особливостей хворих. Численні дослідження різних авторів вказують на нуклеотидний поліморфізм гена LTC4S як сильного фактора ризику розвитку бронхіальної астми та непереносимості аспірину, що зумовлює тяжкість перебігу хвороби та впливає на відповідь лікування антагоністами лейкотрієнових рецепторів.

**Мета дослідження** – обґрунтувати пропозиції як з медичної, так і з економічної точки зору щодо змін базисної схеми лікування бронхіальної астми з урахуванням поліморфізму гена LTC4S.

**Матеріали і методи.** У дослідженні було задіяно 181 пацієнт із БА, яких за результатами генетичного дослідження поділено на три групи залежно від типу поліморфізму -генотипи AA, AC та CC. Визначення алельного поліморфізму гена LTC4-S -444C (rs 730012) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів за Gan-nan Wang et al. із модифікаціями.

**Результати.** Генетичне дослідження для групи із 181 хворого на БА показало наступні результати за поліморфізмом гена LTC4-S -444C: генотип AA – 77 осіб, AC – 73 особи та CC – 31 особа. На основі аналізу практики застосування базисної схеми лікування БА запропоновано підхід, в основі якого є застосування різних схем лікування хворих залежно від поліморфізму гена LTC4-S -444C. Наведено як медичне, так і економічне обґрунтування (з відповідними розрахунками вартості лікування в розрахунку на 1-го хворого) пропозиції.

**Висновки.** Проведені розрахунки показали, що за умов базисної схеми лікування витрати в середньому на одного хворого 6481 грн, а за умов запропонованої – 5220 грн. Також пропозиція щодо зміни схеми лікування підвищує точність постановки діагнозу, пришвидшує покращення стану хворого, тобто веде до поліпшення якості життя.

Medical and economic justification of the treatment of  
bronchial asthma depending on the polymorphism of  
the LTC4S gene

N. A. Cherednichenko, L. N. Prystupa

Sumy State University

e-mail: Natalya.cheredn@gmail.com

**Summary.** The difficulty of achieving and maintaining control over bronchial asthma (BA), the high prevalence of this disease and the significant costs associated with it make it necessary to improve treatment taking into account the genetic characteristics of patients. Numerous studies by various authors indicate the nucleotide polymorphism of the LTC4S gene as a strong risk factor for asthma and aspirin intolerance, which determines the severity of the disease and affects the response to treatment with leukotriene receptor antagonists.

**The aim of the study** – to substantiate the proposal from both a medical and economic point of view on changes in the basic scheme of treatment of bronchial asthma taking into account the polymorphism of the LTC4S gene.

**Materials and Methods.** The study involved 181 patients with asthma, which according to the results of genetic research were divided into three groups depending on the type of polymorphism – genotypes AA, AS and SS. Determination of allelic polymorphism of the LTC4-S -444C gene (rs 730012) was performed by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length analysis by Gan-nan Wang et al. with modifications.

**Results.** Genetic study for a group of 181 patients with asthma showed the following results on the polymorphism of the gene LTC4-S -444C: genotype AA – 77 people, AC – 73 people and CC – 31 people. Based on the analysis of the practice of using the basic scheme of treatment of asthma, an approach is proposed, which is based on the use of different treatment regimens for patients depending on the polymorphism of the LTC4-S-444C gene. Both medical and economic substantiation (with the corresponding calculations of cost of treatment per 1 patient) of the offer are resulted.

**Conclusions.** The calculations showed that under the conditions of the basic scheme of treatment the average cost per patient is 229 USD, and under the conditions of the proposed one – 184 USD. Also, the proposal to change the treatment regimen increases the accuracy of diagnosis, accelerates the improvement of the patient's condition, ie leads to improved quality of life.

©Н. А. Чередніченко, Л. Н. Приступа, 2020

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

4(6), 2020

**Ключові слова:** лікування; бронхіальна астма; вартість лікування; ефективність лікування.

### ВСТУП

Дані різних досліджень показують, що майже половина пацієнтів із БА не може досягти або довгостроково підтримувати контроль над хворобою. Значні витрати на лікування та висока поширеність БА спонукають до пошуку нових ефективних методів лікування.

В 2013 р. була розроблена «Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма» [3]. У 2016 р. відбувся її перегляд, що рекомендований Президією Національної академії медичних наук України [1] як методичні рекомендації для планування, розробки, організації засобів для покращення медичної допомоги хворим на БА. Протягом 2018–2019 рр. дуже активно презентувалися нові матеріали останніх досліджень, їх висновки та узагальнення, що і спонукало нас до зміни поглядів на ведення хворих з БА. Існуючий нині, назвемо його базисний, підхід викладений в основному звіті GINA перегляду 2019 р. [6], матеріалах до нього, а також у багатьох наукових статтях. Зважаючи на актуальність проблеми, колективи багатьох установ в Україні розробили Адаповану клінічну настанову, засновану на доказах «Бронхіальна астма» [2].

Разом з тим, численні дослідження різних авторів вказують на нуклеотидний поліморфізм гена LTC4S як сильного фактора ризику розвитку бронхіальної астми та непереносимості аспірину, що зумовлює тяжкість перебігу хвороби та впливає на відповідь лікування антагоністами лейкотрієнових рецепторів.

Отже, ідея урахування генетичного чинника за для підвищення ефективності лікування хворих на БА була покладена в основу нашого дослідження.

**Метою дослідження** було обґрунтувати пропозиції як з медичної, так і з економічної точки зору щодо змін базисної схеми лікування бронхіальної астми з урахуванням поліморфізму гена LTC4S.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні задіяно 181 пацієнт із БА, яких за результатами генетичного дослідження поділено на три групи залежно від типу поліморфізму – генотипи AA, AC та CC. Визначення алельного поліморфізму гена LTC4-S-444C (rs 730012) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції із подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів за Ganpan Wang et al. із модифікаціями [5].

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Базисне лікування хворих на бронхіальну астму регламентується вищезазначеними норматив-

**Key words:** treatment; bronchial asthma; cost of treatment; effectiveness of treatment.

ними документами [1, 3, 6] та полягає у застосуванні наступної схеми діагностики (рис. 1) та лікарських препаратів зі списку згідно з таблицею 1.

Після формулювання підозр щодо захворювання на астму застосовується така схема лікування, що має кінцеву мету – полегшення стану хворого (в т. ч. зменшення частоти випадків задухи тощо). А саме: після призначення підтримувальної терапії, якщо пацієнт відповідає на неї, то за 3 місяці здійснюється оцінка функції зовнішнього дихання (ФЗД) та симптомів, а далі – продовження підтримувальної терапії. Якщо ж пацієнт не відповідає на лікування, то потрібно поставити питання про виключення іншого діагнозу.

Дана схема передбачає лікування лікарськими препаратами за списком (табл. 1) спочатку в низьких дозах. І застосування такого підходу не має достовірно очікуваного результату, тобто з певною ймовірністю це може бути або ефективним, або неефективним.

Критерії «низьких», «середніх» і «високих» доз засновані на опублікованій інформації і доступних дослідженнях, включаючи пряме порівняння у випадках, коли це доречно.

Більшість клінічних переваг ІКС спостерігається при низьких дозах, а явні докази залежності відповіді на лікування від дози в діапазоні доз, проаналізованих з регуляторними цілями, наводяться рідко. «Високі» дози визначені довільно, але для більшості ІКС вони відповідають таким дозам, тривалі застосування яких супроводжується підвищенням ризиком виникнення системних побічних ефектів. Серед таких виділяють: на ІГКС – орофарингеальний кандидоз, дисфонію; на антилейкотрієнові препарати – погіршення сну, зростання стану тривоги; на системні ГКС – синці, що легко виникають, адреналову супресію та зменшення мінеральної щільності кісток; на  $\beta_2$ -агоністи – серцево-судинну стимуляцію, тремор скелетних м'язів. Ризик побічних системних наслідків залежить від дози, ефективності ІКС, доставкового пристрою, системної біодоступності, шляхів первинного метаболізму в печінці, періоду напіврозпаду фракції системної абсорбції.

За результатами розрахунків вартість одного випадку лікування згідно із списком лікарських препаратів для базисної схеми лікування хворих на бронхіальну астму станом на 01.09.2020 складає 2941 грн (табл. 2).

Для багатьох пацієнтів у загальній практиці контроль симптомів є добрим показником зниженого ризику загострень. Після впровадження в терапію астми інгаляційних кортикостероїдів було відзначено

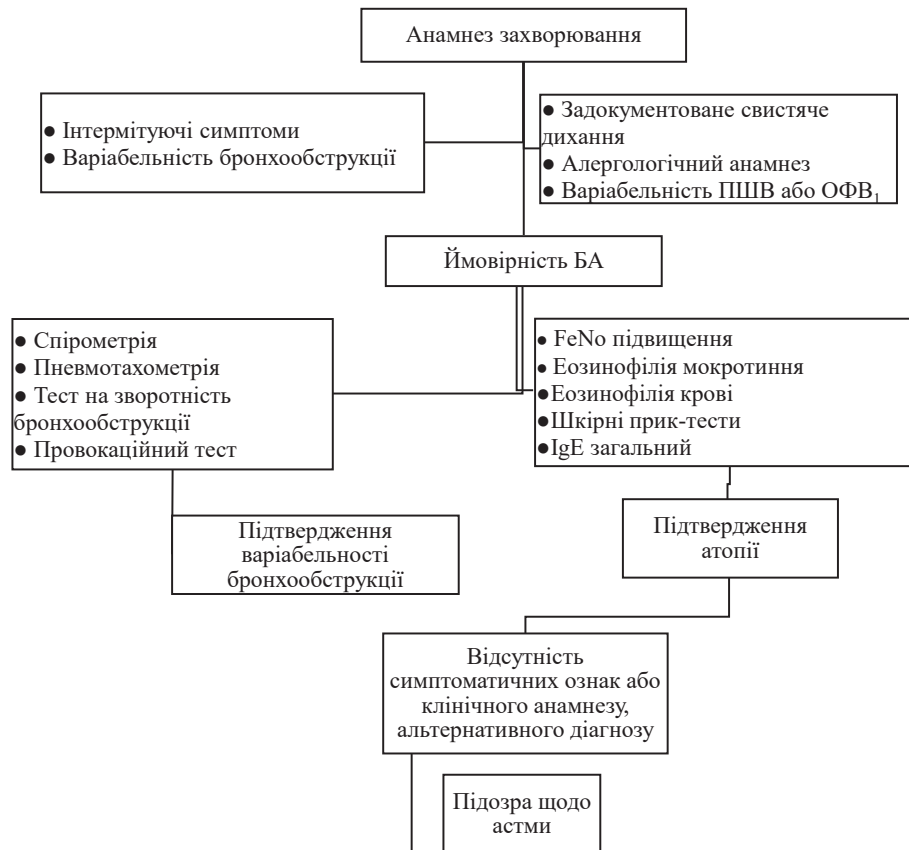


Рис. 1. Існуючий підхід до діагностики та формулювання підозр щодо захворювання на бронхіальну астму.

Примітка. ПШВ – пікова швидкість видиху, ОФВ<sub>1</sub> – об’єм форсованого видиху за 1 с.

**Таблиця 1.** Список лікарських препаратів для лікування хворих на бронхіальну астму

Назва лікарських препаратів (діючих речовин) та дози для лікування БА середнього ступеня тяжкості:

Беклометазону діпропіонат ХФВ дози (мкг) – 100–200 > 200–400 >400

Флютиказону пропіонат (СПІ, ГФА) – 100–250 > 250–500 >500

Мометазону фуруат 110–220 > 220–440 >440

Циклесонід (ГФА) – 80–160 >160–320 >320

Триамсинолону ацетонід – 400–1000 >1000–2000 >2000

Будесонід – 200–400>400–800

ІКС та БАТД (<400 мкг на добу) та які отримували середні дозування (>800 мкг на добу)

Сальбутамол – 100 мкг/доза 10 мл 200 доз

Монтелукаст – 10 мг

**Таблиця 2.** Витрати на лікування одного випадку відповідно до лікування бронхіальної астми низькими дозами ІКС та монтелукастом; сальбутамол – за потребою

Назва препарату	Вартість однієї упаковки (суспензії під тиском), грн	Кількість упаковок протягом терміну лікування в 3 місяці	Сума, грн
<b>ІКС, БАТД</b>			
Будесонід 160+формотерол 4,5 турбухалер, 60 доз	512	3	1536
Монтелукаст-Тева, таблетки, в/плів. обол. по 10 мг № 28 (7x4)	415	3	1245
<b>БАКД (за потребою)</b>			
Сальбутамол аерозоль, 100 мкг/доза 10 мл 200 доз	80	2	160
Усього	x	x	2941

Примітки: 1) у цій та інших таблицях наведена ціни станом на 01 вересня 2020 р.;

2) ціни взяті на сайті <https://tabletki.ua/uk/> аптек великої Всеукраїнської мережі «Аптека низьких цін».

значне поліпшення контролю і показників функції зовнішнього дихання, а також зниження частоти загострень та смертності, зумовленої БА. Разом з тим, при використанні інших методів лікування БА (включаючи застосування ІКС/ТДБА) або різних режимів терапії (підтримувальна терапія плюс терапія для купірування нападів за допомогою комбінації ІКС/формотерол), а також у пацієнтів із тяжкою БА може спостерігатися невідповідність між контролем симптомів та загостреннями. Крім того, у деяких пацієнтів продовжували виникати загострення, незважаючи на хороший контроль симптомів, а у деяких пацієнтів із стійкими симптомами при продовженні підвищення дози ІКС може виникнути інша проблема — розвиток побічних явищ такої терапії. Таким чином, при лікуванні, заснованому на контролі, при виборі терапії БА та аналізі отриманої відповіді необхідно брати до уваги обидва напрямки контролю БА (контроль симптомів і можливий ризик в майбутньому). Стан пацієнтів з астмою має регулярно переоцінюватися для моніторингу симптомів, факторів ризику розвитку загострень, а також для документального підтвердження відповіді на будь-які зміни в лікуванні. Для більшості контролюючих препаратів покращення розпочинається через декілька днів після початку лікування, але повна відповідь може бути очевидною через 3–4 місяці лікування. При доброму контролі симптомів протягом 3 місяців дозу ІКС треба акуратно титрувати до мінімально ефективної, яка буде забезпечувати добрий контроль симптомів та мінімізувати ризик розвитку загострень та розвиток побічних ефектів.

Лікування БА в обов'язковому порядку супроводжується проведенням певної кількості лабораторних досліджень із переліку в таблиці 3.

Низькі дози інгаляційних кортикостероїдів забезпечують більшу частину клінічної користі від ІКС у хворих на БА. Однак відповідь на прийом ІКС у різних пацієнтів не однакова, і дехто, в кого астма не контролюється низькими дозами ІКС (в комбінації з ТДБА або окремо), незважаючи на високу прихильність до лікування та правильну техніку інгаляції, потребує середніх доз ІКС. Високих доз ІКС (в комбінації з ТДБА або окремо) потребує незначна частка хворих, їх тривале застосування пов'язане із збільшеним ризиком місцевих та системних побічних ефектів, що має враховуватися при визначенні балансу між користю та безпекою.

ІКС частково абсорбуються в легенях, що деякою мірою сприяє системній біодоступності. Ризик побічних системних наслідків залежить від дози, ефективності ІКС, пристрою для доставки, системної біодоступності, шляхів первинного метаболізму (конвертація в неактивний метаболіт) в печінці, періоду напіврозпаду фракції системної абсорбції (із легень, та можливо із кишечника). Таким чином, системні ефекти у різних ІКС різні. Для дорослих доведено, що системні ефекти не є проблемою для ІКС в дозах  $\leq 400$  мкг будесоніду (або іншого ІКС в еквівалентній дозі) на добу. При тривалому застосуванні високих доз ІКС можливі синці, що легко виникають, адреналова супресія та зменшення мінеральної щільності кісток. Метааналіз показав, що у хворих на БА адреналова недостатність при прийомі ІКС визначалась лише у 6,8 % випадків, на відміну від 43,7 % при застосуванні ОКС. При прийомі ІКС адреналова недостатність розвивалась залежно від дози: в 1,5 % при прийомі низьких доз, у 5,4 % — середніх, 18,5 % — високих доз та залежно від тривалості їх призначення (1,3 % — короткого кур-

**Таблиця 3.** Вартість лабораторних досліджень у розрахунку на одного хворого (відповідно до схеми лікування бронхіальної астми)

Вид досліджень	Вартість дослідження, грн
Клінічний аналіз крові	75
Аналіз крові на цукор	26
Клінічний аналіз сечі	31
Аналіз крові на холестерин	28
Аналіз мокротиння на мікрофлору	128
Аналіз мокротиння	53
Аналіз імуноглобуліну Е	74
Шкірні прик-тести	489
Аналіз на В-ЛП	39
Аналіз ліпопротеїнів низької та високої щільності	58
Спірографія	261
Бронхомоторний тест	301
Рентген органів грудної клітки	112
Усього	1675

Примітка. Вартість лабораторних досліджень взята із відкритих джерел (середні з цін двох лабораторій: КНП СОР Сумської обласної клінічної лікарні відповідно до обсягів, визначених у договорі з Національною службою здоров'я України, та галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я).

су, 9,0 % — при середній тривалості та 20,3 % при тривалому лікуванні). Застосування високих доз ІКС може збільшити ризик туберкульозу, зокрема в регіонах з його високим розповсюдженням. Однак ІКС не протипоказані при активному туберкульозі. В недавніх дослідженнях випадкового контролю був визначений збільшений ризик пневмоній або інфекцій нижніх дихальних шляхів у хворих на БА, хто приймав ІКС, порівняно з астматиками, які не приймали ІКС протягом останніх трьох місяців. Ризик збільшується при більш високих дозах ІКС, може відрізнятися при різних ІКС. Метааналіз клінічних досліджень, ризик тяжких небажаних проявів у вигляді пневмонії у хворих БА, що отримували будесонід, не був збільшений відносно плацебо.

Модифікатори лейкотриєнів в якості додаткової терапії можуть допомогти зменшити дозу ІКС у пацієнтів із середньою тяжкістю – тяжкою астмою та можуть покращити контроль БА в пацієнтів, у кого астма не контролюється низькими або високими дозами ІКС. Однак як додаткова терапія, вони менш ефективні, ніж ТДБА.

Але якщо на низьких дозах ІКС пацієнти з БА не можуть досягти або довгостроково підтримувати контроль БА, то маємо додаткові пов'язані з цим витрати щодо пошуку скорегованих ефективних методів лікування БА, а отже, за таких умов витрати на лікування одного випадку відповідно до схеми лікування БА середніми дозами ІКС та монтелукастом за нашими розрахунками відповідно до цін з таблицею 2 буде складати 5787 грн.

Встановлено вплив генетичних поліморфізмів на вік початку хвороби, фенотипи БА [7, 9, 10]. Для ряду препаратів показано, що 20–95 % індивідуальної мінливості за ефективністю їх метаболізму пояснюється генетичною варіабельністю [8]. Також встановлено, що генетичні поліморфізми несуть відповідальність за 60–80 % варіабельності відповіді на низку протиастматичних препаратів [8]. У зв'язку з цим, вивчення мінливості відповіді на терапію є важливим завданням, яке в найближчій перспективі здатне забезпечити персоналізований підхід до лікування пацієнта.

Якщо оцінити витрати з позиції саме на того конкретного хворого, для якого схема лікування виявилася неефективною, маємо розмір додаткових витрат (порівняно з витратами тих хворих, для яких лікування виявилось ефективним), розрахунок яких концептуально наданий у формулах (1) та (2):

Сукупні витрати хворого, для якого базисна схема виявилася неефективною = витрати на лікування неконтрольованої БА + витрати на проведення максимально оптимізованої терапії астми. (1)

Додаткові витрати = витрати на проведення максимально оптимізованої терапії астми. (2)

Отже, додаткові витрати хворого при неефективному лікуванні складуть 2941 грн, що були витрачені в перші три місяці лікування та не призвели до зменшення проявів хвороби. Таким чином, маємо узагальнення базисного підходу до лікування хворих на БА із вказанням відповідних витрат станом на 01.09.2020:

1. Оцінка стану хворого за допомогою ACQ-5 та проведення лабораторних досліджень (вартість 1675 грн).

2. Призначення лікування за базисною схемою (вартість в середньому 2941 грн на 3 міс.).

3. Дії залежать від оцінки результату:

– якщо результат лікування за 3 міс. оцінюється як *ефективний*, то далі тільки підтримка стану хворого;

– якщо результат лікування за 3 міс. оцінюється як *неефективний*, то призначається скориговане лікування (середня вартість 5787 грн на 3 міс.). За 6 місяців від початку лікування – оцінка стану хворого.

Але є ще одна позиція, з якої можна розглянути витрати на лікування – це витрати з державного бюджету (спрямовуються через Національну службу здоров'я України) на лабораторні дослідження, які не є доцільними з точки зору якості постановки діагнозу. Тобто це лабораторні дослідження саме для тих хворих із генотипом CC, які є умовно «зайвими», оскільки після отримання результатів генетичного аналізу стає зрозумілим, що для таких хворих базисна схема лікування виявиться неефективною. А якщо не проводити генетичного аналізу, то для уточнення діагнозу та схеми лікування потрібно повторно провести спірографію та бронхомоторний тест. Загалом, вартість недоцільно проведених досліджень у розрахунку на одну особу складе 261+ 301=562 грн.

Генетичне дослідження для групи із 181 хворого на БА показало наступні результати за поліморфізмом гена LTC4-S -444C: генотип AA – 77 осіб, AC – 73 особи та CC – 31 особа.

Отже, зважаючи на поширення неефективного лікування в розрахунку на чисельність основної групи в 181 особу із аналізованої нами сукупності очікуємо 31 такий випадок (тобто кількість осіб із генотипом CC). А значить, 17,1% (майже кожний п'ятий) пацієнт стикнеться зі значними витратами на медикаменти, що не дадуть належного відгуку при лікуванні:

вартість генетичного дослідження << 2941 грн  
(прямі витрати на неефективне лікування)

Таким чином, запропонований нами підхід, залежно від генотипу гена LTC4S, можна представити так:

1. Оцінка стану хворого за допомогою ACQ5 та проведення лабораторних досліджень (вартість 1675 грн).

2. Проведення дослідження гена LTC4S (вартість 330 грн).

3а. Якщо результат – генотип AA або AC, то: проведення базисного лікування (середні витрати 2941 грн на 3 міс.).

3б. Якщо результат – генотип CC, то: проведення лікування за запропонованою схемою (середні витрати 4542 грн (=5787-1245 (вартість монтелукасту) на 3 міс.).

4. Підтримка стану хворого

Доцільність цієї пропозиції підкріплюється не тільки економічним обґрунтуванням, але й відсутністю непрямих втрат унаслідок погіршення якості життя протягом періоду неефективного лікування за умов застосування базисної схеми.

Водночас, зауважимо, що генетичний аналіз на визначення типу поліморфізму потрібно робити тільки один раз у житті, адже його результати не можуть змінюватися.

Проведення даного генетичного дослідження, як вище ми зазначали, дає можливість уникнути неефективного лікування хворих із поліморфізмом гена LTC4S. У березні 2017 р. витрати на проведення вищезазначеного генетичного дослідження становили 45 250 грн на 181 хворого. Для приведення цін станом на березень 2017 р. до цін на дату проведення цих розрахунків, тобто до вересня 2020 р. використана інформація сайту Держстату [4] про субіндекс «Охорона здоров'я»,

що є в загальному індексі споживчої інфляції. І динаміка цін там випереджає динаміку цін виробників чи динаміку споживчих цін: 132,0 проти 121,3 % та 126,6 % відповідно. Отже, матимемо:

$$45\ 250\ \text{грн} * 1,32 = 59\ 730\ \text{грн.}$$

У розрахунку на 1-го хворого вартість одного аналізу буде складати:

$$59\ 730\ \text{грн} / 181 = 330\ \text{грн.}$$

Досвід показує, що за умов застосування базисної схеми лікування відсутність відгуку на лікування антилейкотрієновою терапією спостерігається приблизно у п'ятій частини випадків, що практично відповідає частоті генотипу CC в групі хворих.

Після значних витрат на медикаменти хворий опиняється в ситуації, що потрібно змінювати схему лікування. За час прийому ліків у випадку неефективного лікування є втрати не тільки прямі (тобто витрати на медикаменти, що не покращили стан, а може, навпаки, ще й викликали побічні ефекти), але й втрати в якості життя протягом цього періоду (що, безумовно, переоцінити неможливо).

Нераціональними є витрати в такій сумі: 2941 грн з ймовірністю 0,171, або  $2941 * 0,171 = 503$  грн, що порівняно з витратами на проведення генетичного аналізу, в 330 грн:  $503\ \text{грн} > 330\ \text{грн}$ .

Якщо ж врахувати ще й вартість повторно проведених аналізів на загальну суму 562 грн, то висновок про економічну доцільність проведення генетичного аналізу з метою постановки точного діагнозу стає повністю обґрунтованим.

Таким чином, маємо узагальнений результат (табл. 4) за умов частоти випадків неефективного

**Таблиця 4.** Узагальнення результатів щодо вартості одного випадку лікування хворого на бронхіальну астму за різних підходів до лікування (на основну групу та у середньому на один випадок)

При базисній схемі лікування	При запропонованому підході до лікування
Витрати на хворих у кількості 181 особа	
Витрати на проведення лабораторних досліджень: $1675\ \text{грн} * 181 = 303\ 175\ \text{грн}$	
Витрати на проведення генетичного дослідження: --	Витрати на проведення генетичного дослідження: $330\ \text{грн} * 181 = 59\ 730\ \text{грн}$
Витрати на лікарські препарати: – перші 3 міс.: $2941\ \text{грн} * 181 = 532\ 321\ \text{грн}$ ; – відкоригована схема (наступні 3 міс.) для хворих, які не відреагували на лікування (31 особа): $5787 * 31 = 179\ 397\ \text{грн}$ ; – повторне коригування схеми для 31 особи (лікування без монтелукасту): $(5787 - 1245) * 31 = 140\ 802\ \text{грн}$ інші (181-31=150 хворих) – ремісія Загальна вартість лікарських препаратів: <b>852 520 грн</b>	Витрати на лікарські препарати: – для носіїв генотипів AA або AC: $2941 * (181 - 31) = 441\ 150\ \text{грн}$ ; – для носіїв генотипу CC (без витрат на монтелукаст): $(5787 - 1245) * 31 = 140\ 802\ \text{грн}$ Загальна вартість лікарських препаратів: <b>581 952 грн</b>
Проведення повторних лабораторних досліджень: $562 * 31 = 17\ 422\ \text{грн}$	Проведення повторних лабораторних досліджень: --
Сукупні витрати для основної групи: 1 173 117 грн	Сукупні витрати для основної групи: 944 857 грн
Витрати на одного хворого, в середньому	
$1\ 173\ 117\ \text{грн} / 181 = 6481\ \text{грн}$	$944\ 857\ \text{грн} / 181 = 5220\ \text{грн}$

лікування, що, зважаючи сукупність із 181 хворого, складає 17,1%.

### ВИСНОВКИ

Проведені розрахунки показали, що за умов базисної схеми лікування маємо витрати в середньому на одного хворого 6481 грн, а за умов запропонованої – 5220 грн.

Отже, розрахунки за цінами станом на 01 вересня 2020 р. показали, що з погляду можливих прямих

втрат у зв'язку із неефективністю лікування хворих із генотипом СС доцільно запропонувати коригування базисної схеми лікування на схему, що включатиме проведення генетичного дослідження та використання відкоригованої схеми застосування лікарських препаратів (залежно від генотипу гена LTC4S). Це логічно не тільки згідно з економічної точки зору, зважаючи на витрати хворого, але й підвищує точність постановки діагнозу, пришвидшує покращення стану хворого, тобто веде до поліпшення якості життя.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію: негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Рішення Президії Національної академії медичних наук України, протокол № 12/6 від 10.11.2016: НАМН України.– 108 с.
2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма / Ю. І. Феценко [та ін.]. – К. : Національна академія медичних наук України, 2019. – 113 с.
3. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма. Рекомендована до застосування наказом МОЗ України № 868 від 08 жовтня 2013 р. (із змінами 2020р.). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://amnu.gov.ua/wp-content/uploads/2020/files/05-2020/END-NASTANOVA.pdf>.
4. Офіційний сайт Державної служби статистики України. Економічна статистика / Ціни. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu\\_u/cit.htm](http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu_u/cit.htm)
5. Association of ALOX5, LTA4H and LTC4S gene polymorphisms with ischemic stroke risk in a cohort

- of Chinese in east China / Gan-nan Wang, Jin-song Zhang, Wei-juan Cao [et al.] // World J. Emerg Med. – 2013. – Vol. 4 (1). – P. 32–37. DOI: 10.5847/wjem.jisn.1920-8642.2013.01.006.
6. GINA. A pocket guide for health professionals. Updated 2019. – Access mode : <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>.
7. Stahl E. Unmet needs of asthma patients, and how these are reflected in attitudes to the disease and its treatment / E. Stahl, M. E. Hyland // Eur. Respir. J. 2002. – Vol. 20. – P. 410–416.
8. The MDR1 polymorphism C3435T in bronchial asthma (BA) and steroid-resistant idiopathic fibrosing alveolitis (IFA) patients / M. A. Simakova, Z. A. Mironova, V. I. Trofimov [et al.] // Europ. J. of Human Genetics. – 2007. – Vol. 15 (1). – P. 41.
9. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of severe asthma / S. T. Holgate, D. S. Postma, M. Romagnoli [et al.] // Eur. Respir. J. 2003. – Vol. 22. – P. 470–477.
10. Roitt I. M. Immunology, physiology, pathology and clinic of bronchial asthma / I. M. Roitt. – London : Blackwell Scientific, 1999. – 266 p.

### REFERENCES

1. Adapted evidence-based clinical guidelines. Unified protocol for providing medical care to adult patients with community-acquired pneumonia: Community-acquired pneumonia in adults: Etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibacterial therapy and prevention. Decision of the Presidium of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Minutes No. 12/6 of November 10, 2016: NAMS of Ukraine. Ukrainian.
2. Feshchenko Yul. Adapted evidence-based clinical guidelines. Bronchial asthma. [Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма] Kyiv: National Academy of Medical Sciences; 2019. Ukrainian.
3. Adapted evidence-based clinical guidelines. Bronchial asthma. Recommended for application by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 868 of October 8, 2013 (as amended in 2020). Available from: <http://amnu.gov.ua/wp-content/uploads/2020/files/05-2020/END-NASTANOVA.pdf>. Ukrainian.
4. Web-site of the State Statistics Service of Ukraine. [Internet]. Economic statistics / Prices [cited 2020 Oct 20]. Available from: [http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu\\_u/cit.htm](http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu_u/cit.htm)
5. Gan-nan Wang, Jin-song Zhang, Wei-juan Cao, Hao Sun, Jing Zhang, Yao Wang, Hang Xiao Association

- of ALOX5, LTA4H and LTC4S gene polymorphisms with ischemic stroke risk in a cohort of Chinese in east China. World J Emerg Med. 2013;4(1): 32-37. DOI: 10.5847/wjem.jisn.1920-8642.2013.01.006
6. GINA. A pocket guide for health professionals]. Updated 2019. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>.
7. Stahl E, Hyland ME. Unmet needs of asthma patients, and how these are reflected in attitudes to the disease and its treatment. Eur Respir J. 2002;20: 410-6.
8. Simakova MA, Mironova ZA, Trofimov VI, Ianchyna ED, Dubina MV, Ilkovich UM. The MDR1 polymorphism C3435T in bronchial asthma (BA) and steroid-resistant idiopathic fibrosing alveolitis (IFA) patients. Europ J of Human Genetics. 2007;15(1): 41.
9. Holgate ST, Postma DS, Romagnoli M. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of severe asthma. Eur Respir J. 2003;22: 470-7.
10. Roitt IM. Immunology, physiology, pathology and clinic of bronchial asthma. London: Blackwell Scientific; 1999.

Отримано 02.10.20

Л. В. Черкашина<sup>1</sup>, І. І. Кириченко<sup>1,2</sup>, Г. П. Сябренко<sup>3,4</sup>

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України<sup>1</sup>  
Військово-медичний клінічний центр Північного регіону Міністерства оборони України<sup>2</sup>  
КНП «Кіровоградський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни»<sup>3</sup>  
Донецький національний медичний університет МОЗ України<sup>4</sup>

## КЛІНІЧНІ ВАРІАНТИ СОМАТОГЕННОГО АСТЕНІЧНОГО СИМПТОМОКОМПЛЕКСУ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК У КОМБАТАНТІВ

Клінічні варіанти соматогенного астеничного  
симптомокомплексу та кардіоваскулярний ризик  
у комбатантів

Л. В. Черкашина<sup>1</sup>, І. І. Кириченко<sup>1,2</sup>, Г. П. Сябренко<sup>3,4</sup>

Харківська медична академія післядипломної освіти  
МОЗ України<sup>1</sup>  
Військово-медичний клінічний центр Північного регіону  
Міністерства оборони України<sup>2</sup>  
КНП «Кіровоградський обласний клінічний госпіталь  
ветеранів війни»<sup>3</sup>  
Донецький національний медичний університет МОЗ  
України<sup>4</sup>

**Резюме.** Актуальність дослідження визначається недосконалістю існуючих підходів до оцінки кардіоваскулярного ризику (КВР), що базуються на лабораторно-інструментальних дослідженнях, при яких не враховують ні психологічного портрету особистості, ні наявності непсихотичних розладів психічної сфери. Саме це й вимагає удосконалити концепцію діяльності на первинному рівні надання допомоги задля підвищення ефективності профілактичних заходів та покращення прогнозу пацієнтів із високим КВР.

**Мета дослідження** – вивчити частоту та характер клінічних варіантів соматогенного астеничного симптомокомплексу серед комбатантів, стратифікованих за рівнем КВР.

**Матеріали і методи.** Первинною інформаційною базою для виконання дослідження стали результати комплексного клініко-анамнестичного обстеження 450 пацієнтів комбатантів, серед яких 400 осіб мали НППС та які попередньо були стратифіковані за рівнем кардіоваскулярного ризику (КВР), визначеним за методикою «SCORE». Застосування цієї методики передбачало урахування віку, статі, наявності тютюнокуріння, рівня артеріального тиску тощо і передбачало можливість екстраполяції можливого ризику на старший вік.

**Результати.** Серед 99 пацієнтів із мінімальним КВР виявлено, що SASC мало місце у (21,2±4,1) % обстежених: однаково поширеними були всі клінічні варіанти SASC (їх частота коливалась у межах від (3,0±1,7) % –

Clinical variants of somatogenic asthenic symptom  
complex and cardiovascular risk  
in combatants

L. V. Cherkashyna, I. I. Kyrychenko, G. P. Siabrenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education<sup>1</sup>  
Military Medical Clinical Center of the Northern Region,  
Ministry of Defense of Ukraine<sup>2</sup>  
Kirovograd Regional Clinical Hospital for War Veterans<sup>3</sup>  
Donetsk National Medical University<sup>4</sup>

e-mail: serg\_shklyar@ukr.net

**Summary.** The relevance of the study is determined by the imperfection of existing approaches in the assessment of cardiovascular risk (CVR), based on laboratory and instrumental assessments and does not take into account either the psychological portrait of the individual or the presence of non-psychotic mental disorders. This is what requires the improvement of the concept of activity at the primary level of care, in order to increase the effectiveness of preventive measures and improve the prognosis of patients with high CVR.

**The aim of the study** – to learn the frequency and nature of clinical variants of somatogenous asthenic symptom complex among combatants stratified by CVR level.

**Materials and Methods.** The primary information base for the study was the results of a comprehensive clinical and anamnestic examination of 450 combatants, including 400 people who had NSAIDs and who were previously stratified by the level of cardiovascular risk (CVR), determined by the method of "SCORE". The application of this technique took into account age, sex, the presence of smoking, blood pressure, etc. and provided for the possibility of extrapolating the possible risk to old age.

**Results.** Among 99 patients with minimal CVR, it was found that SASC occurred in (21.2±4.1) % of examined: equally common were all clinical variants of SASC (their frequency ranged from (3.0±1.7) % – asthenic, up to (7.1±2.6) % – astheno-anxiety and astheno-subdepressive). In this case, the intermediate position in terms of frequency was occupied by the dissonic variant of SASC – (4.0±2.0) %. Among 102 patients with mean CVR, it was found that the

астенічний, до  $(7,1 \pm 2,6)$  % – астено-тривожний та астено-субдепресивний). При цьому проміжне положення за показником частоти займав дисомнічний варіант САСК –  $(4,0 \pm 2,0)$  %. Серед 102 пацієнтів з середнім КВР виявлено, що частота САСК у цій групі не відрізняється від аналогічного показника групи з мінімальним КВР та становила  $(21,6 \pm 4,1)$  %, однак у структурі САСК групи з середнім КВР достовірна ( $p \leq 0,05$ ) більше клінічних варіантів астеничного типу, частота якого становила  $(11,8 \pm 3,2)$  %, тоді як інші клінічні варіанти в цій групі діагностовані з однаковою частотою (у межах від  $(2,0 \pm 1,4)$  % – дисомнічний варіант до  $(4,9 \pm 2,1)$  % – астено-субдепресивний,  $p > 0,05$ ). Серед 97 пацієнтів із високим КВР виявлено, що САСК мав місце достовірно ( $p \leq 0,05$ ) рідше, ніж при мініальному КВР – у  $(10,1 \pm 3,2)$  % обстежених, а за частотою діагностування клінічні варіанти САСК виявлялися однаково часто (від  $(1,0 \pm 1,0)$  % – дисомнічний, до  $(3,0 \pm 1,7)$  % – астено-тривожний та астено-субдепресивний,  $p > 0,05$ ).

**Висновки.** У дослідженні визначені частота та характер клінічних варіантів САСК у комбатантів із різним рівнем КВР та доведено наявність найбільш високої частоти астеничного типу ( $p < 0,05$ ) в групі пацієнтів з середнім рівнем КВР порівняно з іншими клінічними варіантами. Астеничний тип САСК найбільш властивий хворим із реалізованим КВР та пацієнтам з середнім рівнем КВР, тоді як інші клінічні варіанти САСК виявлені з однаковою частотою серед пацієнтів з різним рівнем КВР.

**Ключові слова:** загальна практика – сімейна медицина; кардіоваскулярний ризик; комбатанти; реакції психічної дезадаптації.

## ВСТУП

За даними Комітету Експертів ВООЗ та Європейських асоціацій кардіологів майже у 20,0 % дорослого населення має підвищений артеріальний тиск, третина смертей від серцево-судинних захворювань (ССЗ) асоційована з десятьма основними факторами ризику, з яких на високий рівень холестерину припадає 4,4 млн випадків, тютюнокуріння – 4,9 млн, артеріальну гіпертензію – 7,1 млн. Доведено, що при індексі маси тіла (ІМТ) у межах 25–28,9 кг/м<sup>2</sup> кардіоваскулярний ризик (КВР) збільшується вдвічі, при ІМТ > 29 кг/м<sup>2</sup> – утричі [1, 4, 14, 16]. На жаль, медико-психологічний контекст у оцінці кардіоваскулярного ризику практично відсутній. Дослідження, спрямовані на удосконалення первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) учасникам бойових дій (комбатантів) з індивідуалізацією ризикометричних підходів, є актуальними [6–9, 13, 16].

При визначенні рівня КВР використовують як результати лабораторних досліджень, так і дихотомічні індикатори ризику. Зокрема, згідно з існуючими уявленнями, шкала оцінки ризику «SCORE» призначена для прогнозування смертельного (коронарного чи некоронарного) захворювання в най-

ближчі 10 років. Тоді як в молодому віці технологія оцінки КВР носить проспективний характер. І, недивлячись на меншу точність, ніж у старших вікових групах, технологія дозволяє на рівні первинної ланки надання медичної допомоги індивідуалізувати засоби цільової профілактики кардіоваскулярних подій [6–10]. Недоліком існуючих підходів є лабораторно-інструментальна формалізація в оцінках КВР, яка не враховує ні психологічний портрет особистості, ні наявність непсихотичних розладів психічної сфери. Це й вимагає удосконалення концепції діяльності на первинному рівні надання допомоги задля підвищення ефективності профілактичних заходів та покращення прогнозу пацієнтів із високим КВР [11, 13, 14].

**Conclusions.** The study determined the frequency and nature of clinical variants of SASC in combatants with different levels of CVR and proved the presence of the highest frequency of asthenic type ( $p < 0,05$ ) in the group of patients with moderate CVR compared to other clinical variants. It is proved that the asthenic type of SASC is most characteristic of patients with realized CVR and patients with an average level of CVR ( $12,7 \pm 3,3$  % and  $(11,8 \pm 3,2)$  %, respectively), while other clinical variants of SASC were detected with the same frequency among patients with different levels of CVR.

**Key words:** general practice – family medicine; cardiovascular risk; combatants; reactions of mental maladaptation.

ближчі 10 років. Тоді як в молодому віці технологія оцінки КВР носить проспективний характер. І, недивлячись на меншу точність, ніж у старших вікових групах, технологія дозволяє на рівні первинної ланки надання медичної допомоги індивідуалізувати засоби цільової профілактики кардіоваскулярних подій [6–10]. Недоліком існуючих підходів є лабораторно-інструментальна формалізація в оцінках КВР, яка не враховує ні психологічний портрет особистості, ні наявність непсихотичних розладів психічної сфери. Це й вимагає удосконалення концепції діяльності на первинному рівні надання допомоги задля підвищення ефективності профілактичних заходів та покращення прогнозу пацієнтів із високим КВР [11, 13, 14].

**Метою дослідження** було вичити частоту та характер клінічних варіантів соматогенного астеничного симптомокомплексу серед комбатантів, стратифікованих за рівнем КВР.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Первинною інформаційною базою для виконання дослідження стали результати комплексного клініко-анамнестичного обстеження 450

пацієнтів-комбатантів, серед яких 400 осіб мали НППС та які попередньо були стратифіковані за рівнем кардіоваскулярного ризику (КВР), визначеним за методикою «SCORE» [1, 16]. Застосування цієї методики передбачало урахування віку, статі, наявності тютюнокуріння, рівня артеріального тиску та інших і передбачало можливість екстраполяції можливого ризику на старший вік [1, 4]. До групи мінімального (низького) КВР віднесено 99 пацієнтів ( $n_{MP}=99$ ), середнього – 102 пацієнти ( $n_{CP}=102$ ), високого КВР – 97 пацієнтів ( $n_{BP}=97$ ) та до групи з реалізованим КВР віднесено 102 особи ( $n_X=104$ ) з діагностованими серцево-судинними захворюваннями, відповідно до загальноприйнятих клінічних протоколів [13]. Групи не відрізнялись поділом за віком та статтю. Дослідження виконано за стандартизованою програмою збирання, накопичення та аналізу результатів. При виконанні дослідження застосовано відомі та широко вживані клініко-статистичні та клініко-інформаційні методи: анамнестичний кількісний аналіз [2, 3, 12], варіаційну статистику [12], імовірнісний розподіл клінічних ознак з оцінкою достовірності одержаних результатів [12].

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Клініко-психопатологічне дослідження дозволило визначити структуру САСК і загальні закономірності розподілу його клінічних варіантів залежно від рівня КВР.

Разом з тим, ми виявили і певні відмінності, тобто кожна ризикометрична група мала свої кількісні та якісні особливості клінічної структури САСК. Результати дослідження частоти різних форм САСК у ризикометричних групах та в групі хворих із маніфестованою КВП представлено в таблиці. Так, серед 99 пацієнтів із мінімальним КВР виявлено, що

САСК мали місце у (21,2±4,1) % обстежених: однаково поширеними були всі клінічні варіанти САСК (їх частота коливалась у межах від (3,0±1,7) % – астенічний, до (7,1±2,6) % – астено-тривожний та астено-субдепресивний). При цьому проміжне положення за показником частоти займав дисомнічний варіант САСК – (4,0±2,0) % (рис.).

Серед 102 пацієнтів із середнім КВР виявлено, що частота САСК у цій групі не відрізняється від аналогічного показника групи з мінімальним КВР та становила (21,6±4,1) %, однак у структурі САСК групи з середнім КВР достовірно ( $p \leq 0,05$ ) більше клінічних варіантів астенічного типу, частота якого становила (11,8±3,2) %, тоді як інші клінічні варіанти в цій групі діагностовані з однаковою частотою (у межах від (2,0±1,4) % – дисомнічний варіант до (4,9±2,1) % – астено-субдепресивний,  $p > 0,05$ ).

Серед 97 пацієнтів з високим КВР виявлено, що САСК мав місце достовірно ( $p \leq 0,05$ ) рідше, ніж при мініальному КВР, – у (10,1±3,2) % обстежених, а за частотою діагностування клінічні варіанти САСК виявлялися однаково часто (від (1,0±1,0) % – дисомнічний, до (3,0±1,7) % – астено-тривожний та астено-субдепресивний,  $p > 0,05$ ).

Серед 102 пацієнтів із реалізованим КВР (хворі на СС3) виявлено, що САСК мали місце достовірно ( $p \leq 0,05$ ) частіше, ніж при високому рівні КВР – у (20,6±4,0) % обстежених: найбільш поширеною була астенічна форма САСК ( $p \leq 0,05$ ), а найбільш рідко діагностованим – дисомнічний варіант САСК – у (2,0±1,4) % хворих.

Таким чином, астенічний тип САСК найбільш властивий хворим з реалізованим КВР та пацієнтам з середнім КВР (відповідно (12,7±3,3) % та (11,8±3,2) %,  $p > 0,05$ ), тоді як інші клінічні варіанти САСК виявлені з однаковою частотою серед пацієнтів з різним рівнем КВР.

**Таблиця.** Частота клінічних варіантів соматогенного астенічного симптомокомплексу залежно від рівня кардіоваскулярного ризику

Клінічний варіант соматогенного астенічного симптомокомплексу		Рівень кардіоваскулярного ризику			
		мінімальний ( $n_{MP}=99$ )	середній ( $n_{CP}=102$ )	високий ( $n_{BP}=97$ )	хворі на СС3 ( $n_X=102$ )
Астенічний	абс., осіб	3	12	2	13
	$P \pm m$ , %	3,0±1,7 <sup>б</sup>	11,8±3,2 <sup>а,с</sup>	2,0±1,4 <sup>б</sup>	12,7±3,3 <sup>а,с</sup>
Астено-субдепресивний	абс., осіб	7	5	3	3
	$P \pm m$ , %	7,1±2,6	4,9±2,1	3,0±1,7	2,9±1,7
Астено-тривожний	абс., осіб	7	3	3	3
	$P \pm m$ , %	7,1±2,6	2,9±1,7	3,0±1,7	2,9±1,7
Дисомнічний	абс., осіб	4	2	1	2
	$P \pm m$ , %	4,0±2,0	2,0±1,4	1,0±1,0	2,0±1,4
Усього	абс., осіб	21	22	9	21
	$P \pm m$ , %	21,2±4,1 <sup>с</sup>	21,6±4,1 <sup>с</sup>	10,1±3,2 <sup>а,б</sup>	20,6±4,0 <sup>с</sup>

Примітки: 1) <sup>а</sup> – достовірна відмінність порівняно з групою мінімального КВР, при  $p \leq 0,05$ ;  
2) <sup>б</sup> – достовірна відмінність порівняно з групою середнього рівня КВР, при  $p \leq 0,05$ ;  
3) <sup>с</sup> – достовірна відмінність порівняно з групою високого КВР, при  $p \leq 0,05$ .

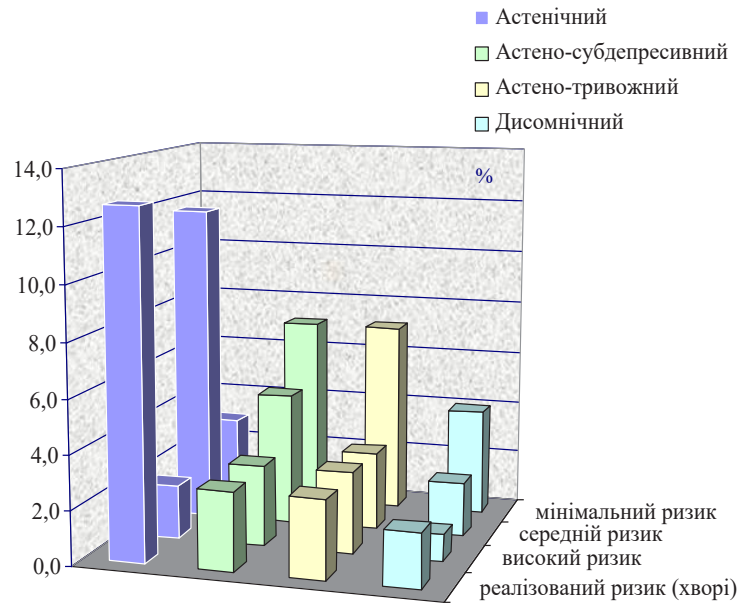


Рис. Частота (у %) та характер соматогенного астенічного симптомокомплексу залежно від рівня кардіоваскулярного ризику.

Отже, частота САСК у різних ризикометричних групах пацієнтів коливалась у межах від  $(10,1 \pm 3,2)$  % до  $(21,6 \pm 4,1)$  % та достовірно ( $p \leq 0,05$ ) була вищою серед пацієнтів із реалізованим КВР, ніж в групі з високим КВР. При цьому виявлені достовірні відмінності у частоті САСК залежно від рівня КВР, що може бути використано в системі індивідуалізації психокорекційного впливу. Наведене свідчить на користь розробки диференційованих заходів у системі медико-психологічного моніторингу осіб із різним рівнем КВР та індивідуалізованого клініко-психологічного супроводу не тільки хворих на ССЗ, але й осіб, насамперед з високим рівнем КВР.

Напрямки подальших досліджень пов'язані з вивченням закономірностей формування синдромологічної структури інших НППС серед комбатантів різних ризикометричних груп КВР.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбась І. М. Шкала SCORE у клінічній практиці: переваги й обмеження / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – № 11(1). – С. 40–41.
2. Личко А. Е. Медико-психологическое обследование соматических больных / А. У. Личко, Н. Я. Иванов // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1980. – Т. 80, № 8. – С. 1195–1198.
3. Лищук В. А. Информатизация клинической медицины / В. А. Лищук // Клин. информатика и телемедицина. – 2004. – № 1. – С. 7–13.
4. Нетяженко В. З. Пацієнт високого кардіоваскулярного ризику: як покращити прогноз / В. З. Нетяженко, О. Г. Пузанова // Внутрішня медицина. – 2008. – № 5–6. – С. 123–129.
5. Органов Р. Г. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для

#### ВИСНОВКИ

1. Визначені частота та характер клінічних варіантів САСК у пацієнтів із різним рівнем КВР та доведено наявність найбільш високої частоти астенічного типу ( $p < 0,05$ ) в групі пацієнтів із середнім рівнем КВР порівняно з іншими клінічними варіантами.
2. Доведено, що астенічний тип САСК є найбільше властивий хворим із реалізованим КВР та пацієнтам із середнім рівнем КВР (відповідно  $(12,7 \pm 3,3)$  % та  $(11,8 \pm 3,2)$  %), тоді як інші клінічні варіанти САСК виявлені з однаковою частотою серед пацієнтів із різним рівнем КВР.
3. Частота та характер САСК, насамперед у пацієнтів із високим КВР, визначають потребу в більш детальному вивченні з позицій ефективного використання засобів освітньо-поведінкової корекції як компоненту медико-психологічного супроводу пацієнтів із КВР на рівні ПМСД.

населения России / Р. Г. Органов, С. А. Шальнова, А. М. Калинина // Кардиология. – 2008. – № 5. – С. 85–89.

6. Панченко М. С. Медико-психологічні, санологічні та генеалогічні передумови формування підвищеного серцево-судинного ризику у пацієнтів з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту / М. С. Панченко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : збірник наукових праць. – 2013. – Вип. 4. (118). – С. 280–287.

7. Панченко М. С. Прогностичне значення медико-психологічних факторів в оцінці серцево-судинного ризику / М. С. Панченко // Вісник проблем медицини та біології. – 2013. – Вип. 4, Т. 1. – С. 193–197.

8. Панченко М. С. Психологічні особливості хворих з соматичною патологією та кардіоваскулярний ризик /

М. С. Панченко // Вісник проблем медицини та біології. – 2013. – Вип. 4, Т. 2. – С.149–153.

9. Санологія та клінічна медицина: методологія та досвід популяційного аналізу психосоматичних розладів у молодому віці / М. С. Панченко, С. П. Шкляр, Д. П. Перцев, Л. В. Черкашина // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : збірник наукових праць. – 2011. – Вип. 6. (108). – С. 457–467.

10. Приходько В. Ю. Пациент высокого риска – кто он ? / В. Ю. Приходько // Здоров'я України. – 2010. – № 3. – С.18–19.

11. Сіренко Ю. М. Ефективність профілактичних заходів для попередження розвитку серцево-судинних захворювань / Ю. М. Сіренко // Сімейна медицина. – 2006. – № 1. – С. 52–60.

12. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я : підручник / заг. ред. В. М. Москаленко, Ю. В. Вороненко. – Тернопіль, 2002. – С. 50–75.

13. Соціометрична оцінка якості медичної допомоги в амбулаторіях загальної практики-сімейної медицини :

метод. рекомен. МОЗ України ; укладачі: С. П. Шкляр, І. М. Кравченко, Л. В. Черкашина, О. І. Сердюк, М. С. Панченко. – К., 2013. – 20 с.

14. Шальнова С. А. Оценка суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Комментарии к европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / С. А. Шальнова, О. В. Вихирева // Рациональная фармакотерапия. – 2005. – № 3. – С. 54–56.

15. Санологія та клінічна медицина: методичні аспекти вивчення факторів ризику психосоматичних розладів / С. П. Шкляр, М. С. Панченко, Д. П. Перцев, Л. В. Черкашина // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наукових праць. – 2011. – Вип. 6 (108). – С. 495–505.

16. Bhatt D. L. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt, P. G. Steg, E. M. Ohman // JAMA. – 2006. – No. 295. – P.180–189.

#### REFERENCES

1. Horbas IM. [SCORE scale in clinical practice: advantages and limitations]. *Zdorovia Ukrainy*. 2008;11(1): 40-1. Ukrainian.

2. Lichko AYe, Ivanov NYa. [Medical and psychological examination of somatic patients] *Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 1980;80(8): 1195-8. Russian.

3. Lishchuk, VA. [Informatization of clinical medicine]. *Klinicheskaya informatika i telemeditsina*. 2004;1: 7-13. Russian.

4. Netyazhenko VZ, Puzanova OH. [Patient with high cardiovascular risk: how to improve the prognosis]. *Vnutrishnia medytsyna*. 2008;5-6: 123-9. Ukrainian.

5. Organov RG, Shalynova SA, Kalinina AM. [A new way of assessing the individual cardiovascular total risk for the population of Russia]. *Kardiologiya*. 2008;5: 85-9. Russian.

6. Panchenko MS. [Medico-psychological, sanological and genealogical prerequisites for the formation of increased cardiovascular risk in patients with chronic diseases of the gastrointestinal tract]. *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii: Zbirnyk naukovykh prats*. 2013;4(118): 280-7. Ukrainian.

7. Panchenko MS. [Prognostic value of medical and psychological factors in the assessment of cardiovascular risk]. *Visnyk problem medytsyny ta biolohii*. 2013;4(1): 193-7. Ukrainian.

8. Panchenko MS. [Psychological features of patients with somatic pathology and cardiovascular risk]. *Visnyk problem medytsyny ta biolohii*. 2013;4(2): 149-53. Ukrainian.

9. Panchenko MS, Shklyar SP, Pertsev DP, Cherkashyna LV. [Sanology and clinical medicine: methodology and experience of population analysis of psychosomatic disor-

ders at a young age]. *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii: Zbirnyk naukovykh prats*. 2011;6(108): 457-67. Ukrainian.

10. Prikhodko VYu. [High risk patient – who is he?]. *Zdorovia Ukrainy*. 2010;3: 18-19. Ukrainian.

11. Sirenko YuM. [Effectiveness of preventive measures to prevent the development of cardiovascular diseases]. *Simeina medytsyna*. 2006;1: 52-60. Ukrainian.

12. Moskalenko VM, Voronenko YV. Eds. *Social medicine and health care organization: Textbook [Соціальна медицина та організація охорони здоров'я: підручник]* Ternopil; 2002. Ukrainian.

13. Shklyar SP, Kravchenko IM, Cherkashyna LV, Serdyuk OI, Panchenko MS. [Sociometric assessment of the quality of medical care in outpatient clinics of general practice-family medicine]. *Methodical recommendations of the Ministry of Health of Ukraine*. Kyiv; 2013. Ukrainian.

14. Shalnova SA, Vikhireva OV. [Assessment of the total risk of cardiovascular disease. Comments on the European guidelines for the prevention of cardiovascular diseases]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya*. 2005;3: 54-6. Russian.

15. Shklyar SP, Panchenko MS, Pertsev DP, Cherkashyna LV. [Sanology and clinical medicine: methodological aspects of studying risk factors for psychosomatic disorders]. *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii: Zbirnyk naukovykh prats*. 2011;6(108): 495-505. Ukrainian.

16. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295: 180-9.

Отримано 01.10.20

УДК 612.118.2-02:616.15-085.277.3]-092.9  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11824

С. О. Ястремська, Н. М. Петрик

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

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ІНДЕКСІВ НА ТЛІ ГЕМАТОСУПРЕСІЇ, ВИКЛИКАНОЇ ДІЄЮ ЦИКЛОФОСФОАМІДУ

Дослідження змін гематологічних індексів  
на тлі гематосупресії, викликані дією  
циклофосфоаміду

С. О. Ястремська, Н. М. Петрик

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

**Резюме.** Гематосупресія, викликана дією цитостатичних препаратів, що відносяться до групи алкілюючих сполук, у гематології є частим явищем, із компенсацією даного стану за рахунок появи ділянок екстрамедулярного гемопоезу (ЕМГ) в периферійних органах кровотворення. Оцінка зміни гематологічних індексів, які виникають при ЕМГ, спрямована на розробку додаткових діагностичних критеріїв захворювань системи крові.

**Мета дослідження** – вивчити зміни гематологічних індексів периферійної крові при гематосупресії, викликаній циклофосфоамідом.

**Матеріали і методи.** Дослідження виконано на 30 статевозрілих мишах Balb/c із середньою масою тварин 25 г, яких поділили на дві групи, – інтактну і дослідну по 15 мишей у кожній. Для індукції екстрамедулярного гемопоезу використано мобілізаційний протокол, розроблений на кафедрі патології та біології розвитку Стенфордського університету [5]. Тваринам дослідної групи в перший день експерименту внутрішньочеревно вводили болюсну дозу циклофосфоаміду («Ендоксан», виробник «Baxter Oncology GmbH» (Німеччина)) – 200 мг/кг із наступними триденними внутрішньочеревними ін'єкціями людського рекомбінантного гранулоцитарного колоніестимулювального фактора G-CSF (препарат «Грастим» виробник Dr. Reddy's (Індія)) в дозуванні 250 мкг/кг. Оцінку гематосупресії, викликану комбінацією циклофосфоаміду та G-CSF, виконували у віддалений період на 21 добу експерименту. Для дослідження було відібрано цільну кров, забір якої здійснено з порожнини серця. Дослідження гематологічних індексів проведено на аналізаторі Horiba Yumizen H<sub>500</sub>.

**Результати.** Виявлено повну компенсацію анемічних проявів, викликаних гематосупресією на 21 добу експерименту, на що вказує достовірне ( $p < 0,025$ ) збільшення абсолютної кількості еритроцитів на 119,34 %, із збереженням морфометричних параметрів у межах норми в новій популяції еритроцитів та незначним збільшенням їх гетерогенності, виявленого на основі достовірного ( $p < 0,001$ ) підвищення коефіцієнта варіації у дослідній групі на 16,12 % та стандартного відхилення на 8,72 %. Встановлено зміну тромбоцитарного

©С. О. Ястремська, Н. М. Петрик, 2020

Study of changes in hematological indices against  
the background of hematosuppression caused by  
cyclophosphamide

S. O. Yastremskaya, N. M. Petryk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: yastremska@tdmu.edu.ua

**Summary.** Hematosuppression caused by the action of cytostatic drugs belonging to the group of alkylating compounds in hematology is a common phenomenon, with compensation for this condition due to the appearance of areas of extramedullary hematopoiesis (EMH) in peripheral hematopoietic organs. Assessment of changes in hematological indices that occur during EMH is aimed at developing additional diagnostic criteria for diseases of the blood system.

**The aim of the study** – to investigate changes in peripheral blood hematological indices in cyclophosphamide-induced hematosuppression.

**Materials and Methods.** The study was performed on 30 adult mature Balb/c mice with an average weight of 25 g with a division into two groups of intact and experimental 15 mice in each. For the induction of extramedullary hematopoiesis, a mobilization protocol developed by the Department of Pathology and Developmental Biology of Stanford University was used [5]. Animals of the experimental group on the first day of the experiment were injected intraperitoneally with a bolus dose of cyclophosphamide ("Endoxan" manufactured by "Baxter Oncology GmbH" (Germany)) – 200 mg/kg, followed by three days of intraperitoneal injections of human recombinant granulocyte-colony manufacturer Dr. Reddy's (India) in a dosage of 250 mcg/kg.

Evaluation of hematosuppression caused by the combination of cyclophosphamide and G-CSF was performed remotely on day 21 of the experiment. Whole blood for the study taken from the heart cavity. The study of hematological indices was performed on a Horiba Yumizen H500 analyzer.

**Results.** Full compensation of anemic manifestations caused by hematosuppression on the 21st day of the experiment was revealed, which indicates a significant ( $p < 0.001$ ) increase in the absolute number of erythrocytes by 119.34 %, with preservation of morphometric parameters within normal limits in a new population of erythrocytes and a slight increase in their heterogeneity. In the experimental group coefficient of variation by 16.12 % ( $p < 0.001$ ) and the standard deviation by 8.72 %. The change in platelet homeostasis consisted in forming an excessive amount of

гомеостазу, що полягала в утворенні надмірної кількості фракції великих тромбоцитів у дослідній групі тварин на 52,23 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з показниками інтактної групи тварин. Відмічено незначне зменшення середнього об'єму тромбоцитів на 7,57 % ( $p < 0,001$ ). Імуносупресія, викликана циклофосфамідом, що призводить до виникнення гострих форми нейтропенії на 21 добу експерименту, була повністю компенсована, про що свідчить збільшення абсолютного числа нейтрофілів у 14,5 раза в дослідній групі тварин. Серед мієлоїдних клітин лейкоцитарного ряду спостерігається збільшення лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів та базофілів на 60,32; 66,99; 68,75; 76,39 % відповідно.

**Висновки.** На основі змін гематологічних індексів периферійної крові ми виявили посилення гематопоезу клітин мієлоїдної та мегакаріоцитарної ланки із компенсацією гематосупресії, викликаної циклофосфамідом на 21 добу експерименту. В тварин дослідної групи діагностовано посилення еритропоезу із компенсацією анемічних проявів, активацію тромбоцитарного гемопоезу та подолання імуносупресії, викликаної дією циклофосфаміду за рахунок ін'єкцій G-CSF, що підтверджено збільшенням нейтрофілів у 14,5 раза.

**Ключові слова:** гематосупресія; циклофосфамід; гематологічні індекси; екстрамедулярний гемопоез.

## ВСТУП

Упродовж останнього десятиліття завдяки дослідженням вітчизняних та зарубіжних вчених у галузі експериментальної гематології вивчено етіологію та механізм виникнення екстрамедулярного гемопоезу (ЕМГ), розкрито клітинну нішу та ідентифіковано фактори проліферації прогеніторних та гемопоетичних клітин-попередників. У клінічній практиці гематологи розглядають ЕМГ як компенсаторну реакцію на недостатнє утворення або функціонування клітин крові, що зустрічається при вродженій гемолітичній анемії, при набутих захворюваннях кісткового мозку, зокрема при мієлодиспластичних синдромах. В окремих випадках ЕМГ індукується конститутивною надекспресією інтерлейкіну або кліщовою інвазією. Проте достеменно невідомо як координуються між собою процеси медулярного та екстрамедулярного кровотворення, якими властивостями володіють мобілізовані із кісткового мозку гемопоетичні попередники та прогеніторні клітини, а поліетіологічність та різна органна локалізація ЕМГ ускладнює встановлення причинно-наслідкових зв'язків та розуміння механізму його виникнення [4].

Нещодавні дослідження підтвердили, що анемічні прояви, викликані супресією кісткового мозку цитостатичними препаратами, які відносяться до групи алкілюючих сполук, швидше компенсуються у тварин із збереженою селезінкою. Послаблення наслідків гематосупресії пов'язане із виникненням осередків екстрамедулярного кровотворення (ЕМГ) за рахунок появи прогеніторних гемопоетич-

large platelet fraction in the experimental group of animals by 52.23 % ( $p < 0.001$ ) compared with the intact group of animals. There was a slight decrease in mean platelet volume of 7.57 % ( $p < 0.001$ ). Immunosuppression caused by cyclophosphamide leading to acute forms of neutropenia on day 21 of the experiment was fully compensated, as evidenced by an increase in the absolute number of neutrophils in 14.5 times the experimental group of animals. Among myeloid cells of the leukocyte lineage, there is increase in lymphocytes, monocytes, eosinophils and basophils by 60.32 %, 66.99 %, 68.75 % and 76.39 % respectively.

**Conclusions.** Based on changes in hematological indices of peripheral blood, we found an increase in hematopoiesis of myeloid and megakaryocyte cells with compensation for hematosuppression caused by cyclophosphamide on day 21 of the experiment. In animals of the experimental group, increased erythropoiesis with compensation of anemic manifestations, activation of platelet hematopoiesis, and overcoming immunosuppression caused by cyclophosphamide G-CSF injections was confirmed, which was confirmed by a 14.5-fold increase in NEU.

**Key words:** hematosuppression; cyclophosphamide; hematological indices; extramedullary hematopoiesis.

них клітин у периферійних органах кровотворення, що в кінцевому результаті веде до збільшення целюлярності органа, а у випадку селезінки – до спленомегалії [11].

Станом на сьогодні серед науковців відсутня єдина точка зору стосовно характеру змін морфофункціональних показників формених елементів у динаміці перебігу мієлопроліферативних новоутворень (МПН), а наявні дані носять неоднозначний та суперечливий характер [2]. Враховуючи той факт, що у здорових осіб розмір тромбоцитів (MPV) та їх кількість у периферійній крові є генетично детермінованими показниками і кореляційний зв'язок між експресією генів та значенням параметра MPV було доведено, ми можемо стверджувати про діагностичну цінність даного параметра при різних патологічних станах і, зокрема, захворюваннях системи крові [1]. Так, дослідники усього світу активно вивчають можливість використання показників розмірів тромбоцитів для діагностики захворювань системи крові та оцінки стану цих клітин, що доводить перспективність досліджень у цьому напрямку [13]. Враховуючи вищесказане, ми констатуємо необхідність проведення додаткових досліджень для встановлення змін морфологічних особливостей формених елементів у хворих на МПН з метою розробки додаткових діагностичних критеріїв.

**Метою дослідження** було вивчити зміни гематологічних індексів периферійної крові при гематосупресії, викликаній циклофосфамідом.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для індукції екстрамедулярного гемопоезу використано мобілізаційний протокол, розроблений на кафедрі патології та біології розвитку Стенфордського університету [5]. В якості мобілізуючого агента використано препарат «Ендоксан» із діючою речовиною циклофосфамід («Baxter Oncology GmbH» (Німеччина)). Для уникнення тяжкої форми нейтропенії дослідним тваринам вводили ін'єкції людського рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (G-CSF) («Грастим» Dr. Reddy's (Індія)). Комбінація циклофосфаміду, який належить до групи алкілюючих агентів, та грастиму, що відноситься до групи колонієстимулювальних факторів, базується на ідентичній реакції щодо середовища кісткового мозку, яка полягає у вивільненні та накопиченні нейтрофільних протеаз, які забезпечують вихід стовбурових та прогеніторних клітин у периферійну кров [4].

Дослідження виконано на 30 статевозрілих мишах Balb/c із середньою масою тварин 25 г, яких поділили на дві групи: інтактну і дослідну із кількістю по 15 мишей у кожній. Тварин інтактною групи утримували в стандартних умовах віварію із збалансованим режимом харчування та дотриманням режиму світло/темрява. Тваринам дослідної групи в перший день експерименту внутрішньочеревно вводили болюсну дозу циклофосфаміду – 200 мг/кг, що в перерахунку на середню масу тварин (25 г) відповідало 5 мг. Наступні три дні тварини отримували внутрішньочеревні ін'єкції G-CSF у дозуванні 250 мкг/кг, що в перерахунку на масу миші відповідало 6,25 мкг.

Оцінку гематосупресії, викликані комбінацією циклофосфаміду та G-CSF, виконували у віддалений період на 21 день експерименту. Для дослідження було відібрано цільну кров, забір якої здійснено з порожнини серця. Дослідження гематологічних індексів проведено на аналізаторі Horiba Yumizen H<sub>500</sub> із встановленням величини наступних параметрів: абсолютна кількість еритроцитів (RBC); гемоглобін (HGB); гематокрит (HCT); середній об'єм еритроцитів MCV; середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH); середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC); коефіцієнт варіації (RDW-CV); стандартне відхилення (RDW-SD); абсолютна кількість тромбоцитів (PLT); тромбокрит (PCT); середній об'єм тромбоцита (MPV); ширина розподілу тромбоцита за об'ємом (PDW); кількість великих тромбоцитів (P-LCC); від-

носний об'єм великих тромбоцитів (P-LCR); лейкоцити (WBC); нейтрофіли (NEU); лімфоцити (LYM); моноцити (MON); еозинофіли (EOS); базофіли (BAS); великі молоді клітини (LIC).

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Exel (Microsoft, США), методом варіаційної статистики, статистично достовірними вважали зміни при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз змін еритроцитарних індексів на 21 добу експерименту свідчили про відсутність анемічних проявів, які викликані дією циклофосфаміду. Так, у дослідній групі тварин спостерігалось посилення еритропоезу, встановлене на основі достовірного ( $p < 0,001$ ) збільшення абсолютного числа еритроцитів на 119,34 % та гемоглобіну ( $p < 0,001$ ) на 113,49 % порівняно з показниками інтактною групи тварин (табл. 1, рис. 1).

Варто зазначити, що новоутворені еритроцити в дослідній групі тварин зберігають морфофункціональні параметри у межах норми, на що вказують незначні зміни MCV, MCH, MCHC. У тварин дослідної групи спостерігалось незначне достовірне зменшення ( $p < 0,001$ ) MCV та ( $p < 0,001$ ) MCH на 1,39 та 3,18 % та достовірне ( $p < 0,001$ ) збільшення MCHC на 1,52 % порівняно з показниками інтактною групи тварин.

У віддалений період дії цитостатичного препарату ми виявили незначне збільшення гетерогенності популяції еритроцитів на основі зміни індексів анізоцитозу, а саме, RDW-CV та RDW-SD. Так, відсотковий розподіл еритроцитів за величиною RDW-CV достовірно ( $p < 0,001$ ) збільшився на 16,12 %, а стандартне відхилення (різниця між найбільшим та найменшим діаметром еритроцитів) RDW-SD на 8,72 % порівняно з інтактною групою тварин (рис. 2).

Оцінка клітин мегакаріоцитарної ланки дозволяє стверджувати, що гематосупресія, спричинена болюсною дозою циклофосфаміду, та триденні послідовні ін'єкції G-CSF, спрямовані на компенсацію імуносупресії та подолання нейтропенії, не викликала пригнічення гемопоезу клітин даної ланки, про що свідчить збільшення таких параметрів, як PLT, PCT, P-LCC та P-LCR (табл. 2). Так, у тварин дослідної групи виявлено достовірне ( $p < 0,001$ ) збільшення тромбокриту на 62,34 %, а загальна кількість тромбоцитів зросла на 61,87 % порівняно з показниками інтактною групи. Таким чином, ми констатуємо зміну тромбоцитарного гомеостазу за

**Таблиця 1.** Вплив циклофосфаміду на еритроцитарні індекси периферійної крові мишей Balb/c

Параметр	HGB, г/л	HCT, л/л	MCV, фл	MCHC, г/л
Інтактна група	84,5±9,39	0,469±0,18	49,875±2,37	302,0±2,14
Дослідна група	180,4±18,04	0,279±0,012	49,18±1,89	297,4±2,94

Примітка.  $p < 0,001$ , вірогідність відмінностей HGB, HCT, MCV, MCHC між контрольною і дослідними групами.

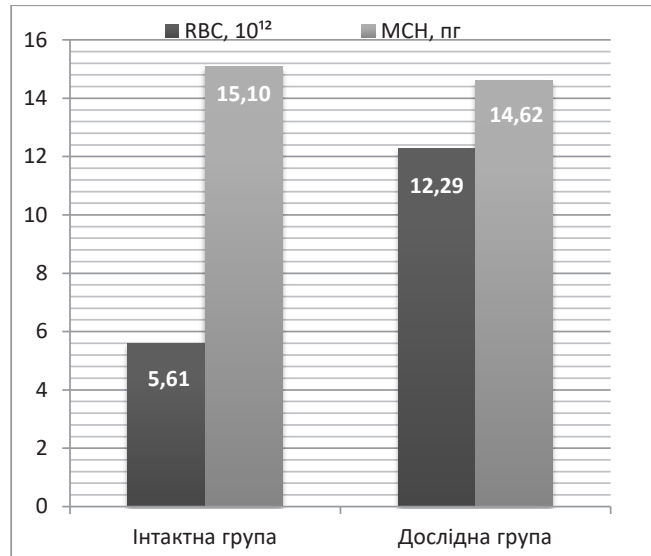


Рис. 1. Вплив циклофосфаміду на абсолютну кількість еритроцитів та середній вміст гемоглобіну в еритроциті периферійної крові мишей Balb/c.

Примітка. \* –  $p < 0,001$ , зміни RBC достовірні відносно показників інтактних тварин;  $p < 0,001$ , зміни MCH достовірні відносно показників інтактних тварин.

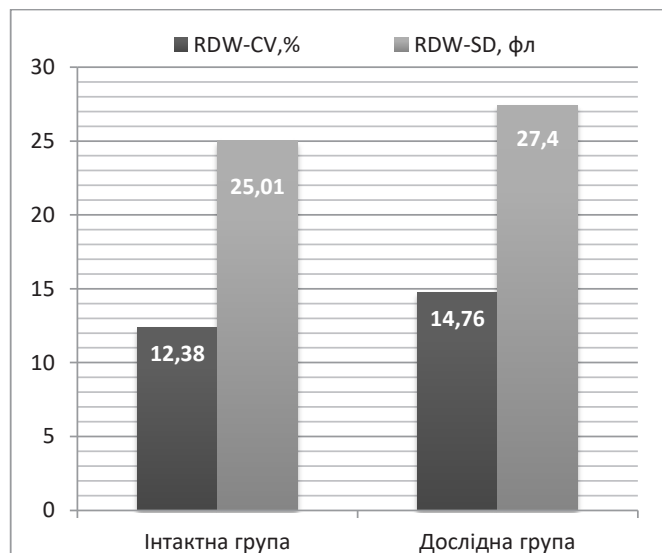


Рис. 2. Зміна гетерогенності еритроцитів на основі індексів анізоцитозу: коефіцієнта варіації (RDW-CV) та стандартного відхилення (RDW-SD).

Примітка.  $p < 0,001$ , вірогідність відмінностей RDW-CV між контрольною і дослідними групами;  $p < 0,20$ , вірогідність відмінностей RDW-SD між контрольною і дослідними групами.

**Таблиця 2.** Зміни клітин мегакаріоцитарної ланки, викликані циклофосфамідом та G-CSF

Параметр	PLT, 10 <sup>9</sup>	PCT, л/л	P-LCC, 10 <sup>9</sup> /л
Інтактна група	284,0±9,45	21,75*10 <sup>-4</sup> ±0,001	45,0±1,54
Дослідна група	744,8±15,5	57,75*10 <sup>-4</sup> ±0,002	94,2±1,82

Примітка.  $p < 0,001$ , вірогідність відмінностей PLT, PCT, P-LCC між контрольною і дослідними групами.

рахунок активації тромбоцитів, що веде до утворення надмірної кількості фракції великих тромбоцитів, та підтверджується достовірним ( $p < 0,001$ ) збільшенням у дослідній групі P-LCC на 52,23 % порівняно з показниками інтактної групи тварин.

Відмічено незначне зменшення середнього об'єму тромбоцитів на 7,57 %. Для виявлення або виключення анізотропії у клітинах мегакаріоцитарної ланки оцінено наступні параметри, а саме, PDW, MPV та P-LCR (рис. 3). Наростання гетерогенності популя-

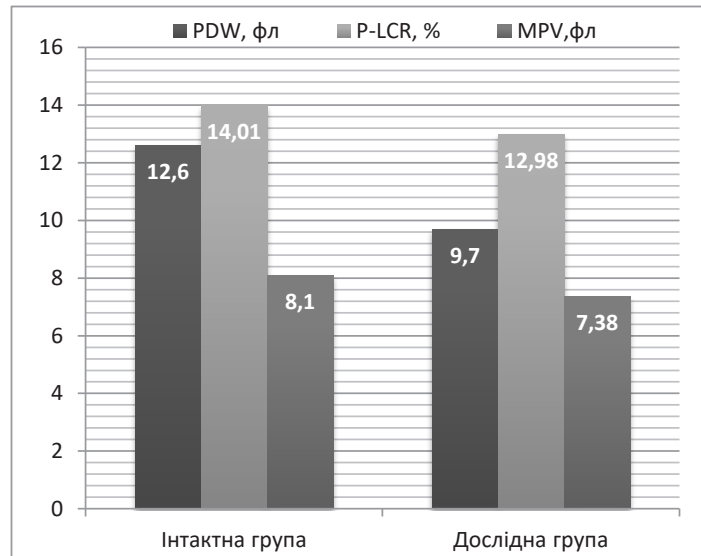


Рис. 3. Морфометричні характеристики гетерогенності та розміру популяції тромбоцитів (середній об'єм тромбоцита (MPV); ширина розподілу тромбоцита за об'ємом (PDW); відносний об'єм великих тромбоцитів (P-LCR)).

Примітка.  $p < 0,001$ , вірогідність відмінностей MPV, P-LCR між контрольною і дослідними групами;  $p < 0,01$ , вірогідність відмінностей PDW між контрольною і дослідними групами.

ції тромбоцитів оцінено на основі ширини розподілу тромбоцитів за об'ємом PDW. У дослідній групі даний параметр достовірно ( $p < 0,01$ ) зменшився на 23,02 %.

Ми діагностуємо активацію тромбоцитарного гемопоезу в дослідній групі тварин, на що вказує достовірне ( $p < 0,001$ ) збільшення P-LCC (табл. 2) на 52,23 %. Як було встановлено в ході клінічних та експериментальних досліджень, великі за розмірами (P-LCC) тромбоцити мають вищу концентрацію рецепторів на поверхні. Такі клітини демонструють більш високі показники агрегації та були причиною тромбоцитування [10].

На основі аналізу лейкоцитарної формули ми констатуємо, що болючна доза цитостатичного препарату, яка веде до імуносупресивного стану із тяжкими формами нейтропенії, була компенсована ін'єкціями гранулоцитарного колонієстимулювального фактора впродовж трьох послідовних днів, про що свідчить збільшення у дослідній групі тварин загального числа лейкоцитів у 5 разів порівняно з показниками інтактної групи тварин (рис. 4). У дослідній групі тварин на 21 добу експерименту ми виявили нейтрофільний лейкоцитоз, на що вказує збільшення числа NEU у 14,5 раза, який зумовлений

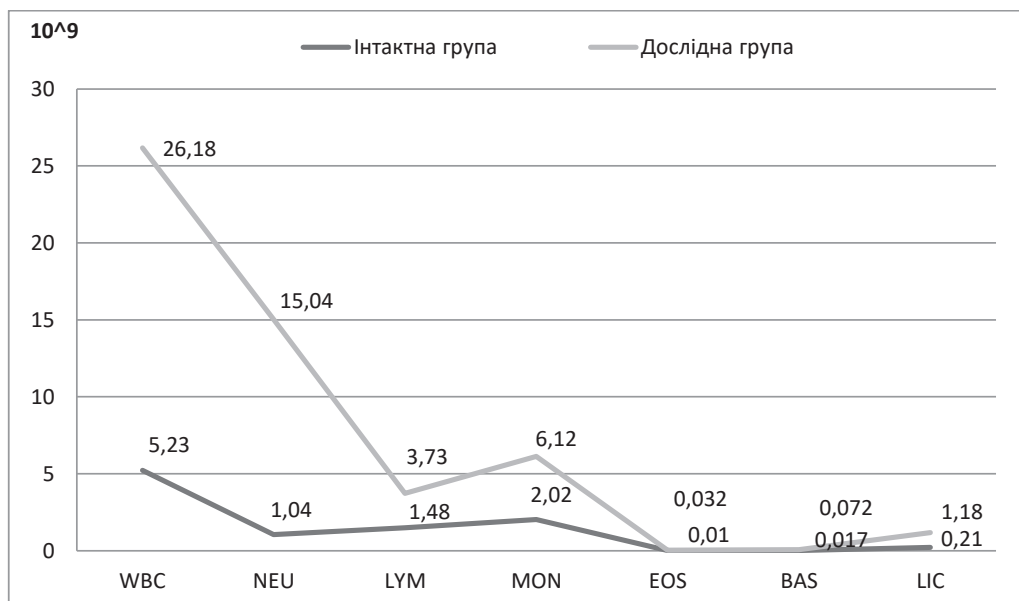


Рис. 4. Вплив циклофосфаміду та G-CSF на клітиний імунітет мишей Balb/c.

мобілізацією гемопоетичних стовбурових та прогеніторних клітин у периферійні органи кровотворення. Серед мієлоїдних клітин лейкоцитарного ряду спостерігається збільшення LYM, MON, EOS, BAS та LIC на 60,32; 66,99; 68,75; 76,39 та 82,2 % відповідно.

### ВИСНОВКИ

На основі змін гематологічних індексів периферійної крові ми виявили посилення гематопоезу клітин мієлоїдної та мегакаріоцитарної ланки із компенсацією гематосупресії, викликаної циклофосфоамідом. У віддалений період експерименту

в тварин дослідної групи діагностоване посилення еритропоезу з абсолютною компенсацією анемічних проявів, спричинених дією цитостатика, та із збереженням морфометричних показників у межах норми в нових популяціях еритроцитів. Діагностовано активацію тромбоцитарного гемопоезу в дослідній групі тварин, на що вказує достовірне збільшення таких показників, як RLT, PCT, P-LCC та P-LCR. Оцінка лейкоцитарної формули свідчить, що імуносупресія, викликана дією циклофосфоаміду, повністю компенсована ін'єкціями G-CSF, що підтверджено збільшенням NEU у 14,5 раза.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A novel variant on chromosome 7q22.3 associated with mean platelet volume, counts, and function / N. Soranzo, A. Rendon3, C. Gieger [et al.] // *Blood*. 2009. – Vol. 113 (16). – P. 3831–3837.
2. Association of mean platelet volume with risk of venous thromboembolism and mortality in patients with cancer. Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) / J. Riedl, A. Kaider, EM. Reitter [et al.] // *Thromb. Haemost.* 2014. –Vol. 111 (4). – P. 670–678.
3. Consolini D. M. Thrombocytopenia in Infants and Children / D. M. Consolini // *Pediatrics in Review*. 2011. – Vol. 32 (4). – P. 135–151.
4. Mobilization by either cyclophosphamide or granulocyte colony-stimulating factor transforms the bone marrow into a highly proteolytic environment / J. P. Levesque, J. Hendy, Y. Takamatsu [et al.] // *Exp. Hematol.* – 2002. – Vol. 30 (5). – P. 440–449.
5. High-dose cyclophosphamide as salvage therapy for severe aplastic anemia. / R. A. Brodsky, A. R. Chen, I. Brodsky [et al.] // *Exp. Hematol.* – 2004. – Vol. 32 (5). – P. 435–440.
6. Increased mean platelet volume and immature platelet fraction as potential predictors of thrombotic complications in BCR/ABL-negative myeloproliferative neoplasms / J. Kissova, A. Bulikova, P. Ovesna [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2014. – Vol. 100 (5). – P. 429–436.

### REFERENCES

1. Soranzo N, Rendon3 A, Gieger C. A novel variant on chromosome 7q22.3 associated with mean platelet volume, counts, and function. *Blood*. 2009;113(16): 3831-7.
2. Riedl J, Kaider A, Reitter EM. Association of mean platelet volume with risk of venous thromboembolism and mortality in patients with cancer. Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Haemost.* 2014;111(4): 670-8.
3. Consolini DM. Thrombocytopenia in infants and children. *Pediatrics in Review*. 2011;32(4): 135-51.
4. Levesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, Williams B. Mobilization by either cyclophosphamide or granulocyte colony-stimulating factor transforms the bone marrow into a highly proteolytic environment. *Exp Hematol*. 2002;30(5): 440-9.
5. Brodsky RA, Chen AR, Brodsky I. High-dose

7. Mean platelet volume as a biomarker for thyroid carcinoma / Z. Bayhan, S. Zeren, I. Ozbay [et al.] // *Int. Surg.* – 2016. – Vol. 101 (1–2). – P. 50–53.
8. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas / S. Baldane, S. H. Ipekci, M. Sozen, L. Kebapcilar // *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* –2015. –Vol. 16 (7). – P. 2671–2674.
9. Platelet size for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia: a multicentric, real life study / P. Noris, C. Klersy, P. Gresele [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2013. – Vol. 162 (1). – P. 112–119.
10. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario / M. M. Khandekar, A. S. Khurana, S. D. Deshmukh [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2006. – No. 59. – P. 146–149.
11. Role of the spleen in cyclophosphamide-induced hematosuppression and extramedullary hematopoiesis in mice / Yuli Wang, Qinggang Meng, Haiquan Qiao [et al.] // *Archives of Medical Research*. – 2009. – Vol. 40 (4). – P. 249–255.
12. Вплив ендоксану на імунну систему щурів / Р. Ф. Амінов, О. К. Фролов, А. С. Амінова [та ін.] // *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки*. – 2019. – № 1. – С. 5–13.
13. Полохов Д. М. Современные подходы в лабораторной диагностике тромбоцитарного гемостаза / Д. М. Полохов, М. А. Пантелеев // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 271– 290.

cyclophosphamide as salvage therapy for severe aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2004;32(5): 435-40.

6. Kissova J., Bulikova A., Ovesna P. Increased mean platelet volume and immature platelet fraction as potential predictors of thrombotic complications in BCR/ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol*. 2014;100(5): 429-36.
7. Bayhan Z, Zeren S, Ozbay I. Mean platelet volume as a biomarker for thyroid carcinoma. *Int Surg*. 2016;101(1-2): 50-3.
8. Baldane S, Ipekci SH, Sozen M, Kebapcilar L. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(7): 2671-4.
9. P. Noris, Klersy C, Gresele P. Platelet size for distinguishing between inherited thrombocytopenias and

immune thrombocytopenia: a multicentric, real life study. *Br J Haematol.* 2013;162(1): 112-9.

10. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *Journal of Clinical Pathology.* 2006;59: 146-9.

11. Yuli Wang, Qinggang Meng, Haiquan Qiao, Hongchi Jiang, Xueying Sun. Role of the Spleen in Cyclophosphamide-induced Hematosuppression and

Extramedullary Hematopoiesis in Mice. *Archives of Medical Research.* 2009;40(4): 249-55.

12. Aminov RF, Frolov AK, Aminova AS, Grankina AA, Sviridenko AP. [Effect of endoxane on the immune system of rats]. *Visnyk Zaporizkoho natsionalnoho universytetu. Biolohichni nauky.* 2019;1: 5-13. Ukrainian.

13. Polokhov D, Panteleev M. [Modern approaches in the laboratory diagnostics of platelet-dependent hemostasis]. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Yevropa.* 2016;2(2) : 271-90. Russian

Отримано 09.10.20

## ЛАПАРОСКОПІЧНА КОРЕКЦІЯ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПІД ЧАС ГЕРНІОПЛАСТИКИ

### Лапароскопічна корекція гінекологічної патології під час герніопластики

К. Ю. Пархоменко

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Симультанні операції із приводу хірургічної та гінекологічної патології виконують значно рідше, ніж зустрічаються ці поєднані захворювання.

**Мета дослідження** – вивчити структуру та результати симультанних операцій у пацієнток із вентральними грижами у поєднанні з гінекологічною патологією.

**Матеріали і методи.** Вивчено особливості оперативних втручань та їх безпосередні результати у 46 жінок із вентральними грижами у поєднанні з гінекологічною патологією.

**Результати.** Встановлено, що пролонгація операції та карбоксиперитонеуму при лапароскопічній герніопластиці була не критичною та зумовлена виключно додатковим втручанням. При відкритих герніопластиках пролонгації карбоксиперитонеуму не було. У хворих на вентральні грижі можна здійснити більшість гінекологічних втручань, які можливі із застосуванням лапароскопічного доступу. Здійснення гінекологічного етапу операції не впливає на особливості герніопластики та на розвиток ускладнень та тривалість стаціонарного лікування.

**Висновки.** Симультанні операції з приводу гриж черевної стінки та гінекологічної патології вважаємо доцільними у хворих із поєднаною патологією в повсякденній практиці.

**Ключові слова:** доброякісні гінекологічні захворювання; герніопластика; пангістеректомія за I типом; аднексектомія; безпосередній результат.

### Laparoscopic correction of gynecological pathology in hernioplasty

K. Yu. Parkhomenko

Kharkiv National Medical University

e-mail: pku70@ukr.net

**Summary.** Simultaneous operations on surgical and gynecological pathology are performed much less often than these combined diseases.

**The aim of the study** – to investigate the structure and results of simultaneous operations in patients with ventral hernias in combination with gynecological pathology.

**Materials and Methods.** The features of surgical interventions and their immediate results were studied in 46 women with ventral hernias in combination with gynecological pathology.

**Results.** It was found that the prolongation of the operation and carboxyperitoneum in laparoscopic hernioplasty was not critical and was solely due to additional intervention. In open hernioplasty, there was no prolongation of carboxyperitoneum. In patients with ventral hernia, most of the gynecological interventions, that are possible with the laparoscopic approach, can be performed. The implementation of the gynecological stage of the operation does not affect the features of hernioplasty, the development of complications and the duration of inpatient treatment.

**Conclusions.** Simultaneous operations on abdominal wall hernias and gynecological pathology are considered appropriate in patients with combined pathology in everyday practice.

**Key words:** benign gynecological diseases; hernioplasty; panhysterectomy type I; adnexectomy; immediate result.

### ВСТУП

Поєднана (в англійській літературі коморбідна або мультиморбідна патологія) в останні роки привертає все більшу увагу лікарів різного профілю. У зв'язку зі старінням населення світу та значним розширенням можливостей сучасних методів діагностики, ізольовані захворювання є швидше винятком. При ретельному обстеженні у більшості пацієнтів виявляють те чи інше супутнє захворювання [1, 2].

Для хірургів ця проблема має подвійне значення. З одного боку, наявність загальносоматичних системних захворювань, які є фактором ризику несприятливих подій під час операції та у післяопераційному періоді [3], з іншого боку – це наявність двох та більше захворювань, що вимагають хірургічного лікування. Вирішення цього аспекту проблеми поєднаної патології можливе шляхом етапного поступового лікування або шляхом симультанної

операції – одночасного усунення захворювань протягом одного втручання. Останній напрямок стає все більш привабливим у зв'язку з упровадження в рутинну клінічну практику відеолапароскопічних технологій [4]. Зокрема, мініінвазивний лапароскопічний доступ застосовується для симультанного хірургічного лікування гінекологічної та хірургічної патології [5]. Такій підхід є дуже доцільним у хворих на вентральні грижі.

**Метою дослідження** було вивчити структуру та результати симультанних операцій у пацієнок із вентральними грижами у поєднанні з гінекологічною патологією.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Протягом 2016–2019 рр. у хірургічних відділеннях Державного закладу «Спеціалізована медико-санітарна частина № 13» МОЗ України та Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» симультанні операції з приводу вентральних гриж та доброякісної гінекологічної патології здійснено 46 жінкам. Середній вік пацієнок складав  $(48,6 \pm 9,2)$  року (95 % ДІ 45,9; 51,4).

У 25 (54 %) діагностовано пупкову грижу, в 5 (11 %) – параумбілікальну, у 8 (17 %) – післяопераційну грижу параумбілікальної локалізації та у 8 (17 %) – пахову грижу. Доброякісні захворювання матки виявлено у 28 (61 %) жінок, з них у 13 пролапс матки II–III ст., у 18 (39 %) – доброякісні захворювання придатків матки. У 10 (22 %) діагностовано ожиріння I–II ст.

Обсяг оперативних втручань був наступним (табл. 1).

У пацієнок із паховими грижами створення карбоксиперитонеуму та введення основного 10-міліметрового троакара виконувалось із косметичною метою в ділянку пупка (по середній лінії на 2–3 см нижче пупка). В мезогастральній ділянці зліва по середньо-ключичній лінії вводили 5-міліметровий та справа 10-міліметровий або 11-мілі-

метровий троакар за типом триангуляції. Після ревізії черевної порожнини здійснювали мобілізацію патологічно змінених додатків матки та пересічення маткової труби в ділянці кута матки за допомогою електрокоагуляційного апарату «LigaSure». Для пангістеректомії (ПГЕ) за I типом мобілізацію матки здійснювали наступним способом [6]. Через центральний троакар в черевну порожнину вводили біполярний електрокоагулятор, на який подавали високочастотний змінний струм апаратом «LigaSure», за його допомогою здійснювали відділення маткового кінця зв'язкового апарату від черевного з одночасним запаюванням зв'язок куксою. Це забезпечувало надійний гемостаз та пришвидшувало здійснення операції порівняно з лігатурним методом. Куксу піхви при ПГЕ формували й ушивали наступним чином. Для цього на кінці нитки «Полісорб 3-0» 12 см зав'язували вузлик із петлею, довжина якої становить 5 мм і залишковою довжиною 3 см. Перший шов накладали через усі шари на лівий край вагінальної рани до моменту фіксації вузликом. Голку з ниткою протягували крізь петельку. Проводили зшивання передньої та задньої стінок піхви простим обвивним швом у напрямку зліва на право. Далі над вже ушитою вагінальною раною в напрямку справа наліво тією ж ниткою проводили зашивання листків очеревини (перитонізацію). Обидва кінці нитки зустрічались у лівому куті рани, які зв'язували між собою [7]. Наступним етапом здійснювали TAPP-пластику із застосуванням сітчастого трансплантату 3DMAX Light Mesh або ProGrip Laparoscopic Self-Fixating Mesh розмірами 7,9x13,4 см, яку герніостеплером фіксували до окістя лобкової кістки, пахової зв'язки та м'язового шару передньої черевної стінки. Цілість очеревини відновлювали клаптем її за допомогою степлера або зварювальним апаратом «Свармед» EB3 300M.

У випадках невеликих умбілікальних та параумбілікальних гриж (дефект апоневрозу менше 2 см) створення доступу для основного троакара здійснювали одразу нижче грижового дефекту, та

**Таблиця 1.** Обсяг оперативних втручань у пацієнок із вентральними грижами у поєднанні з генітальною патологією

Метод герніопластики	Гінекологічна операція		Разом
	екстирпація матки з придатками	операція на придатках матки	
ЛГП TAPP	5 (63 %)	3 (37 %)	8 (100 %)
ЛГП IPOM	17 (61 %)	11 (39 %)	28 (100 %)
Відкрита пластика:			
– sub-lay	4 (67 %)	2 (33 %)	6 (100 %)
– on-lay	2 (100 %)	–	2 (100 %)
– Мейо	–	2 (100 %)	2 (100 %)
Разом	28 (61 %)	18 (39 %)	46 (100 %)

Примітка. ЛГП TAPP – лапароскопічна трансабдомінальна преперитонеальна герніопластика (TAPP – Trans Abdominal Pre-Peritoneal – TAPP); ЛГП IPOM – лапароскопічна інтраабдомінальна пластика (IPOM – intraperitoneal on-lay mesh).

на заключному етапі операції виконували відкриту сітчасту (sub-lay або on-lay методом) герніопластику або шовну пластику власними тканинами за Мейо. При наявності дефекту апоневрозу більше 2 см основний троакар вводили через розріз шкіри на межі середньої та нижньої третин лінії від груднини до пупка та додатково встановлювали 5-міліметровий троакар у здухвинній ділянці зліва по середньо-ключичній лінії. Оптику переміщали в 10-міліметровий троакар, який встановили в лівому мезогастрії. Герніопластику здійснювали композитним сітчастим трансплантатом на основі технології Sepra, котрий герніостеплером фіксували по периметру та в ділянці гризових воріт.

Крім цього, в 4 (9 %) пацієнток у зв'язку з холецистолітіазом здійснено лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ), у 12 (26 %) випадках у зв'язку зі спайками додатково здійснено адгезіоліз. При цьому встановлювали додаткові троакари: 5-міліметровий в лівому підпечінковому просторі й робочий 10-міліметровий у ділянці мечоподібного відростка по середній лінії. Оптику переміщували в центральний троакар. Хвора переміщувалась у положення анти-Тренделенбург з поворотом вліво. Екран лапароскопічної стійки переміщувався в головну частину справа.

У всіх пацієнтів для профілактики спайкоутворення після завершення операції шляхом пункції черевної порожнини в лівій клубовій ділянці в ділянці малого таза вводили 5 г гіамакс біо в 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду [8].

Усі хворі оперовані в плановому порядку після здійснення комплексу обов'язкових та додаткових загальноклінічних, лабораторних та інструментальних досліджень згідно з існуючими настановами. Вивчено структуру та результати оперативних втручань з приводу основного захворювання та симультанних операцій.

Отримані результати обробляли за допомогою пакета статистичних програм PSSP із застосуванням частотного аналізу. Різницю між групами вважали достовірно при  $p < 0,05$ . Результати наведено у вигляді абсолютна кількість (%) для якісних показників та  $M \pm SD$  (середнє та стандартне відхилення середнього) – для кількісних показників.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Усі оперативні втручання з приводу гінекологічної патології здійснено лапароскопічним доступом на першому етапі хірургічного втручання. Спосіб герніопластики залежав від локалізації грижі. При пахових грижах у всіх випадках застосовували лапароскопічну протезуючу передочеревинну герніопластику. При грижах умбілікальної та параумбілікальної локалізації вибір методу герніопластики залежав від розміру гризових воріт. При невеликих пупкових грижах застосовано шовну пластику власними тканинами за Мейо, при грижах середньої величини – ненатяжна протезуюча герніопластика sub-lay- (ретромускулярно) або on-lay- (над апоневрозом) методом. При великих та післяопераційних грижах застосовано інтраперитонеальний (IPOM) метод сітчастої герніопластики. Метод герніопластики планували до операції та відповідно плану операції обирали місце введення основного та додаткових троакарів.

Вибір методу пластики пахових гриж при симультанній гінекологічній операції зумовлено виключно лапароскопічним доступом, що відповідає даним інших авторів, разом з тим, як при пупкових грижах найчастіше здійснюється відкрита алопластика [6].

В якості негативних особливостей симультанних лапароскопічних втручань найчастіше згадують збільшення тривалості операції із небезпекою тривалого впливу напруженого карбоксиперитонеуму. При відкритих методах герніопластики тривалість карбоксиперитонеуму не збільшувалась, тому що кінцевий етап виконували після повної десуфляції черевної порожнини. Пролонгація операції та карбоксиперитонеуму при лапароскопічній герніопластиці була не критичною та була зумовлена виключно додатковим втручанням (табл. 2).

Загальна тривалість операції включала навчальний етап (створення доступу та карбоксиперитонеуму, ревізія черевної порожнини) – у середньому ( $12 \pm 4$ ) хв. Крім цього, в трьох випадках тривалість оперативного втручання збільшена за рахунок ЛХЕ (у середньому на ( $18 \pm 6$ ) хв).

Загальних ускладнень після операції не було, серед місцевих – 2 випадки сероми в ділянці піс-

**Таблиця 2.** Тривалість симультанної герніопластики та її окремих етапів

Обсяг симультанної операції	Тривалість гінекологічного етапу, хв	Тривалість герніопластики, хв	Загальна тривалість операції, хв
ЛГП TAPP + ПГЕ	$53 \pm 14$	$28 \pm 9$	$76 \pm 14$
ЛГП TAPP + АЕ	$12 \pm 6$	$26 \pm 8$	$59 \pm 15$
ЛГП IPOM + ПГЕ	$51 \pm 9$	$19 \pm 10$	$74 \pm 16^1$
ЛГП IPOM + АЕ	$13 \pm 7$	$18 \pm 1$	$38 \pm 14$

Примітка. ЛГП TAPP – лапароскопічна трансабдомінальна преперитонеальна герніопластика (TAPP – Trans Abdominal Pre-Peritoneal – TAPP); ЛГП IPOM – лапароскопічна інтраабдомінальна пластика (IPOM – intraperitoneal on-lay mesh); АЕ – аднексектомія; ПГЕ – пангістеректомія. 1 – у трьох випадках додатково здійснено ЛХЕ.

ляопераційної рани в навколорічковій ділянці; 1 випадок інфільтрату троакарної рани, 1 випадок – тривалості підшкірної емфіземи. У всіх випадках ускладнення були у жінок із надмірною масою. Середня тривалість стаціонарного лікування складала (5,8±1,4) дня (95 % ДІ 5,4; 6,2). В трьох випадках збільшення тривалості стаціонарного лікування (8–9 днів) зумовлено рановими ускладненнями.

Як і інші автори [5, 9], ми вважаємо, що симультанні оперативні втручання при вентральних грижах та гінекологічній патології є доцільними, тому що ускладнюють здійснення операції, але позбавляють жінку від необхідності повторних операцій, в окремих випадках в умовах спайкового процесу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kuipers S. J. Views of patients with multi-morbidity on what is important for patient-centered care in the primary care setting / S. J. Kuipers, A. P. Nieboer, J. M. Cramm // *BMC. Fam. Pract.* – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 71. – Access mode : <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01144-7>.
2. Ording A. Concepts of comorbidities, multiple morbidities, complications, and their clinical epidemiologic analogs / A. Ording, H. Sorensen // *Clin. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 5. – P. 199–203. – Access mode : <https://doi.org/10.2147/CLEP.S45305>.
3. Evaluation of high-risk, comorbid patients undergoing open ventral hernia repair with synthetic mesh / D.M. Krpata, J.A. Blatnik, Y.W. Novitsky, M.J. Rosen. // *Surgery.* – 2013. – Vol. 153 (1). – P. 120–125. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.06.003>.
4. Дронова В. Л. Нові підходи до анестезіологічного забезпечення при симультанних операційних втручаннях у жінок із поєднаною гінекологічною та екстрагенітальною хірургічною патологією / В. Л. Дронова // *Шпитальна хірургія.* – 2015. – № 2. – С. 27–31. – Access mode : <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2015.2.5227>.
5. Лифтинговая лапароскопия в симультанной хирургии / Б. С. Запороженко, В. В. Колодий, А. А. Горбунов [та ін.] // *Клінічна хірургія.* – 2017. – № 3. – С. 5–8. – Access mode : <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/53>.

#### REFERENCES

1. Kuipers SJ, Nieboer AP, Cramm JM. Views of patients with multi-morbidity on what is important for patient-centered care in the primary care setting. *BMC Fam Pract.* 2020;21(1): 71. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01144-7>.
2. Ording A, Sorensen H. Concepts of comorbidities, multiple morbidities, complications, and their clinical epidemiologic analogs. *Clin Epidemiol.* 2013;5: 199-203. Available from: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S45305>.
3. Krpata DM, Blatnik JA, Novitsky YW, Rosen MJ. Evaluation of high-risk, comorbid patients undergoing open ventral hernia repair with synthetic mesh. *Surgery.* 2013;153(1): 120-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.06.003>.

Перспективним напрямком подальших досліджень є розробка протоколів доопераційного обстеження та хірургічного лікування жінок із коморбідними захворюваннями.

#### ВИСНОВКИ

У хворих із вентральними грижами можна здійснити більшість гінекологічних втручань, які можливі із застосуванням лапароскопічного доступу. Здійснення гінекологічного етапу операції не впливає на особливості герніопластики, а збільшення тривалості карбоксиперитонеуму є не критичним та не впливає на розвиток ускладнень та тривалість стаціонарного лікування.

6. Пат. на корисну модель № 114419 Україна, МПК (2017.01) А 61 В 17/42. Спосіб мобілізації матки при ендоскопічних гінекологічних операціях / К. Ю. Пархоменко, Р. В. Павлов винахідники ; заявник та патентовласник Харківська мед. акад. післядипломної освіти. – № у 2016 08933 ; заявл. 19.08.2016 ; опубл. 10.03.2017, Бюл. № 5 (72).
7. Пат. на корисну модель № 114414 Україна, МПК (2017.01) А 61 В 17/34. Спосіб ушивання кукси піхви при екстирпації матки / К. Ю. Пархоменко, Ю. О. Вінник, Р. В. Павлов, К. О. Ключко винахідники ; заявник та патентовласник Харківська мед. акад. післядипломної освіти. – № у 2016 08921 ; заявл. 19.08.2016 ; опубл. 10.03.2017, Бюл. № 5 (72).
8. Пат. на корисну модель № 114417 Україна, МПК (2017.01) А 61 В 17/34. Спосіб попередження спайкової хвороби після операцій на черевній порожнині / К. Ю. Пархоменко, В. В. Бойко, Р. В. Павлов винахідники ; заявник та патентовласник Харківська мед. акад. післядипломної освіти. – № у 2016 08926 ; заявл. 19.08.2016 ; опубл. 10.03.2017, Бюл. № 5 (72).
9. Опыт хирургического лечения симультанной патологии у гинекологических больных / А. Н. Шихметов, Л. А. Осин, А. А. Пазычев, А. М. Задикян // *Амбулаторная хирургия.* – 2018. – № 1–2. – С. 69–70. – Access mode : <https://doi.org/10.21518/1995-14772018-1-2-64-71>.

4. Dronova VL. [New approaches in anaesthesiological supply of simultaneous operations in females with combined gynecological and extragenital surgical pathology]. *Shpytalna khirurgiia.* 2015;2: 27-31. Available from: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2015.2.5227>. Ukrainian.
5. Zaporozhchenko BS, Kolodiy VV, Gorbunov AA, Zaporozhchenko MB, Muravyev PT, Kholodov IG. [Lifting laparoscopy in simultaneous surgery]. *Klinichna khirurgiia.* 2017;3: 5-8. Available from: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/53>. Russian.
6. Pat. Ukraine for utility model No. 114419. MPK (2017.01) A 61 V 17/42. Parkhomenko KYu, Pavlov RV, inventors; Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, assignee. [Method of mobilization of the uterus

in endoscopic gynecological operations]. No. u 2016 08933. 2017 Mar 10, Bull. No. 5 (72). Ukrainian.

7. Pat. Ukraine for utility model No. 114414. MPK (2017.01) A 61 V 17/34. Parkhomenko KYu, Vinnyk YuO, Pavlov RV, Klyuchko KO, inventors; Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, assignee. [Method of suturing the stump of the vagina during uterine extirpation]. No. u 2016 08921; 2017 Mar 10, Bull. No. 5 (72). Ukrainian.

7. Pat. Ukraine for utility model No. 114417. MPK (2017.01) A 61 V 17/34. Parkhomenko KYu, Boyko VV,

Pavlov RV, inventors; Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, assignee. [Method of prevention of adhesive disease after operations on abdominal cavity]. No. u 2016 08926; 2017 Mar 10, Bull. No. 5 (72). Ukrainian.

8. Shihmetov AN, Osin LA, Pazychev AA, Zadikjan AM. [Stationary replacement technologies in the surgical treatment of simultaneous pathology in gynecological patients]. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2018;1-2: 69-70. Available from: <https://doi.org/10.21518/1995-14772018-1-2-64-71>.

Отримано 04.09.20

УДК [616-099-02: 543.272.455] -092.9-07: 616.15-078: [577.175.823: 577.112.387] .088.6  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11825

I. Yu. Bagmut, I. L. Kolisnyk

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

## ACTIVITY OF THE MICROSOMAL OXIDATION SYSTEM IN RAT LIVER UNDER THE INFLUENCE OF SODIUM FLUORIDE

Activity of the microsomal oxidation system in rat liver under the influence of sodium fluoride

I. Yu. Bagmut, I. L. Kolisnyk

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

e-mail: kolisnik.igor@ukr.net

**Summary.** The pathogenesis of fluoride intoxication at the molecular, cellular and functional levels has not been sufficiently studied. There are very few modern data on these issues, so they are contradictory, since the effects of this trace element are multifaceted and cannot be characterized unambiguously.

**The aim of the study** – to learn the state of the monoxygenase system of rat hepatocytes under conditions of the formation of fluoride intoxication.

**Materials and Methods.** In the experiment, we used 30 sexually mature rats (N=30) of the Wistar population weighing 200–210 g for 1.5 months. Sodium fluoride solution was administered orally at doses of 1/10 DL50, which was 20 mg/kg of animal body weight.

**Results.** The results of experiments on the study of oxygen consumption by rat liver microsomes under fluoride intoxication indicated that the rate of endogenous respiration of microsomes, the rate of NADPH oxidation, the rate of NADH oxidation in the presence of EDTA, and the rate of lipid peroxidation increase under the influence of fluorides. Sodium fluoride stimulated an increase in all parameters of microsomal oxidation, except for cytochrome b5. It should be assumed that in this case there is an increase in the generation of reactive oxygen species, free radicals, which stimulate the development of free radical processes in the body and are, most likely, the leading link in oxidative stress.

**Conclusions.** These changes indicate a violation of the bioenergetics of hepatocytes associated with the mitochondrial apparatus and the development of hypoxic processes, which lead to a decrease in the activity of redox reactions occurring at the level of intracellular membranes and organelles.

**Key words:** sodium fluoride; microsomes; intoxication; liver; peroxidation; monoxygenase system.

### INTRODUCTION

The medical and biological problem of the effect of fluoride on biosystems remains open, because the limited scientific basis of fluoride intoxication at

Активність системи мікросомального окиснення в печінці щурів під впливом фториду натрію

І. Ю. Багмут, І. Л. Колісник

Харківська медична академія післядипломної освіти

**Резюме.** Патогенез фторидної інтоксикації на молекулярному, клітинному та функціональному рівнях недостатньо вивчений. Сучасних даних з цих питань дуже мало, тому вони суперечливі, оскільки ефекти цього мікроелемента багатогранні й не можуть бути однозначно охарактеризовані.

**Мета дослідження** – вивчити стан монооксигеназної системи гепатоцитів щурів в умовах інтоксикації фторидом натрію.

**Матеріали і методи.** В експерименті ми використовували 30 статевозрілих щурів (n=30) популяції Вістар масою 200–210 г протягом 1,5 місяця. Розчин фториду натрію вводили перорально у дозах 1/10 DL50, що становило 20 мг/кг маси тіла тварини.

**Результати.** Результати експериментів з дослідження споживання кисню мікросомами печінки щурів при фторидній інтоксикації свідчили, що швидкість ендогенного дихання мікросом, швидкості окиснення НАДФН, швидкості окиснення НАДН при наявності ЕДТА, швидкості пероксидного окиснення ліпідів зростають під впливом фторидів. Фторид натрію стимулював збільшення усіх параметрів мікросомального окиснення, крім цитохрому b5. Необхідно вважати, що при цьому має місце посилення генерації активних форм кисню, вільних радикалів, які стимулюють розвиток в організмі вільнорадикальних процесів і є провідною ланкою оксидативного стресу.

**Висновки.** Зміни свідчать про порушення біоенергетики гепатоцитів, пов'язаного із мітохондріальним апаратом і розвитком гіпоксичних процесів, які ведуть до зниження активності окисно-відновних реакцій, що перебігають на рівні внутрішньоклітинних мембран і органел.

**Ключові слова:** фторид натрію; мікросоми; інтоксикація; печінка; пероксидне окиснення; монооксигеназна система.

the molecular, cellular and functional levels with the definition of the pathophysiological mechanisms of intoxication under prolonged exposure to low doses of sodium fluoride [1]. Sodium fluoride has industrial

©I. Yu. Bagmut, I. L. Kolisnyk, 2020

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

4(6), 2020

synthesis and widespread use in the economic and industrial activities of society. Modern data on these issues are contradictory, however, the effects of sodium fluoride are multifaceted and require careful study of the effect of the chemical on the body. In conditions of exposure to negative factors of the environment and work environment to assess its reserve capabilities, the degree of resistance to adverse effects, the most appropriate methods for studying the modifying effect of chemical pollutants at the level of the microsomal oxidase system with a parallel study of a possible adverse effect at the level of membrane-structured enzymes [2].

The liver, lungs, skin, kidneys, spleen, adrenal glands, cells of the immune system and other organs are involved in the biotransformation of xenobiotics in the body. [3] However, the main enzyme systems involved in the transformation of xenobiotics are localized in hepatocytes, where, as a result of redox reactions and conjugation reactions, the chemical is modified and eliminated by excretory systems. These enzyme systems are localized in mitochondria, microsomes, or hyaloplasm. The detoxification of chemical compounds can proceed by the type of chemical oxidation, reduction, hydrolytic transformation, or by conjugation. The main laboratory carrying out these processes is the endoplasmic reticulum of liver cells, the microsomes of which contain a significant amount of ribonucleic acids, phospholipids and proteins [4]. However, in the existing scientific literature data on microsomal oxidation under conditions of long-term intake of fluorine compounds into the body have not been fully reflected. [5] The question of the biogenic effect of fluoride on the body remains open. The pathogenesis of fluoride intoxication at the molecular, cellular and functional levels has not been sufficiently studied. There are very few modern data on these issues, so they are contradictory, since the effects of this trace element are multifaceted and cannot be characterized unambiguously. [6]

**The aim of the study** was to learn the state of the monooxygenase system of rat hepatocytes under conditions of the formation of fluoride intoxication.

#### MATERIALS AND METHODS

The work was carried out in accordance with the plan of scientific research of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine and is a fragment of the research work of the Department of Clinical Pathophysiology, Topographic Anatomy and Operative Surgery "Pathophysiological mechanisms of action of radiotoxins on the body and the principles of early diagnosis and correction" (state registration number 0117U000589, 2017–2021).

In the experiment, we used 30 sexually mature rats (N=30) of the Wistar population weighing 200–

210 g for 1.5 months. Sodium fluoride solution was administered orally at doses of 1/10 DL50, which was 20 mg/kg of animal body weight. After the end of the experiment, the animals were decapitated with subsequent isolation of the liver, which was washed with saline and homogenized. When working with animals, we were guided by the requirements of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used in Experiments and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986), Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006 "On the Protection of Animals from Cruelty." Homogenates were prepared in 100 Mm Tris-HCl buffer, pH = 7.4.

The state of microsomal oxidation was assessed by respiratory and enzymatic activity, the content of cytochromes P-450 and b5. Microsomes of the endoplasmic reticulum of hepatocytes were isolated by the method of Komoth S. A., Narayan K. A. The protein content in the suspension was determined by the modified Lowry method. Oxygen consumption by the suspension of microsomes was recorded using a closed platinum oxygen Clarke electrode on a PA-3 polarograph. Measurements of NADPH-cytochrome C-reductase and NADP-cytochrome C-reductase activity were recorded on a two-beam spectrophotometer "Specord" at a wavelength of  $\lambda = 550$  nm by the method of Emster L. et al. The determination of cytochromes P-450 and b5 was carried out in a suspension of hepatocyte microsomes according to the method of Omura T., Sato R. In this case, the measurement of cytochromes b5 was based on determining the difference in the absorption of oxidized and reduced the established forms of hemoprotein, and cytochrome P-450 – by measuring the absorption of the complex, reduced cytochrome P-450 with carbon monoxide. The content of cytochromes was determined using an SF-46 spectrophotometer.

To determine the rate of the oxidized demethylation reaction, the microsomal suspension was added to the incubation medium, initiating it by adding NADPH. The reaction was terminated with TCA acid, treated with alkali, the protein was precipitated by centrifugation, and the presence of p-nitrophenol was determined spectrophotometrically at a wavelength of  $\lambda = 436$  nm on an SF-46 spectrophotometer. The resulting digital material was processed by statistical methods.

#### RESULTS

The study of the activity of O-demethylase, NADPH-cytochrome C-reductase and NADH-cytochrome C-reductase showed that with fluoride intoxication there is a significant increase in these parameters (Table 1).

The results of experiments on the study of oxygen consumption by rat liver microsomes under fluoride intoxication (Table 2) indicated that the rate

**Table 1.** O-demethylase activity (nmol P-nitrophenol/min/mg protein) and NADH-NADPH-cytochrome C-reductase (nmol cytochrome C/min/mg protein) liver microsome activity

Indicators	Groups of animals, number (M ± m)	
	Control n=14	Fluoride intoxication at doses of 1/10 DL50 n=13
O-demethylase	6.80±0.64	14.5±1.21 P<0.05
NADPH cytochrome C reductase	190.8±21.60	270.20±40.61 P<0.05
NADH cytochrome C reductase	940.6±35.8	1480.7±90.21 P<0.05

**Table 2.** Oxygen consumption by rat liver microsomes during fluoride intoxication (nmol O<sub>2</sub>)

Indicators	Groups of animals, number (M ± n)	
	Control n=14	Fluoride intoxication at doses of 1/10 DL50 n=14
Endogenous rate respiration of microsomes	1,50±0,27	3.25±0.271 P<0.05
Oxidation rate of NADPH	3.20±0.41	6.80±0.431 P<0.05
Oxidation rate NADPH in the presence of EDTA	2.80±0.36	7.40±0.351 P<0.05
Peroxide rate lipid oxidation	0.44±0.12	3.10±0.181 P<0.05

of endogenous respiration of microsomes, the rate of NADPH oxidation, the rate of NADH oxidation in the presence of EDTA, and the rate of lipid peroxidation increase under the influence of fluorides. Moreover, the latter have a more significant impact on all indicators. Attention is drawn to a significant acceleration of lipid peroxidation in comparison with the control by 7.0 times (fluoride intoxication).

The results of experiments on the study of the content of cytochrome monooxygenase system showed no differences with the control of the content of cytochrome bs in fluoride intoxication. There was a noticeable 1.95-fold increase in the concentration of cytochrome P-450 compared to the control. It should be noted that in this case, the presence of a specific effect of fluorides can be assumed.

## CONCLUSIONS

Thus, the studies performed indicate that during these changes induced by fluorides, most parameters of microsomal oxidation increased quantitatively. Sodium fluoride at doses of 1/10 DL50 stimulated an increase in all parameters of microsomal oxidation, except for cytochrome b5. It should be assumed that in this case there is an increase in the generation of reactive oxygen species, free radicals, which stimulate the development of free radical processes in the body and are, most likely, the leading link in oxidative stress [7, 8]. Attention is also drawn to the fact of the specific effect of fluorides on long-term indicators of microsomal oxidation. These changes indicate a violation of the bioenergetics of hepatocytes associated with the mitochondrial apparatus and the development of hypoxic processes, which lead to a decrease in the activity of redox reactions occurring at the level of intracellular membranes and organelles [9].

## LIST OF LITERATURE

1. Алехина Д. А. Влияние малых доз неорганических соединений фтора на уровень свободнорадикального окисления и внутриклеточных защитных систем в сердце, лёгких и печени / Д. А. Алехина, А. Г. Жукова, Т. Г. Сазонтова // Технологии живых систем. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 49–56.
2. Казарина Л. Н. Медицинские аспекты комплексной профилактики и лечения флюороза у детей, проживающих в эндемичном районе / Л. Н. Казарина, А. Н. Самаркина, А. Е. Пурсанова // Медицинский альманах. – 2015. – № 3. – С. 172–175.
3. Экспериментальные исследования внутриклеточных защитных механизмов печени в развитии хронической фтористой интоксикации / А. Г. Жукова, Н. Н. Михайлова, Т. К. Ядыкина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 5. – С. 21–24.
4. Akimov O. Ye. Influence of combined nitrate and fluoride intoxication on connective tissue disorders in rats gastric mucosa / O. Ye. Akimov, A. V. Mischenko, V. O. Kostenko // Archives of the Balkan Medical Union. – 2019. – Vol. 54 (3). – P. 11–15.
5. Yelins'ka A. M. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response / A. M. Yelins'ka, O. Y. Akimov, V. O. Kostenko // Ukrainian Biochemical Journal. – 2019. – Vol. 91 (1). – P. 80–85.
6. Akimov O. Ye. Correction of destructive changes in connective tissues of different organs during chronic nitrate and fluoride intoxication by nanosized silica oxide / O. Ye. Akimov, I. O. Kovalova, V. O. Kostenko // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Vol. 9 (5). – P. 547–555.
7. The toxic impact of monosodium glutamate in rats / I. Krynytska, M. Marushchak, L. Naumova, L. Mazur // Jordan Medical Journal. – 2019. – Vol. 53 (2). – P. 91–101.
8. Акімов О. Є. Корекція оксидативного стресу в слизовій оболонці шлунка щурів ентеросорбентами різних класів за умов хронічної нітратно-фторидної інтоксикації / О. Є. Акімов, А. В. Міщенко, В. О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 19(2). – С. 103–106.
9. Akimov O. Ye. Superoxide and peroxynitrite production in gastric mucosa of rats under combined nitrate-fluoride intoxication / O. Ye. Akimov, V. O. Kostenko // Journal of the Grodno State Medical University. – 2018. – Vol. 16 (6). – P. 730–734.

## REFERENCES

1. Alekhina DA, Zhukova AG, Sazontova TG. [Low dose of fluoride influences to free radical oxidation and intracellular protective systems in heart, lung and liver]. *Tekhnologii zhyvykh sistem*. 2016;13(6): 49-56. Russian.
2. Kazarina LN, Samarkina AN, Pursanova AE. [Medical aspects of complex prophylaxis and treatment of fluorosis in the case of children living in endemic district]. *Med almanakh*. 2015;(3): 172-5. Russian
3. Zhukova AG, Mikhailova NN, Yadykina TK, Alekhina DA, Gorokhova LG, Romanenko DV, et al. [Experimental studies of intracellular liver protective mechanisms in development of chronic fluorine intoxication]. *Meditsina truda i promysh ekol*. 2016;5: 21-4. Russian
4. Akimov OY, Mischenko AV, Kostenko VO. Influence of combined nitrate and fluoride intoxication on connective tissue disorders in rats gastric mucosa. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019;54(3): 11-5.
5. Yelins'ka AM, Akimov OY, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2019;91(1): 80-5.
6. Akimov OYe, Kovalova IO, Kostenko VO. Correction of destructive changes in connective tissues of different organs during chronic nitrate and fluoride intoxication by nanosized silica oxide. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(5): 547-55.
7. Krynytska I, Marushchak M, Naumova L, Mazur L. The Toxic Impact of Monosodium Glutamate in Rats. *Jordan Medical Journal*. 2019;53(2): 91-101.
8. Akimov OYe, Mishchenko AV, Kostenko VO. [Correction of oxidative stress in gastric mucosa of rats by enterosorbents of different classes during chronic nitrate fluoride intoxication]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2019;19(2): 103-6. DOI 10.31718/2077-1096.19.2.103. Ukrainian.
9. Akimov OYe, Kostenko VO. Superoxide and peroxynitrite production in gastric mucosa of rats under combined nitrate-fluoride intoxication. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2018;16(6): 730-4.

Received 02.09.20

## ОГЛЯДИ REVIEWS

УДК 616.119:[547.458+547.466.64]-092.9  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11826

Г. Г. Габор, Я. Я. Боднар, В. С. Габор

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

### РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Ремоделювання печінки при синдромі поліорганної недостатності

Г. Г. Габор, Я. Я. Боднар, В. С. Габор

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

**Резюме.** Основні принципи лікування синдрому гострого ушкодження легень залишаються симптоматичними і спрямовані перш за все на підтримання й нормалізацію оксигенації та усунення причин, що лежать в основі гострого ушкодження легень. У сучасній літературі недостатньо уваги надається корекції морфофункціональних ушкоджень серця, нирок і печінки.

**Мета дослідження** – проаналізувати літературні джерела щодо особливостей ремоделювання печінки при синдромі поліорганної недостатності.

**Матеріали і методи.** У дослідженні опрацьовані наукові публікації за останнє десятиліття, які доступні у мережі «Internet», ключовими словами були «синдром поліорганної недостатності», «ремоделювання печінки».

**Результати.** Узагальнюючи аналіз літературних джерел, можна говорити про прогрес у вивченні поліорганної недостатності при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС), удосконалення термінів і понять, хоча й до сьогодні у наукових джерелах зустрічаються дискусійні дані. Багато сучасних досліджень стосується особливостей компенсаторно-приспосувальних, детоксикаційних і обмінних процесів та взаємозв'язків між морфометричними параметрами печінкових вен та часток печінки за умов поліорганної недостатності при ГРДС.

**Висновки.** Аналітичний огляд основних тенденцій наукових досліджень вказує на важливе місце у патогенезі синдрому поліорганної недостатності структурних змін печінки як центрального органа, якому належить провідне значення в забезпеченні, на рівні стромально-паренхіматозних відношень, компенсаторно-приспосувальних, детоксикаційних і обмінних процесів. Це обґрунтовує необхідність подальшого розширення і поглиблення уявлень про основні структурні зміни, що розвиваються при цьому синдромі.

**Ключові слова:** поліорганна недостатність; гострий респіраторний дистрес-синдром; печінка; ремоделювання.

©Г. Г. Габор та ін., 2020

Liver remodeling in polyorganic insufficiency syndrome

H. H. Habor, Ya.Ya. Bodnar, V. S. Habor

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: gaborgg@tdmuedu.ua

**Summary.** The basic principles of treatment of acute lung injury syndrome remain symptomatic and are aimed primarily at maintaining and normalizing oxygenation and eliminating the causes underlying acute lung injury. In the modern literature insufficient attention is paid to the correction of morphofunctional damage of the heart, kidneys and liver.

**The aim of the study** – to analyze the literature on the features of liver remodeling in polyorganic insufficiency syndrome.

**Materials and Methods.** The study looked at scientific publications over the last decade that are available on the Internet, with the keywords "polyorganic insufficiency syndrome", "liver remodeling".

**Results.** Summarizing the analysis of literature sources, we can talk about progress in the study of the field of organ failure in ARDS, improvement of terms and concepts, although to this day in scientific sources there are debatable data. Many modern studies relate to the features of compensatory-adaptive, detoxication and metabolic processes and the relationship between the morphometric parameters of the hepatic veins and liver lobes in the field of organ failure in ARDS.

**Conclusions.** Analytical review of the main trends of scientific research indicates an important place in the pathogenesis of polyorganic insufficiency syndrome structural changes of the liver as a central organ, which has a leading role in ensuring, at the level of stromal-parenchymal relationships, compensatory-adaptive, detoxification and metabolic processes. This justifies the need for further expand and deepen the understanding of the main structural changes that develop in this syndrome.

**Key words:** polyorganic insufficiency; acute respiratory distress syndrome; liver; remodeling.

**ВСТУП**

Основні принципи лікування синдрому гострого ушкодження легень залишаються симптоматичними і спрямовані перш за все на підтримання і нормалізацію оксигенації та усунення причини, що лежать в основі гострого ушкодження легень [1–3]. У сучасній літературі недостатньо уваги надається корекції морфофункціональних ушкоджень серця, нирок і печінки [4, 5].

У наш час найбільш повно у хворих із синдромом гострого ушкодження легень/респіраторним дистрес-синдромом вивчені клініко-морфологічні зміни легень, головного мозку, нирок [6, 7]. Однак безперечно, у патогенезі синдрому поліорганної недостатності важливе місце займають структурні зміни печінки як центрального органа, якому належить провідне значення у забезпеченні на рівні стромально-паренхіматозних відносин компенсаторно-приспосувальних, детоксикаційних і обмінних процесів та взаємозв'язки між морфометричними параметрами печінкових вен та часток печінки [8–11].

**Метою дослідження** було проаналізувати літературні джерела щодо особливостей ремоделювання печінки при синдромі поліорганної недостатності.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

У дослідженні опрацьовані наукові публікації за останнє десятиліття, які доступні у мережі «Internet», ключовими словами були «синдром поліорганної недостатності», «ремоделювання печінки».

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ**

Тканинне ремоделювання – це динамічний процес, який полягає у модифікації первинної організації та функції тканини [12].

У наш час найбільш повно у хворих із синдромом гострого ушкодження легень/респіраторним дистрес-синдромом вивчені клініко-морфологічні зміни легень, головного мозку, нирок [13–15]. Однак безперечно, у патогенезі синдрому поліорганної недостатності важливе місце займають структурні зміни печінки як центрального органа, якому належить провідне значення в забезпеченні, на рівні стромально-паренхіматозних відношень, компенсаторно-приспосувальних, детоксикаційних і обмінних процесів [16–18].

Синдром поліорганної недостатності є провідною ланкою патогенезу тяжкої травми. Понад 80 % травм, які виникають на дорозі, – це політравми. У структурі таких травм серйозною проблемою є ушкодження шкіри з виникненням скальпованих ран. Ці рани можуть зумовити низку ускладнень, пов'язаних із кровотечею, втратою рідини, погли-

бленням шоку, можливістю подальшого омертвіння шкірних клаптів із розвитком септичних станів, і, як наслідок, – появою поліорганної недостатності [19–21].

У гістологічних препаратах печінки А. А. Гудима та співавт. [19] встановили, що через 1-шу добу після моделювання тяжкої травми найбільш поширеними змінами у печінці є наростання розладів кровообігу та стромальна клітинна інфільтрація, що призводять до появи дистрофічних змін у паренхіматозних структурах. Центральні вени та синусоїди централобулярно розширювались, проте вони не були повнокровними. Печінкові часточки зберігали радіальну структуру, гепатоцити були однаковими на всьому протязі трабекул. Цитоплазма гепатоцитів ставала переважно зернистою. Ядра гепатоцитів були оптично пустими, проте мали чітку не зруйновану оболонку. Виражено контурувалися ядерця. Агрегація еритроцитів спостерігалась у синусоїдах периферичних відділів часточки. При вивченні гістологічної структури печінки на 3-ю добу після тяжкої травми спостерігалися наступні зміни: радіарна будова печінкової часточки була зруйнована. Виявлялись гепатоцити різних розмірів і форм. Цитоплазма клітин ставала зернистою, неоднорідною. Виявлялись поодинокі двоядерні гепатоцити. В централобулярних гепатоцитах переважали явища дистрофії і некрозу.

Гістологічне дослідження мікропрепаратів печінки К. О. Герасименка у випадку політравми засвідчило: нерівномірність кровонаповнення, складі з еритроцитів і фібринові тромби в судинах мікроциркуляторного русла, фібриноідний некроз стінок кровоносних судин, ділянки вакуольної дистрофії та некрозів гепатоцитів [22]. За даними В. П. Ужви [23], гостра післяопераційна поліорганна недостатність супроводжується морфофункціональними змінами печінки у вигляді «ішемічного гепатиту» (ІГ) або «ішемічного інфаркту печінки» (ІП). ІГ пов'язують із функціональними і морфологічними порушеннями в печінці, які виникають при неоклюзійному порушенні артеріального кровопостачання. Причиною таких порушень можуть бути гостра лівошлуночкова недостатність або тривалий колапс, САГ у зв'язку з кровотечею, інфаркт міокарда, ускладнений кардіогенним шоком, аритмогенний колапс, постреанімаційні стани з САГ, тромбоемболія легеневої артерії. При зменшенні перфузійного тиску в печінці достатнє кисневе насичення крові спостерігали тільки в перипортальних зонах і воно швидко падає при наблизенні до центральної частини часточки, яка найбільш чутлива до метаболічних ушкоджень. Виражена гіпоксія централобулярних печінкових клітин призводить до розвитку некрозу і в ряді випадків інфаркту. Описано і прямі ушкодження печінки при гострих роз-

ладах кровообігу в клініці у хворих на інфаркт міокарда, а також масивні централобулярні некрози печінки у пацієнтів, які померли від недостатності кровообігу. За даними наведеної статистики, серед 18 230 аутопсій гострі ішемічні ушкодження печінки виявляли в 0,13 % спостережень. У цілому гостра ішемія печінки викликає ряд складних клінічних та функціонально-морфологічних змін, тяжкість яких залежить від поширеності ураження та тривалості аноксії. При тривалості ішемії понад 40–60 хв виникають незворотні дистрофічні зміни і вогнищеві некрози в печінці. Зона ішемічного некрозу може бути незначною або досягати розмірів цілої частки, і тоді її позначали як «ішемічний інфаркт печінки» (ІП). Розпізнавання ІГ або ІП утруднене і, як правило, за життя хворого діагностують лише наслідок – гостру печінкову недостатність. При розвитку синдрому печінково-ниркової недостатності хворі живуть не більше 10 днів. На аутопсії печінка збільшена в розмірі, з гладкою поверхнею, в'яла (дрябля). На розрізі омертвіла ділянка печінки має блідо- або сіро-жовте забарвлення, зазвичай клиноподібної форми, чітко обмежена від навколишньої тканини, з оперізуючою його застійною геморагічною смужкою. У вогнищах некрозу можуть виявлятися порожнини розпаду. При цьому спостерігали виражені зміни всіх паренхіматозних органів. При мікроскопічному дослідженні визначали дві зони: центральну – з некрозом усіх тканин і периферичну – з некрозом гепатоцитів і запальною реакцією. Субкапсулярні поля не виражені, порталні поля по периферії, як правило, збережені. При дрібно-вогнищевих ушкодженнях і сприятливому результаті захворювання у вогнищі некрозу розростається сполучна тканина, що заміщає некротизовану паренхіму, або утворюється кіста [24–26].

О. І. Каменська та співавт. [27] досліджували вплив післяопераційного синдрому поліорганної недостатності на ранню летальність при хірургічному лікуванні гострого порушення кровообігу головного мозку за геморагічним типом у 224 пацієнтів. Супутні захворювання з вираженими клінічними симптомами, порушення функції органів і систем відзначені у 184 пацієнтів, у тому числі серцево-судинні — у 159 (71 %), печінки — у 58 (26 %), рідше — органів дихання — у 24 (11 %), нирок — у 19 (8 %). Нерідко спостерігали поєднане ураження двох органів і систем та більше: зокрема, серцево-судинної і дихальної — у 18 (8 %), серцево-судинної та видільної — в 15 (7 %), печінки та дихальної системи — у 6 (3 %). Цікаво, що показник функції печінки (вміст білірубину) незначно і недостовірно змінювався на різних етапах лікування. Це зумовлене значним коливанням її резервів. Так, при резекції 1/3 печінки її функція не порушується [27].

Одним із компонентів синдрому поліорганної недостатності при критичному стані будь-якої етіології є гостра печінково-ниркова недостатність (ГПНН), що за частотою виникнення займає друге місце після дихальної недостатності [28]. Істотну роль у патогенезі ГПНН відводять порушенням кровообігу в печінці. Відзначено високий рівень кореляції між тяжкістю токсичної гепатопатії та зниженням печінкового кровотоку. Про роль гіпоксії у патогенезі ГПНН свідчить зниження  $pO_2$  у воротній вені, а також пряма кореляція між регіонарною гіпоксією печінки та зниженням печінкового кровотоку [29]. Разом з тим, не встановлені істотні зміни об'ємного артеріального кровотоку в печінці, що, ймовірно, зумовлено централізацією кровообігу в критичних умовах. У печінці при критичному стані унаслідок травматичного стану виникають ознаки гідропічної та жирової дистрофії, порушення білкового обміну. При цьому пригнічення функціонування системи детоксикації організму швидко призводить до виражених порушень процесів дезамінування, переамінування, зниження активності та вмісту основних компонентів монооксигеназної системи гепатоцитів. Встановлено виражене зниження активності анілінгідроксилази й амідопірин-М-метилази, а також вмісту в печінці мікросомальних білків, у тому числі цитохромів P-450 та  $b_5$ , що свідчить про формування так званого цитолітичного синдрому та розвитку «traumatic hepatitis» [28].

За даними І. Я. Дзюбановського та співавт. [30], які досліджували поліорганну дисфункцію у хворих на гострий поширений перитоніт, при токсичній стадії даної патології у печінці тварин в централобулярних ділянках печінкової часточки переважала гідропічна дистрофія гепатоцитів, а також розширення і повнокров'я центральних вен та синусоїдів. У перипортальних трактах відмічалися незначна інфільтрація мононуклеарними гістіоцитами та нейтрофільними лейкоцитами, помірне розширення дрібних жовчних проток, що свідчить про централобулярний холестаз. Термінальна стадія морфологічно проявлялась поєднанням некробіотичних змін гепатоцитів з ДВЗ-синдромом.

Д. А. Шкурупій [31] порівнював дистрофічні зміни печінки у новонароджених із синдромом поліорганної недостатності залежно від виду основного захворювання. Ознаки паренхіматозної дистрофії печінки з дисконфлексцією печінкових балок і появою вакуолей спостерігались в 25 випадках (96,15 %) у дітей, померлих від наслідків асфіксії при народженні, й у 31 випадку (88,57 %) в дітей, які померли від наслідків перинатального інфікування. Більшість гепатоцитів, розташована, як правило, в центрі печінкових часточок і була збільшена в розмірі, у цитоплазмі їх визначали

різного розміру світлі вакуолі, що містили прозору рідину. В середньому за даними проведених морфометричних досліджень зі 100 клітин у полі зору в дітей, які померлих від наслідків асфіксії при народженні в стані гідропічної дистрофії, знаходилося 38,72 % печінкових клітин, а у дітей, померлих від наслідків перинатального інфікування, – 31,39 %. В окремих випадках вищеописані вакуолі гепатоцитів займали практично весь об'єм цитоплазми, ядро при цьому було зміщене на периферію і мало пікнотичні зміни. У деяких з таких гепатоцитів межі цитоплазми визначалися нечітко, що, імовірно, могло свідчити про початкові явища плазмолілізу. В середньому відносна кількість гепатоцитів, в яких спостерігалися явища балонної дистрофії, складала 37,3 % від дистрофічних гепатоцитів у дітей, померлих від наслідків асфіксії при народженні, й 31,25 % у дітей, які померлих від наслідків перинатального інфікування. В 2 випадках у дітей, померлих від наслідків асфіксії при народженні (7,69 %), і в 3 випадках у дітей, померлих від наслідків перинатального інфікування (8,57 %), в гепатоцитах були відмічені процеси кальцинозу й омилування.

У декомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення (СТС) залежно від поширеності й глибини ушкодження тканин розвиваються такі грізні ускладнення, як синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, гострий респіраторний дистрес-синдром і, як наслідок, поліорганні порушення, які характеризуються ураженням внутрішніх органів, перш за все печінки. В динаміці декомпресійного періоду СТС зміни структури печінки характеризувалися повнокров'ям капілярів центрів часточок, розширенням центральних вен, агрегацією клітин з утворенням тромбів у судинах, фібриноїдним набуханням їх стінок і вираженим набряком простору Діссе. Крім того, виявлені порушення балкової будови печінки, дистрофія і некрози гепатоцитів, розширення портальних трактів та інфільтрація печінки лімфоцитарно-макрофагальними клітинами. Площа кровоносних судин і центральних вен неухильно збільшувалася і досягала максимальних значень на 14-ту добу спостереження. Ці зміни супроводжувалися збільшенням площі синусоїдів, зростанням чисельної щільності гепатоцитів з жировою і зернистою дистрофією, а також клітин Купфера [32].

О. А. Вільцанок та співавт. досліджували морфологічні зміни в кишковій стінці, печінці та нирках у динаміці гострої експериментальної странгуляційної кишкової непрохідності. Гістологічні зміни в печінці характеризувались набряком, наявністю вогнищ некрозу, жировою та білковою дистрофією [33]. С. Н. Переходов та співавт. [34], описуючи деякі аспекти патогенезу поліорганної недостатності при гострій кишковій непрохідності, стверджують, що бактеріальні токсини і продукти аутолізу тка-

нин, які надходять у великій кількості в лімфу і загальний кровотік, мають ушкоджувальну дію на органи-мішені, в тому числі й на печінку, що проявляється холестазом та гострою печінковою недостатністю.

При дослідженні морфології поліорганної недостатності при еклампсії виявлено централобулярний вогнищевий некроз гепатоцитів, розширення і повнокров'я синусоїдів [35].

Xi-Ping Zhang et al. [36] при моделюванні у щурів гострого панкреатиту, що також може бути причиною поліорганної недостатності, виявили в печінці при гістологічному дослідженні набряк гепатоцитів, ацидофільну денатурацію, скупчення апоптичних тілець, інфільтрацію запальними клітинами, адгезію лейкоцитів до стінок судин у портальних ділянках, білі згустки (тромби) у венулах, і повнокров'я синусоїдів, і ділянки некрозу печінкових часточок.

Печінка істотно впливає на метаболічні й захисні механізми при сепсисі. Печінка активно модулює запальний процес шляхом фільтрації та інактивації бактерій і їх продуктів (наприклад ендотоксину), вазоактивними речовинами і медіаторами запалення. Крім того, активована печінка сама виробляє і вивільняє велику кількість різних цитокінів, біологічно активних ліпідів і білків гострої фази. «Рання» печінкова дисфункція зустрічається в перші години сепсису і пов'язана з гепатолієнальною гіпоперфузією. Це може призвести до різкого збільшення в крові біологічних маркерів ураження печінки (трансаміназ, лактатдегідрогенази, білірубину). «Пізня» печінкова дисфункція є більш підступним і зловісним процесом. Вона характеризується структурним та функціональним ушкодженням і може сприяти накопиченню бактерій, ендотоксинів і запальних молекул, які можуть викликати і/або підтримувати поліорганну недостатність [37].

Min He et al. [38] досліджуючи гістологічні зрізи печінки при сепсисі, спостерігали набухання гепатоцитів, невеликий некроз гепатоцитів та масивну інфільтрацію нейтрофілами.

J. G. Banks et al. [39] при дослідженні функції печінки при септичному шоці виявили наступні зміни: макроскопічно в усіх 22 випадках у печінці не виявлено змін. Мікроскопічно в печінці у 16 випадках виявлено зміни, що відображають різний ступінь неспецифічних реактивних змін з вогнищевим некрозом гепатоцитів, гіперплазією клітин Купфера і запаленням портального тракту, венозним застоєм, ішемічним некрозом, жировим переродженням та внутрішньопечінковим холестазом. У шести випадках, однак у печінці виявлено незвичайну картину холестазу. В них був середньої тяжкості холестаза, переважно перивенулярний, але в деяких препаратах поширений на перипор-

тальну зону; виявлено внутрішньоклітинну затримку жовчі, гіперплазію клітин Купфера й агрегати макрофагів. Крім того, однак на портално/паренхімальній поверхні (at the portal/parenchymal interface) холангіоли (канали Герінга) були помітно розширені та епітелій їх був набряклий.

Нейтрофільний поліморфізм був помітний в розширених холангіолах, а також навколо них та у перипортальній паренхімі [40]. Спостерігався помірний набряк порталних трактів із змішаною інфільтрацією запальними клітинами. Жовчні протоки були не змінені.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глумчер Ф. С. Острый респираторный дистресс-синдром: определение, патогенез, терапия / Ф. С. Глумчер // Мистецтво лікування. – 2004. – № 9. – С. 30–35.
2. Лазебник Л. Б. Возрастные изменения печени (клинические и морфологические аспекты) / Л. Б. Лазебник, Л. Ю. Ильченко // Клин. геронтол. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 3–8.
3. Марущак М. І. Зміни газового складу крові при експериментальному гострому ураженні легень у динаміці / М. І. Марущак // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2011. – № 1. – С. 14.
4. Wheeler A. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury / A. Wheeler // N. Engl. J. Med. – 2006. – No. 354. – P. 2564–2575.
5. Маєвський О. Є. Стереометричні зміни в печінці щурів при корекції мексидолом наслідків холодової травми шкіри / О. Є. Маєвський, І. В. Гунас // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – Т.7, № 1. – С. 23–31.
6. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes / K. D. Liu, B. T. Thompson, M. Ancukiewicz [et al.] // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39, No. 12. – P. 2665–2671.
7. Марущак М. І. Каспазний механізм активації апоптозу в патогенезі HCl-індукованого гострого ураження легень в експерименті / М. І. Марущак, Л. А. Грищук, Н. І. Ярема // Експериментальна і клінічна медицина. – 2012. – № 2. – С. 9–14.
8. Вацик М. М. Морфометричні взаємозв'язки печінкових вен та часток печінки у динаміці плодового періоду / М. М. Вацик, Ю. Е. Ахтемічук, Ю. Т. Роговий // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2010. – № 38. – С. 4–6.
9. Анализ морфометрических показателей гепатоцитов плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией / И. В. Сорокина, Е. С. Проценко, Н. А. Ремнева [и др.] // Теорет. і експерим. мед. – 2010. – № 3 (48). – С. 14–18.
10. Проценко Е. С. Морфометрические изменения печени плодов и новорожденных, рожденных от матерей с анемией / Е. С. Проценко, И. В. Сорокина // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (2). – С. 453–465.
11. Марущак М. І. Роль активних форм кисню у розвитку і прогресуванні гострого ураження легень в експерименті / М. І. Марущак // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 104–108.

#### ВИСНОВКИ

Аналітичний огляд основних тенденцій наукових досліджень вказує на важливе місце у патогенезі синдрому поліорганної недостатності структурних змін печінки як центрального органа, якому належить провідне значення в забезпеченні, на рівні стромально-паренхіматозних відношень, компенсаторно-приспосувальних, детоксикаційних і обмінних процесів. Це обґрунтовує необхідність подальшого розширення і поглиблення уявлень про основні структурні зміни, що розвиваються при цьому синдромі.

12. Giannelli G. Tissue remodelling in liver diseases / G. Giannelli, V. Quaranta, S. Antonaci // Histology Histopathology. – 2003. – No. 18. – P. 1267–1274.
13. Давиденко І. С. Морфологічна діагностика гострого респираторного дистрес-синдрому / І. С. Давиденко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, № 1. – С. 84–88.
14. Патогенез и морфология острого повреждения легких / А. М. Голубева, В. В. Мороз, Г. Н. Мещеряков [и др.] // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 5. – С. 5–12.
15. Байбарина Е. Н. Нарушения функций почек при критических состояниях у новорожденных детей : автореф. дисс. на соискание уч. степени д-ра мед. наук / Е. Н. Байбарина. – М., 1999. – 34 с.
16. Анализ морфометрических показателей гепатоцитов плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией / И. В. Сорокина, Е. С. Проценко, Н. А. Ремнева [и др.] // Эксперим. і клініч. медицина. – 2010. – № 3. – С. 14–19.
17. Сизов Д. Н. Синдром последовательных органных повреждений в критических состояниях / Д. Н. Сизов, А. Л. Костюченко, А. Н. Бельских // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 2. – С. 22.
18. Кижяева Е. С. Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии / Е. С. Кижяева, И. О. Закс // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – №1. – С. 14–18.
19. Гудима А. А. Морфофункциональный стан печінки в умовах тяжкої травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри, та його корекція ксенодермопластиком / А. А. Гудима, Т. Я. Секеда, Т. В. Дацко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. – № 3 (17). – С. 119–125.
20. Ярема В. В. Особливості метаболізувальної функції печінки в динаміці раннього періоду політравми / В. В. Ярема, А. А. Гудима // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2012. – № 3 (29). – С. 106–109.
21. Селезнев С. А. Нарушения функции мозга и внутренних органов при сочетанной механической травме и терминальных состояниях: материалы к «круглому столу» / С. А. Селезнев, С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапот. – СПб. : НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2001. – 18 с.
22. Герасименко К. О. Синдром поліорганної недостатності при політравмі / К. О. Герасименко // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2009. – Т. 29, № 13. – С. 184–187.

23. Ужва В. П. Острый послеоперационный ишемический гепатит и гипотензия / В. П. Ужва // Клиническая хирургия. – 2000. – № 2. – С. 13–16.

24. Ужва В. П. Острая первичная послеоперационная надпочечниковая недостаточность у хирургических больных / В. П. Ужва, И. Г. Гагаркин, Г. Н. Гагаркин // Тез. докл. I Всеукр. съезда хирургов. – Львів; Київ. – 1994. – С. 204–210.

25. Гологорский В. А. Печеночно-почечный синдром как компонент полиорганной недостаточности у больных с инфекционно-токсическим шоком / В. А. Гологорский, Б. Р. Гельфанд, В. Е. Багдатов // Мед. реф. журн. – 1985. – № 2 (4). – С. 59.

26. Пономарёв А. А. Ишемический инфаркт печени / А. А. Пономарёв // Клиническая хирургия. – 1990. – № 9. – С. 53–56.

27. Baue A. E. Multiple organ failure / A. E. Baue, E. Faist, D. E. Fry // Pathophysiology, Prevention and Therapy. – 2000. – 712 p.

28. Бадінов О. В. Сучасні уявлення про патогенез ендотоксикозу посттравматичного генезу : огляд літератури / О. В. Бадінов, В. Д. Лук'янчук, Л. В. Савченкова // Современные проблемы токсикологии. – 2003. – № 4. – С. 10–16.

29. Шейко В. Д. Принципы лікування травматичної хвороби при політравмі / В. Д. Шейко // Клінічна хірургія. – 1998. – № 11. – С. 44–47.

30. Дзюбановський І. Я. Поліорганна дисфункція у хворих на гострий поширений перитоніт / І. Я. Дзюбановський, Б. О. Мігенько, К. Г. Поляцко // Харківська хірургічна школа. – 2007. – № 4. – С. 70–73.

31. Шкурупій Д. А. Порівняльна характеристика дистрофічних змін у новонароджених з синдромом поліорганної недостатності залежно від виду основного захворювання / Д. А. Шкурупій // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 204–206.

32. Изменения структуры печени и функции фагоцитирующих клеток при введении тромбовазима в декомпрессионном периоде экспериментального синдрома длительного сдавления / В. Ю. Радустов, Д. Д. Цырендоржиев, Х. Б. Цыренова [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 1. – С. 34–39.

33. Вільцанюк О. А. Морфологічні зміни в кишковій стінці, печінці та нирках у динаміці гострої експериментальної странгуляційної кишкової непрохідності / О. А. Вільцанюк, М. О. Хуторянський // Вісник морфології. – 2008. – № 14 (1). – С. 36–39.

34. Некоторые аспекты патогенеза полиорганной недостаточности при острой кишечной непроходимости / С. Н. Переходов, В. Е. Милуков, Д. Н. Телепанов [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 6. – С. 70–72.

35. Морфология полиорганной недостаточности при эклампсии. <http://www.nedug.ru/lib/lit/ anest/01oct/anest37/ anest.htm>

36. Pathological changes at early stage of multiple organ injury in a rat model of severe acute pancreatitis / X. P. Zhang, J. Zhang, M. L. Ma [et al.] // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2010. – No. 9. – P. 83–87.

37. Spapen H. Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure / H. Spapen // The Anatomical Record. – 2008. – Vol. 291. – P. 714–720.

38. Treatment with BX471, a CC chemokine receptor 1 antagonist, attenuates systemic inflammatory response during sepsis / M. He, R. Horuk, S. M. Mochhala [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2007. – No. 292. – P. 1173–1180.

39. Liver function in septic shock / J. G. Banks, A. K. Foulis, I. M. Ledingham [et al.] // J. Clin. Pathol. – 1982. – No. 35 (11). – P. 1249–1252.

40. Патогенетична роль нейтрофілних гранулоцитів у розвитку гострого ураження легень / А. А. Гудима, М. І. Марущак, Г. Г. Габор [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 3. – С. 82–86.

#### REFERENCES

1. Glumcher FS. [Acute respiratory distress syndrome: definition, pathogenesis, therapy]. *Mystetstvo likuvannia*. 2004;9: 30-5. Ukrainian.

2. Lazebnik LB, Ilchenko LY. [Age-related changes in the liver (clinical and morphological aspects)]. *Klin gerontol*. 2007;13(1): 3-8. Russian.

3. Marushchak MI. [Changes in the gas composition of blood in experimental acute lung injury in the dynamics]. *Zdobutky klinich i eksperym medytsyny*. 2011;1: 14. Ukrainian.

4. Wheeler A. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N. Engl J Med*. 2006;354: 2564-75.

5. Maevsky OE, Gunas IV. [Stereometric changes in the liver of rats during mexidol correction of the consequences of cold skin injury]. *Visnyk Vinnytskoho derzhavnoho medychnoho universytetu*. 2003;7(1): 23-31. Ukrainian.

6. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steingrub JS, Douglas IS, Matthay MA, Wright P, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med*. 2011;39(12): 2665-71.

7. Marushchak MI, Grishchuk LA, Yarema NI. [Caspazny mechanism of activation of apoptosis in the pathogenesis of HCl-induced acute lung injury in the experiment]. *Ekspyrymentalna i klinichna medytsyna*. 2012;2: 9-14. Ukrainian.

8. Vatsyk MM, Akhtemyichuk YE. [Morphometric relationships of hepatic veins and liver particles in the dynamics of the fetal period]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu*. 2010;38: 4-6. Ukrainian.

9. Sorokina IV, Protsenko ES, Remneva NA, Sherstyuk SA. [Analysis of morphometric parameters of hepatocytes of fetuses and newborns from mothers with preclampsia]. *Teoret i eksperim med*. 2010;3(48): 14-8. Russian.

10. Protsenko ES, Sorokina IV. [Morphometric changes in the liver of fetuses and newborns born to mothers with anemia]. *Visnyk morfolohii*. 2010;16(2): 453-65. Russian.

11. Marushchak MI. [The role of reactive oxygen species in the development and progression of acute lung injury in the experiment]. *Medychna khimiia*. 2012; 14(1): 104-8. Ukrainian.

12. Giannelli G, Quaranta V, Antonaci S. Tissue remodelling in liver diseases. *Histology Histopathology*. 2003;18: 1267-74.

13. Davydenko IS. [Morphological diagnosis of acute respiratory distress syndrome]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*. 2012;2(1): 84-8. Ukrainian.
14. Golubeva AM, Moroz VV, Meshcheryakov GN, Lysenko DV. [Pathogenesis and morphology of acute lung injury]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2005;1(5): 5-12. Russian.
15. Baybarina EN. [Renal dysfunction in critical conditions in newborns]. Doctor's Extended abstract. Moscow; 1999. Russian.
16. Sorokina IV, Protsenko ES, Remneva NA, Sherstyuk SA. [Analysis of morphometric parameters of hepatocytes of fetuses and newborns from mothers with preeclampsia]. *Eksperim i klinich meditsina*. 2010;3: 14-9. Russian.
17. Sizov DN, Kostyuchenko LA, Belskikh AN. [Syndrome of sequential organ damage in critical conditions]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2007;2: 22. Russian.
18. Kizhaeva ES, Zaks IO. [Multiple organ failure in intensive care]. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2004;1: 14-8. Russian.
19. Gudima AA, Sekela TY, Datsko TV. [Morpho-functional state of the liver in conditions of severe trauma combined with a mechanical defect of the skin, and its correction by xenodermoplasty]. *Aktualnye problemy transportnoy medytsyny*. 2009;3(17): 119-25. Ukrainian.
20. Yarema VV, Gudima AA. [Features of metabolic function of the liver in the dynamics of the early period of polytrauma]. *Aktualnye problemy transportnoy medytsyny*. 2012;3(29): 106-9. Ukrainian.
21. Seleznev SA, Bagnenko SF, Shapot YB. [Dysfunction of the brain and internal organs in concomitant mechanical trauma and terminal states]. *Materialy k "kruglomu stolu"*. SPb.: NII skoroy pomoshchi im. I.I. Dzhanelidze. SPb. 2001. Russian.
22. Gerasimenko KO. [Syndrome of multiorgan failure in polytrauma]. *Pytannia eksperymentalnoi ta klinichnoi medytsyny*. 2009;29(13): 184-7. Ukrainian.
23. Uzhva VP. [Acute postoperative ischemic hepatitis and hypotension]. *Klin khirurgiya*. 2000;2: 13-6. Russian.
24. Uzhva VP, Gagarkin IG, Gagarkin GN. [Acute primary postoperative adrenal insufficiency in surgical patients]. *Tez. dokl. i vseukr syezda khirurgov*. Lviv, Kyiv; 1994. Russian.
25. Gologorsky VA, Gelfand BR, Bagdatiev VE. [Hepatic-renal syndrome as a component of multiple organ failure in patients with infectious toxic shock]. *Med ref zhurn*. 1985;2(4): 59. Russian.
26. Ponomarev AA. [Ischemic liver infarction]. *Klin. khirurgiya*. 1990;9: 53-6. Russian.
27. Baue AE, Faist E, Fry DE. Multiple organ failure. *Pathophysiology, prevention and therapy*. 2000.
28. Badinov OV, Lukyanchuk VD, Savchenkova LV. [Modern ideas about the pathogenesis of endotoxicosis of post-traumatic origin (review of the literature)]. *Sovremennye problemy toksikologii*. 2003;4: 10-6. Russian.
29. Sheiko VD. [Principles of treatment of traumatic illness with polytrauma]. *Klinichna khirurgiia*. 1998;11: 44-7. Ukrainian.
30. Dzyubanovsky IY, Migenko BO, Polyatsko KG. [Multiorganic dysfunction in patients with acute peritonitis]. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2007;4: 70-3. Ukrainian.
31. Shkurupiy DA. [Comparative characteristics of dystrophic changes in newborns with multiorgan failure syndrome depending on the type of underlying disease]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2011;1(2): 204-6. Ukrainian.
32. Radustov VY, Tsyrendorzhiev DD, Tsyrenova HB, Zibarev AA. [Changes in the structure of the liver and the function of phagocytic cells with the introduction of thrombovazim in the decompression period of the experimental syndrome of prolonged compression]. *Bulleten SO RAMN*. 2011;31(1): 34-9. Russian.
33. Viltanyuk OA, Khutoryansky MO. [Morphological changes in the intestinal wall, liver and kidneys in the dynamics of acute experimental strangulation intestinal obstruction]. *Visnyk morfolohii*. 2008;14(1): 36-9. Ukrainian.
34. Perekhodov SN, Milyukov BE, Telepanov DN, Guryev GS. [Some aspects of the pathogenesis of multiple organ failure in acute intestinal obstruction]. *Khirurgiya*. 2010;6: 70-2. Russian.
35. Morphology of multiple organ failure in eclampsia. Available from: <http://www.nedug.ru/lib/lit/anest/01oct/anest37/anest.htm>.
36. Zhang XP, Zhang J, Ma ML, Cai Y, Xu RJ, Xie Q, Jiang XG, et al. Pathological changes at early stage of multiple organ injury in a rat model of severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9: 83-7.
37. Spapen H. Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure. *The anatomical record*. 2008;291: 714-20.
38. He M, Horuk R, Moochhala SM, Bhatia M. Treatment with BX471, a CC chemokine receptor 1 antagonist, attenuates systemic inflammatory response during sepsis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292: 1173-80.
39. Banks JG, Foulis AK, Ledingham IM, Macsween RN. Liver function in septic shock. *J Clin Pathol*. 1982;35(11): 1249-52.
40. Gudyma AA, Marushchak MI, Gabor GG, Kulitska MI. [Pathogenetic role of neutrophilic granulocytes in the development of acute lung injury]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2011;3: 82-6. Ukrainian.

Отримано 11.09.20

У. П. Гевко<sup>1</sup>, І. Г. Дікова<sup>2</sup>, Х. Я. Максів<sup>1</sup>, С. В. Дзига<sup>1</sup>, О. В. Бакалець<sup>1</sup>, Н. Б. Бегош<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>1</sup>  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця<sup>2</sup>

## ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ЙОГО КОМОРБІДНІСТЬ

## Цукровий діабет 2 типу та його коморбідність

У. П. Гевко<sup>1</sup>, І. Г. Дікова<sup>2</sup>, Х. Я. Максів<sup>1</sup>, С. В. Дзига<sup>1</sup>,  
О. В. Бакалець<sup>1</sup>, Н. Б. Бегош<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>1</sup>  
Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця<sup>2</sup>

**Резюме.** Цукровий діабет є складною проблемою охорони здоров'я, яка за останні кілька десятиліть викликає занепокоєння міжнародного рівня.

**Мета дослідження** – проаналізувати літературні джерела щодо коморбідних патологій, які поєднано перебігають з цукровим діабетом 2 типу (T2DM).

**Матеріали і методи.** У дослідженні опрацьовано наукові публікації за останнє десятиліття, які доступні у мережі «Інтернет», ключовими словами були: «цукровий діабет 2 типу», «коморбідність», «супутні захворювання».

**Результати.** Мультиморбідність, наявність двох або більше хронічних захворювань, є характерним для пацієнтів з T2DM, що робить мультиморбідність у цій популяції важливим клінічним пріоритетом. Через схожі фактори ризику, такі, як ожиріння, ендотеліальна дисфункція, запалення судин та дисліпідемія, хворі на T2DM мають більш високий ризик серцево-судинних ускладнень, хвороб нирок та гіпертензії. Також у пацієнтів із T2DM встановлено більш високий ризик депресії, захворювань шлунково-кишкового тракту, щитоподібної залози та хронічного обструктивного захворювання легень. T2DM тісно пов'язаний із надмірною масою тіла та низькою фізичною активністю. Ще одним ускладненням T2DM є еректильна дисфункція. Хоча більшість наукової літератури присвячена розвитку T2DM у хворих на панкреатит, існує її зворотна залежність: екзокринна недостатність підшлункової залози виявляється у 35 % хворих на T2DM. Крім того, високий рівень дефіциту вітаміну D є ще одним фактором, пов'язаним як із ожирінням, так і з діабетом 2 типу.

**Висновки.** Аналіз літературних джерел свідчить про значну поширеність коморбідності у хворих на цукровий діабет 2 типу, що обґрунтовує необхідність детальнішого й всебічного дослідження механізмів розвитку поєднаної патології, особливостей перебігу, методів профілактики, лікування та попередження ускладнень.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу; коморбідність; поширеність.

## Type 2 diabetes mellitus and its comorbidity

U. P. Hevko<sup>1</sup>, I. G. Dikova<sup>2</sup>, Kh. Ya. Maksiv<sup>1</sup>,  
S. V. Dzyha<sup>1</sup>, O. V. Bakalets<sup>1</sup>, N. B. Behosh<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University<sup>1</sup>  
O. Bohomolets National Medical University<sup>2</sup>

e-mail: bakalets@tdmu.edu.ua

**Summary.** Diabetes is a complex health problem that has caused international concern over the past few decades.

**The aim of the study** – to analyze the literature sources on comorbid pathologies that are combined with the type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Materials and Methods.** Scientific publications for the last decade was examined in the study, which are available in the Internet, the key words were “type 2 diabetes mellitus”, “comorbidity”, “concurrent diseases”.

**Results.** Multimorbidity, presence of two or more chronic diseases [8], is characteristic for patients with T2DM, which makes multimorbidity an important clinical priority in this population. Because of similar risk factors such as obesity, endothelial dysfunction, vascular inflammation and dyslipidemia, patients with T2DM have higher risk of cardiovascular complications, kidney disease and hypertension. Patients with T2DM have also higher risk of depression, gastrointestinal disease, thyroid disease, and chronic obstructive pulmonary disease. T2DM is closely associated with overweight and low physical activity. Another complication of T2DM is erectile dysfunction. Although most of the scientific literature highlights development of T2DM in patients with pancreatitis, there is an inverse relations: exocrine insufficiency of the pancreas is found in 35 % of patients with T2DM. In addition, high level of vitamin D deficiency is another factor associated with both obesity and type 2 diabetes mellitus.

**Conclusions.** Analysis of literature sources indicates significant prevalence of comorbidity in patients with type 2 diabetes mellitus, which justifies the necessity of more detailed and comprehensive study of the mechanisms of combined pathology, peculiarities of course, methods of precaution, treatment and prevention of complications.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; comorbidity; prevalence.

**ВСТУП**

Цукровий діабет є складною проблемою охорони здоров'я, яка за останні кілька десятиліть викликає занепокоєння міжнародного рівня. Поширеність цукрового діабету в усьому світі зросла більш ніж удвічі серед чоловіків та в 1,6 раза серед жінок, охопивши понад 420 млн людей у 2014 р. [1]. У 2015 р. середня поширеність діабету в Європі становила 9,1%, де у 87–91 % випадків діагностували цукровий діабет 2 типу (T2DM) [2]. Протягом 2000–2017 рр. поширення діабету (як % від населення) зросла в США з 3,9 до 5,8 %, у Великобританії – з 4,4 до 6,1 %, в Польщі – з 5,5 до 6,3 % [3]. Поширеність цукрового діабету в Україні становить 3,5 млн осіб, при цьому кількість осіб із встановленим діагнозом – 1,23 млн (35 % від усіх осіб з діабетом) [4]. Епідеміологічні дослідження вказують на постійне збільшення числа хворих на цукровий діабет серед населення України в середньому на 5–7 % щорічно. Потрібно також врахувати, що T2DM діагностують у все більш молодого населення – в світі кількість нових випадків діабету серед населення молодше 40 років зростає зі значною швидкістю – на 9 % щорічно [5]. За прогнозами, до 2040 р. поширеність цукрового діабету зросте до 642 млн, і найбільше підвищення відбудеться у регіонах, які переживають економічний перехід [2]. Потрібно також розуміти, що точність та надійність таких екстраполяцій можуть бути сумнівними через відсутність статистичних даних ряду країн. Так, кількість хворих на цукровий діабет у всьому світі у 2015 р. вже набагато перевищила прогнозовану в 2000 р. на 2030 р. як за даними International Diabetes Federation (324 млн), так і ВООЗ (366 млн). Щорічно діабет та його ускладнення призводять до понад 2 млн смертей у всьому світі [1]. Окрім медико-соціального значення дослідженні також економічні витрати на цукровий діабет, які у 2015 р., за даними С. Votmer et al., становили 13,1 трлн дол. США [6]. Загальні втрати економіки діабету та його ускладнень в Україні складають 36–104 млрд грн на рік (1–2,5 % ВВП) [4].

**Метою дослідження** було проаналізувати літературні джерела щодо коморбідних патологій, які поєднано перебігають з цукровим діабетом 2 типу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

У дослідженні опрацьовано наукові публікації за останнє десятиліття, які доступні у мережі «Інтернет», ключовими словами були: «цукровий діабет 2 типу», «коморбідність», «супутні захворювання».

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ**

T2DM є багатофакторним генетичним захворюванням, яке спричиняє значну захворюваність

та смертність у всьому світі [7]. Мультиморбідність, наявність двох або більше хронічних захворювань [8] є характерними для пацієнтів із T2DM, що робить мультиморбідність у цій популяції важливим клінічним пріоритетом. За статистичними даними Австралії, діабетичні ускладнення виявлено у понад 80 % хворих, при цьому майже у 50 % пацієнтів було два або більше ускладнень, найчастішим одиничним ускладненням була ретинопатія, а далі ішемічна хвороба серця [9]. Nowakowska et al. виявили, що майже 75 % пацієнтів мали принаймні одну додаткову супутню патологію на момент діагностики T2DM, а 44 % – щонайменше дві супутні патології [10]. Інші дослідження вказують на діабетичні ускладнення у 90 % [11], 91,4 % [12], 84,6 % [13], 44 % [14] хворих на T2DM, що ймовірно залежить від вікової і гендерної охопленості респондентів у дослідження.

Через схожі фактори ризику, такі, як ожиріння, ендотеліальна дисфункція, запалення судин та дисліпідемія [15], хворі на T2DM мають більш високий ризик серцево-судинних ускладнень [16, 17], хвороби нирок [18] та гіпертензії [19]. Також у пацієнтів із T2DM встановлено більш високий ризик депресії [20], захворювань шлунково-кишкового тракту [21], щитоподібної залози [22, 23] та хронічного обструктивного захворювання легень [24, 25]. T2DM тісно пов'язаний із надмірною масою тіла та низькою фізичною активністю. Показано, що 86 % дорослих осіб з T2DM мають зайву масу або страждають від ожирінням, з них 52 % мають ожиріння та 8,1% – морбідне ожиріння [26]. З іншого боку, T2DM виявляється у 90–95 % пацієнтів з ожирінням, при цьому протягом багатьох років захворювання не діагностують через поступовий розвиток гіперглікемії [27]. Хоча більшість наукової літератури присвячена розвитку T2DM у хворих на панкреатит [28], існує й зворотна залежність: екзокринна недостатність підшлункової залози виявляється у 35 % хворих на T2DM [29]. Крім того, високий рівень дефіциту вітаміну D є ще одним фактором, пов'язаним як із ожирінням, так і з T2DM [30]. Також вищий ризик захворювання нирок у хворих на T2DM також пов'язаний із вмістом вітаміну 25 (ОН) D у сироватці крові в 66 % пацієнтів [31]. За даними К. Ekoru et al., найпоширенішими супутніми захворюваннями при T2DM були гіпертензія (приблизно у трьох із чотирьох осіб), проблеми із зором (у кожної другої особи), гіперліпідемія та ожиріння (кожен третій пацієнт) [32]. Результати дослідження турецьких вчених показали, що найпоширенішими супутніми захворюваннями у хворих на T2DM були гіпертензія (84,9 %) та гіперліпідемія (65,6 %), поширеність ожиріння становила 54,4 %, нефропатії – 36,6 %, ішемічної хвороби серця – 22,8 %, ретинопатії – 18,5 %, інсульту – 4,8 % [33]. При цьому вік, тривалість

діабету та вживання інсуліну суттєво пов'язані з усіма супутніми захворюваннями. Встановлено, що жінки з T2DM мають меншу ймовірність виникнення серцево-судинних захворювань та хронічної хвороби нирок та більшу поширеність депресії [12]. Зниження поширеності бронхіальної астми у хворих на T2DM може бути пов'язане з кореляцією між вживанням метформіну та зменшенням загострень астми [34]. Оскільки T2DM сильно корелює з ожирінням, як і астма [35] та депресія [36], пацієнти після діагностики T2DM працюють у напрямку зниження свого індексу маси тіла (ІМТ), що одночасно впливає й на інші захворювання. Ще одним ускладненням T2DM є еректильна дисфункція (близько 35 % чоловіків) [37] як наслідком дисфункції ендотелію та мікроангіопатій, гіпертензії або антигіпертензивного лікування [38]. Загалом, поширеність мікросудинних ускладнень майже вдвічі більша порівняно з макросудинними ускладненнями (20,41 проти 10,20 %) [39].

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. NCD-RisC. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 populationbased studies with 4.4 million participants // *Lancet*. – 2016. – No. 387. – P. 1513–1530.
2. IDF. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Belgium. – 2015.
3. Global Burden of Disease database. Institute for health metrics and evaluation, Seattle, Washington. – 2017.
4. Аналіз системи лікування та розрахунок економічних втрат від цукрового діабету в Україні. Київ. - 2020.
5. Type 2 diabetes in adolescents and young adults / N. Lascar, J. Brown, H. Pattison [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2018. – No. 6 (1). – P. 69–80.
6. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study / C. Bommer, F. Heesemann, V. Sagalova [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2017. – No. 8587 (17). – P. 1–8.
7. Association of comorbid and metabolic factors with optimal control of type 2 diabetes mellitus / S. Roy, A. Sherman, M. J. Monari-Sparks [et al.] // *N. Am. J. Med. Sci*. – 2016. – No. 8 (1). – P. 31–39.
8. Relationship between multimorbidity, demographic factors and mortality: findings from the UK Biobank cohort / B. D. Jani, P. Hanlon, B. I. Nicholl [et al.] // *BMC Med*. – 2019. – No. 17 (1). – P. 74.
9. Australian Bureau of Statistics. National Health Survey: First Result, 2014–15. Canberra, Australia: Australian Bureau of Statistics. 2015.
10. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort / M. Nowakowska, S. S. Zghebi, D. M. Ashcroft [et al.] // *BMC Medicine*. – 2019. – No.17. – P. 145.
11. Multimorbidity in a cohort of patients with type 2 diabetes / C. Teljeur, S. M. Smith, G. Paul [et al.] // *Eur. J. Gen. Pract*. – 2013. – No. 19 (1). – P. 17–22.
12. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country / E. Lonso-Morán, J. F. Orueta, J. I. F. Esteban [et al.] // *BMC Public Health*. – 2014. – No. 14. – P. 1059.
13. Prevalence and incidence density rates of chronic comorbidity in type 2 diabetes patients: an exploratory cohort study / H. Luijckx, T. Schermer, H. Bor. [et al.] // *BMC Med*. – 2012. – No. 10 (1). – P. 128.
14. Comorbidity in patients with diabetes mellitus: impact on medical health care utilization / J. N. Struijs, C. A. Baan, F. G. Schellevis [et al.] // *BMC Health Serv Res*. – 2006. – No. 6. – P. 84.
15. Petrie J. R. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms / J. R. Petrie, T. J. Guzik, R. M. Touyz // *Can. J. Cardiol*. – 2018. – No. 34 (5). – P. 575–584.
16. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / Emerging Risk Factors Collaboration, N. Sarwar, P. Gao, S. R. K. Seshasai [et al.] // *Lancet*. – 2010. – No. 375 (9733). – P. 2215–2222.
17. Максів Х. Я. Патогенез артеріальної гіпертензії: роль окиснювальних процесів / Х. Я. Максів, М. І. Марущак // *Вісник медичних і біологічних досліджень*. – 2020. – № 2. – С. 81–87.
18. United States Renal Data System. International comparisons. In: United States Renal Data System. USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. – 2014.
19. Waeber B. Diabetes and hypertension / B. Waeber, F. Feihl, L. Ruilope // *Blood Press*. – 2001. – No. 10 (5–6). – P. 311–321.
20. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis / M. De Groot, R. Anderson, K. E. Freedland [et al.] // *Psychosom. Med*. – 2001. – No. 63 (4). – P. 619–630.
21. Marushchak M. I. The features of oxidative

processes in the wall of small intestine in rats with chronic enterocolitis combined with experimental diabetes / M. I. Marushchak, N. V. Lisnyanska, I. Y. Krynytska // *Azerbaijan Medical Journal*. – 2019. – No. 1. – P. 102–106.

22. Vondra K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus / K. Vondra, J. Vrbikova, K. Dvorakova // *Minerva Endocrinol.* – 2005. – No. 30 (4). – P. 217–236.

23. Мусієнко В. А. Цукровий діабет 2 типу та захворювання щитоподібної залози: пошук спільних механізмів / В. А. Мусієнко, М. І. Марущак // *Вісник медичних і біологічних досліджень*. – 2020. – № 1. – С. 74–82.

24. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care / J. R. Feary, L. C. Rodrigues, C. J. Smith [et al.] // *Thorax*. – 2010. – No. 65 (11). – P. 956–962.

25. Marushchak M. ACE gene I/D polymorphism and arterial hypertension in patients with COPD / M. Marushchak, Kh. Maksiv, I. Krynytska // *Pneumologia*. – 2019. – No. 68 (3). – P. 114–119.

26. Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus / A. S. A. Saboor, N. Reddy, E. Smith [et al.] // *Intern. Med.* – 2014. – P. 6.

27. Albarakat M. Prevalence of type 2 diabetes and their complications among home health care patients at Al-Kharj military industries corporation hospital / M. Albarakat, A. Guzu // *J. Family Med. Prim. Care*. – 2019. – No. 8 (10). – P. 3303–3312.

28. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus / Y. K. Lin, P. C. Johnston, K. Arce // *Current Treatment Options in Gastroenterology*. – 2015. – No. 13 (3). – P. 319–331.

29. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients / P. D. Hardt, A. Hauenschild, J. Nalop [et al.] // *Pancreatology*. – 2003. – No. 3 (5). – P. 395–402.

30. Pourshahidi L. K. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions / L. K. Pourshahidi // *Proc. Nutr. Soc.* – 2015. – No. 74. – P. 115–124.

31. Williams S. Vitamin D and chronic kidney disease / S. Williams, K. Malatesta, K. Norris // *Ethn. Dis.* – 2009. – No. 19. – P. 5.

32. Type 2 diabetes complications and comorbidity in Sub-Saharan Africans / K. Ekoru, A. Doumatey, A. R. Bentley [et al.] // *E. Clinical Medicine*. – 2019. – No. 16. – P. 30–41.

33. Akın S. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus / S. Akın, C. Bölük // *Primary Care Diabetes*. – 2020. – Vol. 14 (5). – P. 431–434.

34. Forno E. Asthma in adults with diabetes: treat their diabetes with metformin, improve their asthma? / E. Forno // *Respirology*. – 2016. – No. 21 (7). – P. 1144–1145.

35. Hjellevik V. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females / V. Hjellevik, A. Tverdal, K. Furu // *Eur. Respir. J.* – 2010. – No. 35 (6). – P. 1235–1242.

36. Effect of body mass index on depression in a UK cohort of 363 037 obese patients: A longitudinal analysis of transition / O. M. Moussa, M. Ardissino, P. Kulatilake [et al.] // *Clinical Obesity*. – 2019. – No. 9.

37. Maiorino M. I. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives / M. I. Maiorino, G. Bellastella, K. Esposito // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2014. – No. 7. – P. 95–105.

38. Manolis A. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction / A. Manolis, M. Dourmas // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2012. – No. 14. – P. 285–329.

39. Clinical profiles, comorbidities and complications of type 2 diabetes mellitus in patients from United Arab Emirates / H. F. Jelinek, W. M. Osman, A. H. Khandoker [et al.] // *BMJ Open Diabetes Research and Care*. – 2017. – No. 5.

40. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002 / A. Jemal, E. Ward, Y. Hao [et al.] // *JAMA*. – 2005. – No. 294. – P. 1255–1259.

41. Management of type 2 diabetes: New and future developments in treatment / A. A. Tahrani, C. J. Bailey, S. Del prato [et al.] // *Lancet*. – 2011. – No. 378. – P. 182–197.

## REFERENCES

1. NCD-RisC. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387: 1513-30.

2. IDF. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th edn. Belgium. 2015.

3. Global Burden of Disease database. Institute for health metrics and evaluation, Seattle, Washington. 2017.

4. [Analysis of the treatment system and calculation of economic losses from diabetes in Ukraine]. Kyiv; 2020. Ukrainian.

5. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1): 69-80.

6. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, Vollmer S. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;8587(17): 1-8.

7. Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, Schweiker

O, Jain N, Sims E, Breda M, et al. Association of comorbid and metabolic factors with optimal control of type 2 diabetes mellitus. *N Am J Med Sci*. 2016;8(1): 31-39.

8. Jani BD, Hanlon P, Nicholl BI, McQueenie R, Gallacher KI, Lee D, Mair FS. Relationship between multimorbidity, demographic factors and mortality: findings from the UK Biobank cohort. *BMC Med*. 2019;17(1): 74.

9. Australian Bureau of Statistics. *National Health Survey: First Result, 2014–15*. Canberra, Australia: Australian Bureau of Statistics. 2015.

10. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, Buchan I, Chew-Graham C. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Medicine*. 2019;17: 145.

11. Teljeur C, Smith SM, Paul G, Kelly A, O'Dowd T. Multimorbidity in a cohort of patients with type 2 diabetes. *Eur J Gen Pract*. 2013;19(1): 17-22.

12. Lonso-Morán E, Orueta JF, Fraile Esteban JI,

Arteagoitia Xpe JM, Marqués González ML, Toro Polanco N, Ezkurra Loiola P, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health*. 2014;14: 1059.

13. Luijckx H, Schermer T, Bor H, van Weel C, Lagro-Janssen T, Biermans M, de Grauw W. Prevalence and incidence density rates of chronic comorbidity in type 2 diabetes patients: an exploratory cohort study. *BMC Med*. 2012;10(1): 128.

14. Struijs JN, Baan CA, Schellevis FG, Westert GP, van den Bos GAM. Comorbidity in patients with diabetes mellitus: impact on medical health care utilization. *BMC Health Serv Res*. 2006;6: 84.

15. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5): 575-84.

16. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733): 2215-22.

17. Maksiv KhY, Marushchak MI. [Pathogenesis of arterial hypertension: the role of oxidative processes]. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen*. 2020;2: 81-7. Ukrainian.

18. United States Renal Data System. International comparisons. In: United States Renal Data System. *USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States*. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2014.

19. Waeber B, Feihl F, Ruilope L. Diabetes and hypertension. *Blood Press*. 2001;10(5-6): 311-21.

20. De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001;63(4): 619-30.

21. Marushchak MI, Lisnyanska NV, Krynytska IY. The features of oxidative processes in the wall of small intestine in rats with chronic enterocolitis combined with experimental diabetes. *Azerbaijan Medical Journal*. 2019;1: 102-6.

22. Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 2005;30(4): 217-36.

23. Musiienko VA, Marushchak MI. [Type 2 diabetes mellitus and thyroid disease: search for common mechanisms]. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen*. 2020;1: 74-82. Ukrainian.

24. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;65(11): 956-62.

25. Marushchak M, Maksiv Kh. Krynytska I. ACE gene I/D polymorphism and arterial hypertension in patients with COPD. *Pneumologia*. 2019;68(3): 114-9.

26. Saboor Aftab SA, Reddy N, Smith E, Barber TM. Obesity and type 2 diabetes mellitus. *Intern Med*. 2014;6.

27. Albarakat M, Guzu A. Prevalence of type 2 diabetes and their complications among home health care patients at Al-Kharj military industries corporation hospital. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(10): 3303-12.

28. Lin YK, Johnston PC, Arce K, Hatipoglu BA. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2015;13(3): 319-31.

29. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatol*. 2003;3(5): 395-402.

30. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc*. 2015;74: 115-24.

31. Williams S, Malatesta K, Norris K. Vitamin D and chronic kidney disease. *Ethn Dis*. 2009;19: 5.

32. Ekoru K, Doumatey A, Bentley AR, Chen G, Zhou J, Shriner D, Fasanmade O, et al. Type 2 diabetes complications and comorbidity in Sub-Saharan Africans. *E Clinical Medicine*. 2019;16: 30-41.

33. Akın S, Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus. *Primary Care Diabetes*. 2020;14(5): 431-4.

34. Forno E. Asthma in adults with diabetes: treat their diabetes with metformin, improve their asthma? *Respirology*. 2016;21(7): 1144-5.

35. Hjellvik V, Tverdal A, Furu K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females. *Eur Respir J*. 2010;35(6): 1235-42.

36. Moussa OM, Ardissino M, Kulatilake P, Priyantha FA, Muttoni E, Darzi A, Ziprin P, et al. Effect of body mass index on depression in a UK cohort of 363 037 obese patients: A longitudinal analysis of transition. *Clinical Obesity*. 2019;9.

37. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7: 95-105.

38. Manolis A, Doumas M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14: 285-92.

39. Jelinek HF, Osman WM, Khandoker AH, Khalaf K, Lee S, Almahmeed W, Alsafar HS. Clinical profiles, comorbidities and complications of type 2 diabetes mellitus in patients from United Arab Emirates. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2017;5.

40. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA*. 2005;294: 1255-9.

41. Tahrani AA, Bailey CJ, Del prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: New and future developments in treatment. *Lancet*. 2011;378: 182-97.

Отримано 02.09.20

УДК 615.363:594.382  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11371

Т. А. Грошовий, Б. В. Павлюк, М. Б. Чубка, М. М. Добринчук

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

## ПЕРСПЕКТИВА ВИКОРИСТАННЯ СЛИЗУ РІЗНИХ ВИДІВ РАВЛИКІВ У МЕДИЦИНІ

### Перспектива використання слизу різних видів равликів у медицині

Т. А. Грошовий, Б. В. Павлюк, М. Б. Чубка,  
М. М. Добринчук

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

**Резюме.** Здавна відомо про терапевтичні властивості слизу різних видів равликів. У світі зростає інтерес науковців щодо можливостей застосування слизу равликів різних видів, зокрема *Helix pomatia*, *Helix aspersa maxima*, *Helix aspersa muller* у медицині.

**Мета дослідження** – узагальнити дані літературних джерел щодо перспективності використання слизу равликів як активного фармацевтичного інгредієнта у медичній галузі та у фармацевтичній промисловості.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано та узагальнено дані понад 50 джерел, із яких у даному огляді використано 30 джерел сучасної іноземної та вітчизняної літератури щодо доцільності використання слизу равликів у медицині, фармації та косметології. У дослідженні опрацьовано наукові публікації за останнє десятиліття, які доступні у мережі «Інтернет», ключовими словами були муцин, слиз, равлик, ліофілізація, технологія ліків.

**Результати.** На основі представлених літературних даних можна зробити висновок, що слиз равлика має велике практичне значення для різних галузей медицини (дерматологія, ортопедія, терапія), широко використовується у технології лікарських засобів як активний фармацевтичний інгредієнт та основа для трансдермальних терапевтичних систем. Фармакологічна активність слизу равликів забезпечується збагаченням хімічним складом, адже активними компонентами є протеоглікани, глікозаміноглікани (зокрема, гіалуронова кислота), глікопротеїнові ферменти, амінокислоти, пептиди (мідні, антимікробні), вітаміни (А, С, Е, В<sub>1</sub> та В<sub>6</sub>), макро- та мікроелементи (Na, Ca, K, Mg, P, Cu, Zn, Fe, Mn), муцин, колаген, гліколева кислота, еластин та алантоїн. Доведено, що слиз равликів має антиоксидантні, антибактеріальні, регенеративні, протизапальні властивості, а також при його застосуванні забезпечується зволожувальна, очищувальна та захисна дії.

**Висновки.** На сьогодні слиз равликів широко використовують у дерматології та косметології, що підтверджують результати фармакологічних досліджень. Актуальним та перспективним є використання слизу як основи-носія для створення лікарських

### The prospect of using the mucus of different species of snails in medicine

T. A. Hroshovyi, B. V. Pavliuk, M. B. Chubka,  
M. M. Dobrynchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: vons@tdmu.edu.ua

**Summary.** It has long been known about the therapeutic properties of the mucus of different species of snails. There is a growing interest in the world in the possibilities of using the mucus of snails of various species, in particular, *Helix pomatia*, *Helix aspersa maxima* and *Helix aspersa muller* in medicine.

**The aim of the study** – to summarize the data of literature sources on the prospects of using snail mucus as an active pharmaceutical ingredient in the medical field and in the pharmaceutical industry.

**Materials and Methods.** Data from more than 50 sources were analyzed and summarized, of which 30 sources of modern foreign and domestic literature on the feasibility of using snail mucus in medicine, pharmacy and cosmetology were used in this review. The study examined scientific publications over the past decade, which are available on the Internet; the key words were mucin, mucus, snail, lyophilization, drug technology.

**Results.** Based on the presented literature data, it can be concluded that snail mucus is of great practical importance for various fields of medicine (dermatology, orthopedics, therapy), is widely used in drug technology as an active pharmaceutical ingredient and basis for transdermal therapeutic systems. The pharmacological activity of snail mucus is provided by an enriched chemical composition, as the active components are proteoglycans, glycosaminoglycan (in particular, hyaluronic acid), glycoprotein enzymes, amino acids, peptides (copper, antimicrobial), vitamins (A, C, E, B) and trace elements (Na, Ca, K, Mg, P, Cu, Zn, Fe, Mn), mucin, collagen, glycolic acid, elastin and allantoin. It is proved that snail mucus has antioxidant, antibacterial, regenerative, anti-inflammatory properties, as well as its use provides moisturizing, cleansing and protective effects.

**Conclusions.** Today, snail mucus is widely used in dermatology and cosmetology, which confirms the results of pharmacological studies. The use of mucus as a carrier base for the development of drugs, as well as an active pharmaceutical ingredient with a

©Т. А. Грошовий та ін., 2020

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

4(6), 2020

засобів, а також як активного фармацевтичного інгредієнта з широким спектром фармакологічної дії.

**Ключові слова:** муцин; слиз; равлик; ліофілізація; технологія ліків.

### ВСТУП

Дані про терапевтичні властивості слизу різних видів равликів відомі вже багато років, ще в Стародавній Греції його використовували з лікувальною метою при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (пептичні виразки, гастрити), для загоєння опіків та ран різного походження як знеболювальний засіб, а також на його основі виготовляли муколітичні та відхаркувальні сиропи [1, 2].

На сьогодні у світі зростає інтерес науковців щодо можливостей медичного застосування слизу равликів різних видів, зокрема *Helix pomatia*, *Helix aspersa maxima*, *Helix aspersa muller* [3]. А тому вчені вже упродовж багатьох років намагаються вивчити складові компоненти слизу, проаналізувати хімічний склад, ідентифікувати та визначити вміст біологічно активних речовин з метою обґрунтування прояву певних видів активностей слизу різних видів равликів [4].

Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration (FDA)) також зацікавилася лікарськими засобами, розробленими на основі слизу та інших продуктів життєдіяльності равликів. Так, препарат «Prialt®», активним фармацевтичним інгредієнтом якого є зіконотид, перебуває під наглядом FDA ще з 1999 р. та схвалений для лікування хронічного болю [5].

Слиз равликів як у нативному, так і в ліофілізованому вигляді викликає велику зацікавленість у фахівців фармацевтичної та косметичної галузей, особливо з погляду технології косметичних засобів, а також технології різних форм лікарських засобів, призначених для профілактики та лікування певних захворювань [4].

**Метою дослідження** було узагальнити дані літературних джерел щодо перспективності використання ліофілізованого слизу равлика у медичній галузі та у фармацевтичній промисловості.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Ми проаналізували та узагальнили дані понад 30 джерел сучасної іноземної та вітчизняної літератури щодо доцільності використання слизу равликів у медицині, фармації та косметології.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Секрет, що продукується спеціальними епідермальними слинними залозами, які розташовані на нозі молюска, називається слизом. Загалом, рав-

*wide range of pharmacological action is relevant and promising.*

**Key word:** mucin; mucus; snail; lyophilization; drug technology.

лики виробляють щонайменше 2 типи слизу: один – менш в'язкий, з високим вмістом води (96–97 %), другий – більш в'язкий та липкий [6]. Слиз є рідкою, гігроскопічною, в'язкоподібною речовиною кислого характеру (рН дорівнює 3), що покриває всю зовнішню поверхню равлика [7, 8]. Він характеризується неньютонівськими властивостями, має вигляд твердого клею у стані спокою, та розріджується при прикладанні відповідного напруження зсуву [7].

Хімічний склад слизу равликів характеризується наявністю протеогліканів, глікозаміногліканів (зокрема нессульфатованого глікозаміноглікану – гіалуронової кислоти), глікопротеїнових ферментів, амінокислот, пептидів (мідні, антимікробні), вітамінів (А, С, Е, В<sub>1</sub> та В<sub>6</sub>), макро- та мікроелементів (Na, Ca, K, Mg, P, Cu, Zn, Fe, Mn). У слизі ідентифіковано муцин, колаген, гліколеву кислоту, еластин та алантоїн [7]. Методом атомно-абсорбційної спектроскопії визначено, що слиз *Agion subfuscus* містить значні кількості цинку, заліза, міді та марганцю [9].

Різноманітний хімічний склад та наявність представників різних груп біологічно активних речовини забезпечують антиоксидантні, антибактеріальні, регенеративні, протизапальні властивості, а також забезпечують зволожувальну, очищувальну, захисну дію слизу равликів [7].

Наявність у слизі пептиду муцину, який проявляє антибактеріальну активність щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, дає можливість охарактеризувати дію його як природного антибіотика, окрім того, доведено, що антимікробні пептиди проявляють імуностимулювальну активність [10].

Результати досліджень підтверджують, що алантоїн у складі слизу забезпечує регенеративну та ранозагоювальну дію, проявляє пом'якшувальну, захисну дію на шкіру, зменшує подразнення. У складі слизу містяться білки, колаген та еластин, які відповідають за пружність і гладкість епідермісу, окрім цього, колаген і еластин є необхідними протеїнами для формування сполучної тканини. Завдяки наявності у складі пептидів (зокрема природних антибіотиків) та вітамінів знищується патогенна мікрофлора та формується бар'єрний шар епідермісу. З-поміж виявлених найкориснішими для шкіри вітамінами є ретинол, токоферол та кислота аскорбінова [11]. Наявна у слизі гліколева кислота сприяє видаленню ороговілих частинок з верхнього епідермального шару, вирівнюванню ко-

льору шкіри та її поверхні; допомагає нормалізувати природне відновлення та активізувати власні резерви шкіри, стимулювати вироблення протеїнів, які сприяють пружності та зволоженості шкіри. Цінним компонентом слизу равликів є наявність арахан сульфату – природної речовини, яка за дією прирівнюється до гіалуронової кислоти. Арахан сульфат підвищує еластичність шкіри, запобігає передчасному її старінню [12].

Наприкінці двадцятого століття (а точніше, з 1995 р.) у косметології активно почав розвиватися напрямок з використання слизу різних видів равликів. На сьогодні, завдяки збагаченому складу, слиз равликів (у вигляді концентрованого екстракту або ліофілізованого порошку) широко використовують провідні світові виробники косметичних засобів, на його основі випускають багато кремів, гелів, мазей та інших засобів з догляду за шкірою обличчя. Зазвичай, слиз равлика є активним компонентом косметичних засобів (найчастіше – кремів) натурального походження із звожуючою дією, характерною особливістю яких є гіпоалергенність [13].

У технології лікарських чи косметичних засобів слиз равлика найкраще використовувати як концентрований та максимально очищений компонент. Тому оптимальним є використання ліофілізованого порошку із слизу, який має вигляд сухої порошкової маси із характерним природним запахом. Для цього слиз равлика необхідно попередньо заморозити у розчині рідкого азоту та висушити при температурі від  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $+35\text{ }^{\circ}\text{C}$  впродовж 20–24 год, що дозволяє зберегти активні компоненти слизу в незмінному стані та забезпечити стабільність ліофілізату протягом певного періоду.

Також слиз равликів широко використовують у складі лікарських засобів для профілактики та/або лікування дерматологічних захворювань. Так, в Італії та Кореї для лікування дерматитів, акне, мозолів і вугрів, та для покращення загоєння ран застосовують препарати, активним компонентом яких також є слиз равликів [14]. Автори [14] довели, що поєднання хітозану та 1,5 % слизу равлика пришвидують процес загоєння ран, при цьому оптимальним співвідношенням 100 % слизу та 1,5 % суміші хітозану є 1:2.

У США розроблено патент (US2009026349), який описує можливе використання слизу як носія для терапевтичних систем, що призначені для лікування опіків та дерматологічних захворювань, а також як захисне покриття при лікуванні цих та інших ран [15].

Наукові підтвердження можливого використання слизу равликів при лікуванні ран можна знайти у праці, опублікованій у 2008 р. [16]. Автори визначили, що слиз *Cryptomphalus aspersa* (також відомий як *Helix aspersa* або звичайний садовий равлик) містить антиоксидантну супероксиддис-

мутази та глутатіон-S-трансферазу, які формують ферментну ланку антиоксидантної системи захисту [16]. Захист клітинних структур від активних форм кисню відбувається різними шляхами залежно від їх походження (екзогенного та ендогенного) та здатності проникати через біологічні мембрани. Супероксиддисмутаза бере активну участь у захисті клітинних структур від активних форм кисню шляхом їх елімінації. Глутатіон-S-трансфераза належить підсистемі глутатіонтрансфераз глутатіонової системи антиоксидантного захисту, яка є найважливішим компонентом системи детоксикації токсичних метаболітів та ксенобіотиків [17]. Автори [16] також підтверджують, що слиз равликів стимулює проліферацію фібробластів та має вплив на регулювання активності металопротеїназ, що разом забезпечують ряд молекулярних механізмів, які лежать в основі клітинної регенерації, тим самим обґрунтовуючи можливе застосування при ушкодженні тканин.

Експериментально визначено, що при місцевому застосуванні порошкоподібного слизу сухопутного равлика (*Megalobulimus lopesi*) на експериментальній рановій поверхні у щурів лінії Wistar спостерігається ранозагоювальний ефект. З цією метою тварин розподіляли на три групи: G1 – контрольна без застосування терапії; G2 – застосування крему, який використовували один раз в день; G3 – використання порошкоподібного матеріалу шляхом змішування його з готовим кремом у співвідношенні 1:1. Результати дослідження показали, що площі ранових поверхонь у досліджених тварин на 3; 7 та 14 доби були меншими у випадку застосування порошкоподібного матеріалу, порівняно з контрольною групою та групою, для якої використовували препарат-порівняння, окрім того, рани повністю затягнулися на 21 добу експерименту. В ході дослідження спостерігалось збільшення кількості судин у ділянці рани, підвищення кількості лейкоцитів у периферичній крові, посилення ранньої запальної реакції (локально та системно) без подальшого ушкодження тканин. Результати свідчать, що застосування м'якої форми з досліджуваного засобу сприяє прискоренню процесу загоєння ранової поверхні, хронізація якого збільшує ризики зараження рани умовно-патогенними мікроорганізмами [18].

Як відомо, однією з головних проблем охорони здоров'я є антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Упродовж останніх років було проведено багато досліджень щодо визначення антимікробної активності слизу різних видів равликів, особливо щодо мікроорганізмів, стійких до багатьох лікарських засобів, наприклад метицилінрезистентного золотистого стафілокока. Результати проведених досліджень вказують на доцільність та перспективність подальшого вивчення антимікробних

властивостей слизу равликів, активні компоненти (природні пептиди) якого можуть стати основою препаратів потенційної альтернативної терапії звичайним антибіотикам [19].

Визначено, що слиз равлика *Achatina fulica* містить антимікробний пептид *mutimacin-AF*, який складається з 80 амінокислотних залишків, включаючи 10 залишків цистеїну. *Mutimacin-AF* виявляє потужну антимікробну активність щодо грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів та грибка *Candida albicans*. Серед вивчених мікроорганізмів найсильнішу антимікробну активність даний пептид (мінімальна концентрація пептиду – 1,9 мкг/мл) проявив щодо золотистого стафілокока [20, 21].

Відомо також про перспективу використання слизу равликів в ортопедії. Науковці [22] встановили, що слиз гігантських африканських сухопутних равликів містить кристали кальциту, а тому слиз може мати практичне застосування в ортопедії як біологічно сумісний матеріал («кістковий цемент») природного походження, що сприяє механізмам загоєння та зміцнення кісток [22].

Встановлено, що в слизі равлика *Helix pomatia* міститься мукоглікопротеїн геліцидин, який характеризується добре вираженою протикашльовою активністю [22]. Результати досліджень підтвердили, що геліцидин сприяє зменшенню кількості та тривалості нападів кашлю у період сну, а тому може бути рекомендований як протикашльовий засіб для лікування непродуктивного кашлю, особливо для пацієнтів, яким опіодні чи антигістамінні протикашльові засоби протипоказані [24].

Надзвичайно актуальними на сьогодні є дані щодо протиракової активності слизу певних видів равликів. Так, група науковців визначила, що екстракти з тканин *Helix aspersa mülleri* володіють протираковою активністю щодо клітин раку молочної залози (Hs578T) [25]. Доведено, що дві фракції слизу гігантського африканського равлика (*Achatina fulica*) знижують життєздатність клітин раку молочної залози (MCF-7) [26]. Активні компоненти (гемоціаніни, кисневі металопротеїни гемолімфи та їх ізоформи) слизу сухопутного равлика (*Helix lucorum*) та морського равлика

(*Rapana venosa*) проявляють протиракові ефекти на клітини раку сечового міхура людини [27]. Відомо, що гемоціаніни, виділені з *Helix aspersa mülleri*, знижують життєздатність клітин раку яєчників (FraWü), клітин раку передміхурової залози (DU-145), гострих клітин моноцитарного лейкої (THP-1) [28].

Необхідно акцентувати увагу також на білкових компонентах отрути конусоподібних равликів, яких на сьогодні налічується понад 750 видів. Отрута таких равликів містить безліч пептидів (конотоксинів), які містять від 10 до 40 амінокислот. Конотоксини використовують як фармакологічні засоби для вивчення больової сигналізації, оскільки їх дія та селективність дозволяють вивчити окремі підтипи іонних каналів, що раніше було неможливо, а тому можуть в перспективі формувати новий клас анальгетиків. На сьогодні виявлено понад 10 000 послідовностей конотоксину [29].

Синтетичною формою пептиду  $\omega$ -конотоксину, який одержують із отрути конусоподібного равлика *Conus magus* є зіконотид [30], який є селективним блокаторм кальцієвих каналів нейронного типу. Зіконотид використовується як нетиповий знеболювальний засіб при сильному та хронічному болю, при цьому за дією він є потужнішим у 1000 разів від дії морфіну гідрохлориду [31].

У цілому, слиз равликів є природним гіпоалергенним продуктом, тому не викликає алергічних реакцій. Проте як і будь-який навіть самий безпечний засіб, в деяких випадках варто використовувати з обережністю.

## ВИСНОВКИ

Результати короткого огляду літератури підтверджують перспективність використання слизу равликів у медицині та фармації. На даний час найбільш широко використовується слиз равликів у дерматології та косметології, що підтверджують результати фармакологічних досліджень.

Актуальним та доцільним є використання слизу як основи-носія для створення лікарських засобів, а також як активного фармацевтичного інгредієнта, який проявляє широкий спектр фармакологічної дії (антиоксидантна, протизапальна, регенеруюча та ін.).

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. HelixComplex snail mucus exhibits pro-survival, proliferative and pro-migration effects on mammalian fibroblasts / C. Trapella, R. Rizzo, S. Gallo [et al.] // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8 (17665). – P. 1–10. DOI:10.1038/s41598-018-35816-3.
2. Bonnemain B. Helix and drugs: snails for health care from Antiquity to these days / B. Bonnemain // Rev. Hist. Pharm. – 2003. – Vol. 51 (338). – P. 211–218.
3. Bouchet P. Classification and nomenclator of gastropod families / P. Bouchet, J. P. Rocroi // Malacologia: International Journal of Malacology. – 2005. – Vol. 47 (1–2). – P. 397.
4. Bonnemain B. Helix and drugs: snails for western health care from antiquity to these present / B. Bonnemain // Evid Based Complement Alternat Med. – 2005. – Vol. 2, Is. 1. – P. 25–28. DOI: 10.1093/ecam/neh057.
5. Conotoxins: Chemistry and Biology / A.-H. Jin, M. Muttenthaler, S. Dutertre [et al.] // Chemical Reviews. – 2019. – Vol. 119 (21). – P. 11510–11549. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00207.

6. *Cryptomphalus aspersa* mollusc egg extract promotes regenerative effects in human dermal papilla stem cells / M. T. Alameda, E. Morel, C. Parrado // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18(2). – P. 463. DOI: 10.3390/ijms18020463.
7. <https://www.istitutodielicicoltura.it/it/en/snail-slime>
8. Snail mucus – glandular origin and composition in *Helix pomatia* / S. Greistorfer, W. Klepal, N. Cyran [et al.] // *Zoology.* – 2017. – Vol. 122. – P. 126–138.
9. Gary B. Gillis. Snail trails / Gary B. Gillis // *Journal of Experimental Biology.* – 2007. – Vol. 210. DOI: 10.1242/jeb.001073.
10. *Helix pomatia* hemocyanin – a novel bio-adjuvant for viral and bacterial antigens / V. Gesheva, S. Chausheva, N. Stefanova [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2015. – Vol. 26, Is. 1. – P. 162–168. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.03.011.
11. A secretion of the mollusc *Cryptomphalus aspersa* promotes proliferation, migration and survival of keratinocytes and dermal fibroblasts in vitro / M. C. Iglesias-de la Cruz, F. Sanz-Rodriguez, A. Zamarron [et al.] // *Int. J. Cosmet. Sci.* – 2012. – Vol. 34, Is. 2. – P. 183–189. DOI: 10.1111/j.1468-2494.2011.00699.
12. Гричениченко Ю. Д. Использование ахатин в косметологии / Ю. Д. Гричениченко, Е. Л. Маркина. Режим доступа: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/935488.pdf>
13. Dosage of bioactive molecules in the nutraceutical *Helix aspersa* muller mucus and formulation of new cosmetic cream with moisturizing effect / S. Laneri, R. D. Lorenzo, A. Sacchi [et al.] // *Natural Product Communications.* – 2019. – P. 1–7. DOI: 10.1177/1934578X19868606.
14. The effectiveness of snail slime and chitosan in wound healing / A. S. Harti, S. D. Sulistyawati, A. Murharyati [et al.] // *Int. J. Pharm. Med. and Biol. Scienc.* – 2016. – Vol. 5, No. 1. – P. 76–80.
15. Thomas S. Medicinal use of terrestrial molluscs (slugs and snails) with particular reference to their role in the treatment of wounds and other skin lesions. Access mode : <http://www.worldwidewounds.com/2013/July/Thomas/slugs-steve-thomas.html>.
16. Molecular basis for the regenerative properties of a secretion of the mollusk *Cryptomphalus aspersa* / A. Brieva, N. Philips, R. Tejedor [et al.] // *Skin. Pharmacol. Physiol.* – 2008. – Vol. 21, Is. 1. – P. 15–22. DOI: 10.1159/000109084.
17. Особа І. Я. Особливості функціонування системи антиоксидантного захисту організму / І. Я. Особа // *Рибогосподарська наука України.* – 2009. – № 1. – С. 133–139.
18. Effect of powdered shells of the snail *Megalobulimus lopesi* on secondary-intention wound healing in an animal model / P. H. Muleta Andrade, E. S. Rondon, C. A. Carollo // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* – 2015. – 9 p. DOI: [10.1155/2015/120785](https://doi.org/10.1155/2015/120785).
19. <https://sciencediscoveries.degruyter.com/snail-slug-slime-alternative-conventional-antibiotics>.
20. A novel cysteine-rich antimicrobial peptide from the mucus of the snail of *Achatina fulica* / J. Zhong, W. Wang, X. Yang [et al.] // *Peptides.* – 2013. – Vol. 39. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.09.001.
21. Antimicrobial proteins of Snail mucus (*Achatina fulica*) against *Streptococcus mutans* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* / D. N. Herluinus Mafranenda, Indah Listiana Kriswandini, R. Ester Arijani // *Dental Journal.* – 2014. – Vol. 47, Is. 1. – P. 31–36.
22. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/900869.stm>
23. <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437139>
24. Sergysels R. A double-masked, placebo-controlled polysomnographic study of the antitussive effects of helididine / R. Sergysels, G. Art // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* – 2001. – Vol. 62. – P. 35–47.
25. Effect of *Helix aspersa* extract on TNF $\alpha$ , NF- $\kappa$ B and some tumor suppressor genes in breast cancer cell line Hs578T / El I. Ouar, C. Braicu, D. Naimi [et al.] // *Pharmacogn. Mag.* – 2017. – Vol. 13, Is. 50. – P. 281–285. DOI: 10.4103/0973-1296.204618.
26. Transforming growth factor- $\beta$  and endoglin signaling orchestrate wound healing / M. Valluru, C. A. Staton, M. W. R. Reed [et al.] // *Front. Physiol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 89. DOI: 10.3389/fphys.2011.00089.
27. Changes in the gene expression profile of the bladder cancer cell lines after treatment with *Helix lucorum* and *Rapana venosa* hemocyanin / O. S. Antonova, L. Yossifova, R. Staneva [et al.] // *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology.* – 2015. – Vol. 20 (1). – P. 180–187.
28. <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/11/191104112830.htm>
29. Pharmacokinetic analysis of ziconotide (SNX-111), an intrathecal N-type calcium channel blocking analgesic, delivered by bolus and infusion in the dog / T. L. Yaksh, Annelies de Kater, R. Dean [et al.] // *Neuromodulation.* – 2012. – Vol. 15, Is. 6. – P. 508–519. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2012.00479.x.
30. Kim P. The use of ziconotide in private practice. Access mode : <https://www.asra.com/asra-news/article/152/the-use-of-ziconotide-in-private-practic>

## REFERENCES

1. Trapella C, Rizzo R, Gallo S, Alogna A, Bortolotti D, Casciano F, et al. *HelixComplex* snail mucus exhibits pro-survival, proliferative and pro-migration effects on mammalian fibroblasts. *Scientific reports.* 2018;8(17665): 1-10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35816-3>
2. Bonnemain B. *Helix* and drugs: snails for health care from Antiquity to these days. *Rev Hist Pharm.* 2003;51(338): 211-8.
3. Bouchet P, Rocroi JP. Classification and nomenclator of gastropod families. *Malacologia.* 2005;47(1-2): 397.
4. Bonnemain B. *Helix* and drugs: snails for western health care from antiquity to these present. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005;2(1): 25-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/ecam/neh057>
5. Jin A-H, Muttenthaler M, Dutertre S, Himaya SWA, Kaas Q, Craik DJ, et al. Conotoxins: Chemistry and Biology. *Chem Rev.* 2019;119(21): 11510-9. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00207>
6. Alameda MT, Morel E, Parrado C, Conzales S, Juarranz A. *Cryptomphalus aspersa* Mollusc Egg Extract Promotes Regenerative Effects in Human Dermal Papilla Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2): 463. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms18020463>

7. <https://www.istitutodielicicoltura.it/it/en/snail-slime>
8. Greistorfer S, Klepal W, Cyran N, Gugumuck A, Rudoll L, Suppan J. et al. Snail mucus – glandular origin and composition in *Helix pomatia*. *Zoology*. 2017;122: 126-38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.zool.2017.05.001>
9. Gillis GB. Snail trails. *J Exper Biol*. 2007; 210. Available from: <https://doi.org/10.1242/jeb.001073>
10. Gesheva V, Chausheva S, Stefanova N, Mihaylova N, Doumanova L, Idakieva K, et al. Helix pomatia hemocyanin – a novel bio-adjuvant for viral and bacterial antigens. *Int Immunopharmacol*. 2015;26(1): 162-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.03.011>
11. Iglesias-de la Cruz MC, Sanz-Rodriguez F, Zamarron A, Reyes E, Carrasco E, Conzález S, et al. A secretion of the mollusc *Cryptomphalus aspersa* promotes proliferation, migration and survival of keratinocytes and dermal fibroblasts in vitro. *Int J Cosmet Sci*. 2012;34(2): 183-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2011.00699.x>
12. Hrychenichenko YD, Markina YL The use of achatina in cosmetology. [Использование ахатин в косметологии] Available from: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/935488.pdf>. Russian.
13. Laneri S, Lorenzo RD, Sacchi A, Dina I. Dosage of bioactive molecules in the nutricosmeceutical helix aspersa muller mucus and formulation of new cosmetic cream with moisturizing effect. *Nat Prod Commun*. 2019; 1-7. Available from: <https://doi.org/10.1177/1934578X19868606>
14. Harti AS, Sulisetyawati SD, Murharyati A., Okaiani M. The effectiveness of snail slime and chitosan in wound healing. *Int J Pharm Med and Biol Scienc*. 2016;5(1): 76-80.
15. Thomas S. Medicinal use of terrestrial molluscs (slugs and snails) with particular reference to their role in the treatment of wounds and other skin lesions. Available from: <http://www.worldwidewounds.com/2013/July/Thomas/slug-steve-thomas.html>
16. Brieva A, Philips N, Tejedor R, Guerrero A, Pivel JP, Alonso-Lebrero JL, et al. Molecular basis for the regenerative properties of a secretion of the mollusk *Cryptomphalus aspersa*. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(1): 15-22. Available from: <https://doi.org/10.1159/000109084>.
17. Osoba IY. [Features of functioning of system of antioxidant protection of an organism]. *Nauka rybnoho hospodarstva Ukrainy*. 2009;1: 133-9. Ukrainian.
18. Muleta Andrade PH, Rondon ES, Carollo CA, Rodrigues Macedo ML, Viana LH, Schiaveto de Souza A, et al. Effect of powdered shells of the snail *megalobulimus lopesi* on secondary-intention wound healing in an animal model. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2015; 9. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/120785>.
19. <https://sciencediscoveries.degruyter.com/snail-slug-slime-alternative-conventional-antibiotics>
20. Zhong J, Wang W, Yang X, Yan X, Liu R. A novel cysteine-rich antimicrobial peptide from the mucus of the snail of *Achatina fulica*. *Peptides*. 2013;39: 1-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.09.001>
21. Herluinus Mafranenda DN, Kriswandini IL, Ariyani ER. Antimicrobial proteins of Snail mucus (*Achatina fulica*) against *Streptococcus mutans* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Dental Journal*. 2014;47(1): 31-6. Available from: <https://doi.org/10.20473/j.djmk.v47.i1.p31-36>.
22. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/900869.stm>.
23. <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437139>.
24. Sergysels R, Art G. A double-masked, placebo-controlled polysomnographic study of the antitussive effects of heliocidine. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2001;62: 35-47.
25. El Ouar I, Braicu C, Naimi D, Irimie A, Berindan-Neagoe I. Effect of *Helix aspersa* extract on TNF $\alpha$ , NF- $\kappa$ B and some tumor suppressor genes in breast cancer cell line Hs578T. *Pharmacogn Mag*. 2017;13(50): 281-5. Available from: <https://doi.org/10.4103/0973-1296.204618>
26. Valluru M, Staton CA, Reed MWR, Brown NJ. Transforming growth factor- $\beta$  and endoglin signaling orchestrate wound healing. *Front Physiol*. 2011;2: 89. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00089>.
27. Antonova OS, Yossifova L, Staneva R, Stevanovic S, Dolashka P, Toncheva D. Changes in the gene expression profile of the bladder cancer cell lines after treatment with *Helix lucorum* and *Rapana venosa* hemocyanin. *J BUON*. 2015;20(1): 180-7.
28. <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/11/191104112830.htm>.
29. Yaksh TL, Annelies de Kater, Dean R, Best BM, Miljanich GP. Pharmacokinetic analysis of ziconotide (SNX-111), an intrathecal N-type calcium channel blocking analgesic, delivered by bolus and infusion in the dog. *Neuromodulation*. 2012;15(6): 508-19. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2012.00479.x>
30. Kim P. The use of ziconotide in private practice. Available from: <https://www.asra.com/asra-news/article/152/the-use-of-ziconotide-in-private-practic>.

Отримано 12.10.20

УДК 611.37-091.8-02:[616+572.02]-092.9  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11828

Н. П. Зикова, З. М. Небесна, С. Б. Крамар, С. О. Литвинюк

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

## ВПЛИВ ЕКЗО- ТА ЕНДОГЕННИХ ЧИННИКІВ НА МОРФОЛОГІЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Вплив екзо- та ендogenous чинників на морфологію підшлункової залози (огляд літератури)**

Н. П. Зикова, З. М. Небесна, С. Б. Крамар,  
С. О. Литвинюк

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

**Резюме.** Стаття присвячена вивченню та детальному аналізу статей та наукової літератури щодо морфофункціональних особливостей ремоделювання підшлункової залози при різноманітних впливах на організм. Підшлункова залоза разом з іншими залозами беруть участь у регуляції функцій організму, тому порушення її діяльності під впливом різноманітних чинників є актуальною темою.

**Мета дослідження** – вивчити і проаналізувати сучасні дані науковців щодо впливу різноманітних чинників на реорганізацію підшлункової залози та виокремити нові перспективні морфологічні погляди на дослідження органа.

**Матеріали і методи.** Матеріалом для статті були наукові публікації за останні роки, що стосувалися впливу різноманітних чинників на морфологічні особливості підшлункової залози.

**Результати.** У дослідженні розглянуто літературні дані впливу на підшлункову залозу солей важких металів, наркотичних і токсичних речовин, алкоголю, тютюнокуріння, голодування, ожиріння, гравітаційних навантажень, кисневого голодування, гіпероксигенації, гіпотермії, дегідратації, недостатньої кількості їоди, лікарських препаратів, вірусних інфекцій, а також при дії електричного струму. Проте невелика кількість наукових джерел присвячена впливу термічного фактора на стан підшлункової залози.

**Висновки.** Згідно з аналізом літературних джерел, вивчено вплив значної кількості зовнішніх та внутрішніх чинників на підшлункову залозу. Проте вплив термічних опіків шкіри на морфофункціональний стан залози у сучасних наукових статтях практично не зустрічається, тому дана проблема потребує подальших досліджень.

**Ключові слова:** підшлункова залоза; морфофункціональні зміни; екзогенний та ендogenous чинники.

**Influence of exo- and endogenous factors on pancreas morphology (literature review)**

N. P. Zykova, Z. M. Nebesna, S. B. Kramar,  
S. O. Lytvynuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: nebesna\_zm@tdmu.edu.ua

**Summary.** The article is devoted to the study and detailed analysis of articles and scientific literature on the morphofunctional features of pancreatic remodeling with various effects on the body. The pancreas, along with other glands involved in the regulation of body functions, so the violation of its activities under the influence of various factors is a topical issue.

**The aim of the study** – to learn and analyze the current data of scientists on the influence of various factors on the reorganization of the pancreas and to identify new promising morphological views on the study of the organ.

**Materials and Methods.** The material for the article was scientific publications in recent years on the influence of various factors on the morphological features of the pancreas.

**Results.** The article considers the literature on the effects on the pancreas of salts of heavy metals, drugs and toxic substances, alcohol, smoking, starvation, obesity, gravity, oxygen starvation, hyperoxygenation, hypothermia, dehydration, iodine deficiency, drugs, and viral infections. under the action of electric current. However, a small number of scientific sources are devoted to the influence of thermal factors on the condition of the pancreas.

**Conclusions.** According to the analysis of literature sources to date, the influence of a significant number of external and internal factors on the pancreas has been studied. However, the effect of thermal skin burns on the morphofunctional state of the gland in modern scientific articles is almost non-existent, so this problem requires further research.

**Key words:** pancreas; morphofunctional changes; exogenous and endogenous factors.

## ВСТУП

Підшлункова залоза є важливим органом, який виконує ряд функцій в організмі. Орган регулюється нейрогуморальними механізмами і бере участь у регуляції білково-вуглеводно-жирового обміну, порушення яких призводить до тяжких наслідків у тканинах і органах організму [1]. Результати досліджень у численних літературних джерелах, що стосуються впливу негативних чинників на підшлункову залозу, є суперечливими. Тому їх детальний аналіз допоможе встановити найбільш часті зміни органа при впливі різноманітних екстремальних чинників.

**Метою дослідження** було вивчити і проаналізувати сучасні дані науковців щодо впливу різноманітних чинників на реорганізацію підшлункової залози та виокремити нові перспективні морфологічні погляди на дослідження органа.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріалом для статті були наукові публікації за останні роки, що стосувалися впливу різноманітних чинників на морфологічні особливості підшлункової залози.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Серед великої кількості наукових даних найбільше уваги присвячено змінам підшлункової залози, які викликані найбільш розповсюдженими чинниками.

Серед важких металів, що мають суттєвий токсичний вплив на функцію підшлункової залози, виділяють мідь, марганець, цинк, свинець, хром. Це призводить до структурної перебудови тканини підшлункової залози у вигляді порушень мікроциркуляції, атрофії екзо- та ендокринних клітин, розростання сполучної тканини та накопичення солей металів у тканинах органа. Досліджено, що ступінь і вираження змін залежать від комбінації солей та терміну їх споживання. Найбільш виражені зміни викликає комбінація солей свинець-хром-цинк, найменші – цинк-мідь-залізо. Після припинення впливу даних металів на організм, будова органа повністю не відновлювалась [2]. Інші автори вважають, що вплив хрому (у вигляді харчових добавок) на організм неоднозначний, у малих дозах впливає на нормалізацію вуглеводного, білкового, а також жирового обміну, а у великих дозах – знижувалась активність панкреатичних ферментів (амілаза і ліпаза) в плазмі крові [3]. Вплив водного розчину урану на залозу знижує її синтетичну активність та розвивається екзокринна недостатність [4].

Проведені дослідження з перитонеальним введенням L-аргініну і таурохолату натрію у різних дозах, показало розвиток гострого панкреатиту в щу-

рив. Проте якщо припинити вплив даних речовин, то швидше відновлення залози відбувається після застосування таурохолату натрію [5, 6].

Досліджено, що надходження нітратів в організм впливає на підвищення вмісту продуктів ліпідного обміну в підшлунковій залозі, що свідчить про низьку активність ферментативної ланки [7].

Автори довели, що усі опіюїдні речовини (на відміну від ендорфінів, які діють вибірково на певні рецептори організму) впливають на всі рецептори одночасно. Вплив налбуфіну, як різновиду опіюїдних речовин, на підшлункову залозу визначалося деструктивними змінами гемо- та лімфоциркуляторного русла, системи вивідних проток, морфофункціональними змінами екзо- та ендокриноцитів, стромального компонента залози [8, 9]. Водночас, автори вказують, що морфологічні зміни підшлункової залози залежать від терміну вживання, виду наркотичної речовини та їх комбінації [10].

Негативний вплив алкоголю на організм, а зокрема підшлункову залозу, вивчили багато науковців. Порушення функціонального стану органа відбувається навіть при одноразовому прийомі алкоголю. А при систематичному вживанні, його токсичний вплив проявляється у порушенні гемомікроциркуляторного русла, що впливає на порушення трофіки залози, і як наслідок, розвиток незворотних дегенеративних процесів: заміщення паренхіми органа сполучнотканинною стромою, що порушує його функцію з подальшим розвитком цукрового діабету [11,12].

Останні дані наукових досліджень абсолютно довели, що тютюнокуріння сприяє прогресуванню панкреатиту і появі раку залози. У даний процес залучений гіпоталамус, у якому знаходяться два центри, що відповідають за відчуття голоду і ситості. При вживанні нікотину активується центр ситості й пригнічується центр голоду. Відбувається спазм кровоносних судин та системи вивідних проток, що викликає запальні реакції в органі [13].

І. В. Лещенко вивчав тривалий вплив глутамату натрію на підшлункову залозу. Автор встановив, що щоденне введення глутамату натрію щуром в дозі 15 мг/кг і 30 мг/кг (відповідно 1 і 2 г на середньостатистичну людину) впродовж 30-ти днів викликало збільшення маси тіла майже в два рази, і як наслідок – ожиріння та розвиток гострого панкреатиту. Даний препарат посилює засвоєння їжі та зменшення енергетичних витрат. На гістологічному рівні, зі збільшенням терміну дослідження наростали дистрофічні та некротичні зміни екзо- й ендокриноцитів. Площа ядер збільшувалась, а площа клітин зменшувалась, збільшувалось ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Спостерігався периваскулярний та інтерстиційний набряк сполучної тканини з ознаками фіброзу. Виявлялась лейкоцитарна інфільтрація та стази в просвітах судин [14].

На відміну від ожиріння, ряд авторів дослідив вплив голодування на підшлункову залозу. Дослідження показали взаємозв'язок між голодуванням та зменшенням рівня цукру в крові [15].

За результатами дослідження, введення гормонального препарату – мелатоніну мишам у різний час доби та пори року показав, що у весняний період мелатонін підвищував ознаки синтетичної активності екзо- та ендокринної частин, а в осінній період – спостерігалось зниження екзокринної та підвищення ендокринної активності [16,17].

І. В. Захарова вивчала вплив гравітаційних навантажень на організм щурів. Даний чинник викликає в підшлунковій залозі зміни, які мають виражену залежність від тривалості впливу даного фактора. Короткотривала дія гравітаційних переважань призводить до гіпертрофічних змін з боку нервової системи та білоксинтезуючого апарату ендокриноцитів острівців Лангерганса, проте не порушує секреторний процес в екзокринній частині залози. Довготривалий і повторювальний вплив гравітаційних переважань викликає компенсаторно-приспосувальні й деструктивні зміни. В ациноцитах гальмується виділення гранул зимогену, різке кровонаповнення залози, а також деструктивні зміни в ендотеліоцитах, порушення секреторного процесу в панкреатичних острівцях, особливо у В-клітинах [18].

Також було досліджено вплив на підшлункову залозу довготривалого перебування щурів в екстремальних умовах високогір'я. Доведено, що чим більший час перебування у горах, тим більш виражені структурні зміни підшлункової залози – набряк і розростання строми та атрофія екзокринної паренхіми [19].

У роботах вчених-морфологів знайдено дані про вплив кисневого голодування та надмірного вмісту кисню в крові на стан підшлункової залози. В умовах гіпоксії (до 5 год) спостерігаються дистрофічні зміни, що призводять до гіпофункції залози і порушення білкового обміну. Починаючи з 5 год після впливу, в ациноцитах крім репаративних процесів, спостерігався початок компенсаторної гіперфункції залози. Про гіпоксію підшлункової залози свідчили такі особливості ультраструктури, як: набряк ендотеліоцитів гемокапілярів, розширення міжклітинних прошарків, зміни органел клітин (редукція гранулярної ендоплазматичної сітки та елементів комплексу Гольджі, набряк мітохондрій).

При гіпероксигенації в ранні терміни експерименту спостерігалась активація екзокриноцитів (наявність великої кількості розширених цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, велика кількість рибосом, гіпертрофія і гіперплазія комплексу Гольджі). Це свідчило про підвищений синтез білків, що, ймовірно, є компенсаторною реакцією екзокринної клітини на дію токсичних доз кисню.

У пізні терміни гіпероксигенації відзначалася нормалізація ультраструктури підшлункової залози [20, 21].

У науковій літературі відзначається, що гіпотермія (переохолодження організму) чинить негативний ефект на структурну організацію підшлункової залози – поява набряку строми, порушення гемомікроциркуляції та секреторного циклу екзокриноцитами. З активацією холодкових рецепторів спостерігався викид біологічно активних речовин, які формували еферентну відповідь у нервовій, травній та серцево-судинній системах, щоб відновити вихідний температурний стан тіла [22, 23]. Інші автори вважають, що найбільш вираженою ознакою гіпотермії це обезводнення клітин, яке проявляється у втраті 80 % води та призводить до порушення комплексу макромолекул, зокрема денатурації білків [24].

А. В. Савищев (2010) та інші автори вказують, що при короткотривалій гіпотермії спостерігаються не суттєві зміни в підшлунковій залозі. В екзокринній частині виявляли зміни ультраструктури ациноцитів: розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, з її частковою дегрануляцією, часткова редукція комплексу Гольджі, набряк ядер ендотеліоцитів гемокапілярів, зниження метаболічних процесів. Проте при гіпертермії виникали більш серйозні зміни екзокринної та ендокринної частин, що супроводжувалось порушенням секреторного циклу [25].

Доведений той факт, що дегідратація організму має безпосередній зв'язок зі станом підшлункової залози. Деструктивні зміни строми, паренхіми та гемомікроциркуляторного русла наростали прямо пропорційно ступеню дегідратації [26].

Підшлункова залоза надто чутлива до ряду лікарських препаратів («Парацетамол», «Німесулід», «Морфін», «Ізоніазид» та ін.), які при тривалому вживанні або при великих дозах чинять негативний вплив на її функцію, що проявлялось морфологічними змінами, характерними для панкреатиту (вакуольна дистрофія, некрози, порушення структури ацинусів) [27, 28].

О. В. Остапенко та В. І. Утєхин досліджували вплив гіпотиреозу на підшлункову залозу. Даним дослідженням автори показали, що тиреоїдні гормони мають безпосередній вплив на залозу. Недостатність гормонів щитоподібної залози впливають на структурні зміни строми і паренхіми органа, що проявлялось у зниженні синтетичної функції залози. Міжчасточкова сполучна тканина виглядала набряклою та щільною, більшість ацинусів складалась із 3–4 одноядерних екзокриноцитів. Також відсутність гормонів щитоподібної залози негативно впливає на рівень синтезу ДНК, цитоплазматичної РНК, обміну білків у підшлунковій залозі [29, 30].

Деякі автори виявили закономірність між появою гострого панкреатиту з ураженням тканин головного мозку (у вигляді множинних абсцесів) [31]. Також у ділянці гіпоталамуса, гіпокампа, мозочка та кори головного мозку знайшли рецептори, які чутливі до інсуліну і тому при ушкодженні даних ділянок відбувається порушення секреції гормонів ендокриноцитами підшлункової залози [32].

Автори показали, що при короткотривалій дії електричного струму в підшлунковій залозі розвивались морфофункціональні зміни, які проявлялись набряком строми та паренхіми, порушенням кровопостачання і вогнищевим запаленням, проте дані зміни в процесі експерименту мали зворотний характер [33].

Більшість авторів вивчала вплив вірусних інфекцій на залозу вірусів гепатиту – HBV, HCV, цитомегаловірусу, простого герпесу. Особливе значення має розвиток панкреатиту на фоні вірусних гепатитів В і С, вірусу СНІДу, проте через латентний перебіг останнього лікарі не звертають увагу на стан підшлункової залози [34, 35].

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сравнительная морфология поджелудочной железы экспериментальных животных и человека / Я. И. Гушин, В. В. Шедько, А. А. Мужикян [и др.] // Лабораторные животные для научных исследований. – 2018. – № 3. – С. 33–48.
2. Кравець О. В. Морфологічні та реадaptaційні зміни в підшлунковій залозі під впливом солей важких металів (анатомо-експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.03.01 / О. В. Кравець ; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2009. – 22 с.
3. Лебедев С. В. Морфобиохимические показатели и активность пищеварительных ферментов у крыс линии wistar под влиянием различных источников хрома / С. В. Лебедев, И. А. Гавриш, И. З. Губайдуллина // Сельскохозяйственная биология. – 2019. – Т. 54, № 2. – С. 304–315. doi: 10.15389/agrobiology.2019.2.304rus
4. Воронцова З. А. Биоэффекты экзокринной и эндокринной паренхимы органов на обедненный / З. А. Воронцова, А.С. Гуреев // The journal of scientific articles «Health & education millennium». – 2013. – Vol. 15, № 1–4. – Р. 250–252.
5. Зіненко Д. Ю. Ультрaструктурна характеристика гемомікроциркуляторного русла та паренхіматозно-стромальних елементів підшлункової залози та печінки в моделі гострого панкреатиту з використанням різних доз таурохолату натрію / Д. Ю. Зіненко, І. В. Твердохліб // Морфологія. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 23–34. doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.1.23-34>.
6. Береговенко І. М. Мікроциркуляторні й патоморфологічні зміни підшлункової залози у розвитку експериментального гострого панкреатиту у щурів / І. М. Береговенко, Д. Ю. Зіненко, І. В. Твердохліб // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – № 1(2). – С. 331–334.

Також із сучасних досліджень було встановлено, що вірус COVID-19 негативно впливає на метаболізм глюкози, що сприяє розвитку цукрового діабету. Підвищений рівень цукру в крові забезпечує реплікацію вірусної інфекції, що сприяє поширенню SARS-CoV-2 вірусу в організмі [36, 37].

Серед сучасних джерел надзвичайно мало даних, які б висвітлювали інформацію про морфофункціональні зміни підшлункової залози при термічних опіках шкіри, тому даний напрямок досліджень є актуальним і перспективним [38, 39].

#### ВИСНОВКИ

Підсумовуючи вищезазначене, можна стверджувати, що підшлункова залоза зазнає значних структурних змін при впливі різноманітних чинників. Характер та глибина цих змін часто залежать від тривалості дії негативних факторів, концентрації речовин та їх природи. Серед проаналізованих джерел є лише незначна кількість робіт, що присвячена впливу термічних опіків на морфофункціональний стан підшлункової залози, тому дана проблема потребує подальших досліджень.

7. Пономаренко Н. В. Вплив насіння амаранту на склад та пероксидне окислення ліпідів у підшлунковій залозі перепелів за дії нітратів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. с.-г. наук : 03.00.04 / Н. В. Пономаренко ; Нац. аграр. ун-т. – К., 2007. – 21 с.

8. Михалевич М. М. Морфологічні зміни органів за впливу опіоїдів / М. М. Михалевич // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 133–145. DOI: 10.24061/1727-0847.18.4.2019.21

9. Попик П. М. Особливості мікроструктури підшлункової залози білого щура за умов впливу опіоїду / П. М. Попик // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 310–313.

10. Иммуноморфологическая характеристика поджелудочной железы при действии на организм наркотических веществ / Д. М. Шабдарбаева, Н. Б. Саякенов, Б. Р. Алимбекова, М. Н. Лепесбаев // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015. – № 2(38). – С. 90–102.

11. Ошмянская Н. Ю. Особенности гибели и регенерации клеток поджелудочной железы на ранних этапах развития алкогольного хронического панкреатита / Н. Ю. Ошмянская, А.А. Галинский, Ю. А. Гайдар // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина. – 2014. – № 5(2). – С. 138–142. doi:10.15421/021426.

12. Кліщ І. М. Вплив хронічної етанолової інтоксикації на репродуктивну систему / І. М. Кліщ, С. О. Нестерук // Вісник медичних і біологічних досліджень. – 2020. – № 3(5). – С. 161–166. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11527.

13. Куріння при панкреатиті - вплив тютюну на підшлункову залозу. Медичний онлайн довідник. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://virgo.org.ua/index.php/gastroenterologiya/10352-kurinnja-pri-pankreatiti-vpliv-tjutjunu>.

14. Лещенко І. В. Структурно-функціональний стан підшлункової залози за умов розвитку ожиріння : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : 03.00.13 / І. В. Лещенко ; Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України. – К., 2020. – 21 с.
15. Григорова Н. В. Стан панкреатичних клітин β дорослих і старих мишей після впливу гострого голодування та введення атропіну / Н. В. Григорова, А. П. Хмелевська // Актуальні питання біології, екології та хімії. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 33–40.
16. Давидова Н. В. Особливості впливу мелатоніну на окремі біохімічні показники плазми крові щурів за умов алоксанового діабету / Н. В. Давидова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – Т. 16, вип. 4(1). – С. 242–244.
17. Янко Р. В. Морфологічні зміни підшлункової залози після введення мелатоніну у різні сезони року / Р. В. Янко // Фізіол. журн. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 88–94.
18. Захарова І. В. Створення поджелудочної залози після воздействия на організм гравітаційних перегрузок теорія / І. В. Захарова // Морфологія. – 2006. – Т. 129, № 1. – С. 60–65.
19. Сльнько Т. Н. Структурні зміни в піджелудочної залозі в процесі деадаптації к високогорю / Т. Н. Сльнько, М. Я. Великородова, Н. Н. Заречнова // Бюллетень сибірської медицини. – 2009. – № 1(2). – С. 69–72.
20. Бархина Т. Г. Ультраструктура піджелудочної залози в умовах зміни газовой середовища / Т. Г. Бархина, М. В. Донской, А. В. Савищев // Сб. науч. трудов Всероссийской юбилейной конференции патологоанатомов, посвященной 100-летию проф. П. Г. Подзолкова. – Красноярск. – 2008. – С. 94–95.
21. Савищев А. В. Морфогенез піджелудочної залози на етапах онтогенезу при експериментальному моделюванні під впливом стрессогенних факторів / А. В. Савищев, А. А. Молдавская. – Астрахань ; Москва. – 2011. – 164 с.
22. Степанян Ю. С. Морфофункціональні еквіваленти реакції піджелудочної залози на гіпотермію / Ю. С. Степанян // Проблеми експертизи в медицині. – 2008. – № 2. – С. 22–24.
23. Дорошкевич С. В. Опыт криомоделирования патологии поджелудочной железы / С. В. Дорошкевич, П. Г. Пивченко, Е. Ю. Дорошкевич // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 8. – С. 52–55.
24. Патологические аспекты экспериментального криомоделирования патологических состояний поджелудочной железы / А. Н. Курзанов, Н. В. Заболотских, В. В. Мясникова, А. В. Шестопалов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 6(116). – С. 97–100.
25. Савищев А. В. Электронно-микроскопическая характеристика поджелудочной железы при изменении температурного режима / А. В. Савищев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4(16). – С. 11–17.
26. Гістоморфометрична оцінка змін підшлункової залози за умов гіперосмолярної дегідратації / В. Ю. Ковчун, В. З. Сікора, М. С. Ліндін, В. В. Сікора // Буковинський медичний вісник. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 52–56.
27. Патоморфологические изменения ткани поджелудочной железы крыс при длительном приеме нимесулида / Л. В. Лазаренко, П. В. Косарева, Е. И. Самоделькин, В. П. Хоринко // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. XXXIII, № 4. – С. 78–81.
28. Вікторов О. П. Побічні реакції при медичному застосуванні ліків і підшлункова залоза / О. П. Вікторов // Здоров'я України. – 2009. – Тематичний номер. – С. 56–57.
29. Остапенко О. В. Ультраструктурные изменения ациноцитов поджелудочной железы крыс в динамике развития врожденного гипотиреоза / О. В. Остапенко, Ю. Б. Чайковский // Биомедицина. – 2014. – № 1. – С. 38–44.
30. Утехин В. И. Панкреатический эпителий в условиях гипотироза / В. И. Утехин // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2015. – № 2. – С. 89–111.
31. Абрамович А. А. Клинический случай в хирургической практике: острый идиопатический панкреатит, осложненный множественными абсцессами полушарий головного мозга / А. А. Абрамович, С. Н. Стяжкина, А. Х. Шарипова // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet». – 2021. – Вип. 1. – С. 125–130.
32. Аметов А. С. Гомеостаз глюкозы и метаболическая гибкость у здоровых людей / А. С. Аметов, Я. В. Пуговкина // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 12–22. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-4-12-22>.
33. Морфологические изменения во внутренних органах у лабораторных животных в эксперименте при электротравме / В. У. Убайдуллаева, А. Ж. Фаязов, Д. Б. Туляганов [и др.] // Вестник экстренной медицины. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 54–61.
34. Зубрицкий М. Г. Морфологические изменения в поджелудочной железе при остром герпетическом менингоэнцефалите / М. Г. Зубрицкий // Журнал ГрГМУ. – 2006. – № 1. – С. 53–56.
35. Бабінець Л. С. Інфекційні чинники у формуванні патології підшлункової залози / Л. С. Бабінець, О. Р. Шайген // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». [Електронний ресурс]. 2017 [цитовано 2021 Лют 11]. - 1(398). Режим доступу: <http://health-ua.com/article/25968-nfektijn-chinniki-uformuvann-patolog-pdshlunkovo-zalozii>.
36. Бабенко А. Ю. Сахарный диабет и COVID 19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы / А. Ю. Бабенко, М. Ю. Лаевская // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 304–311. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-304-311.
37. Новая коронавирусная инфекция (covid-19) и сахарный диабет: взгляд стоматолога / А. И. Сабирова, А. Б. Мамытова, И. А. Акрамов, И. С. Сабиров // The scientific heritage. – 2021. - № 58. – P. 44–51.
38. Elbassuoni E. A. Impact of chronic exercise on counteracting chronic stress-induced functional and morphological pancreatic changes in male albino rats / E. A. Elbassuoni, S. M. Abdel Hafez // Cell Stress Chaperones. – 2019. – No. 24(3). – P. 567–580. DOI: [10.1007/s12192-019-00988](https://doi.org/10.1007/s12192-019-00988).
39. Mouse models in burns research: Characterisation of the hypermetabolic response to burn injury / J. Hew, R. Parungao, H. Shi [et al.] // Burns. – 2020. – No. 46 (3). – P.663–674. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.09.014>.

## REFERENCES

1. Gushchin Ya, Shedko V, Muzhikyan A, Makarova M, Makarov V. [Comparative morphology of the pancreas of experimental animals and humans]. *Lab zhyvot dlya nach iss.* 2018;(3): 33-48. Russian.
2. Kravets OV. [Morphological and readaptational changes in the pancreas under the influence of heavy metal salts [abstract]. Kharkiv "Kharkiv National Med. University"; 2011. 25 p. Ukrainian.
3. Lebedev SV, Gavrish IA, Gubaydullina IZ. [Different chrome sources influence on morphobiochemical indicators and activity of digestive enzymes in wistar rats]. *Selsk biol.* 2019; 54(2):304-315. DOI: 10.15389/agrobiology.2019.2.304rus. Russian.
4. Vorontsova ZA, Gureev AS. [Biotffects exocrine and endocrine parenchyma organs on depleted uranium]. *The journal of scientific articles "Health & education millennium"*. 2013; 15(1-4): 250-252. Russian.
5. Zinenko DYU, Tverdokhlib IV. [Ultrastructural characteristics of the hemomicrocirculatory bed and parenchymatous-stromal elements of the pancreas and liver in a model of acute pancreatitis using different doses of sodium taurocholate]. *Morphologiya.* 2020;14(1): 23-34. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.1.23-34>. Ukrainian.
6. Beregovenko IM, Zinenko DYU, Tverdokhlib IV. [Microcirculation and pathomorphological changes of pancreas in development of an experimental acute pancreatitis in rats]. *Visn probl boil i med.* 2016;1(2): 331-4. Ukrainian.
7. Ponomarenko NV. [Influence of amaranth seeds on the composition and peroxidation of lipids in the pancreas of quails under the action of nitrates [abstract]. Bila Tserkva State Agrarian University of the Ministry of Agrarian Policy of Ukraine; 2007. 23p. Ukrainian.
8. Mykhalevych MM. [Morphological changes of organs under the influence of opioid]. *Klin anat i oper khirurg.* 2019;18(4): 133-45. DOI: 10.24061/1727-0847.18.4.2019.21. Ukrainian.
9. Popyk PM. [Microstructure characteristics of pancreas white rat under influence opioid]. *Visn probl boil i med.* 2014.2(3): 310-3. Ukrainian
10. Shabdarbaeva DM, Sayakenov NB, Alimbekova BR, Lepesbaev MN. [Immunomorphological characteristics of the pancreas when exposed to drugs]. *Sovrem med: actual vopr.* 2015;2(38): 90-102. Russian.
11. Oshmyanska NY, Galinsky AA, Gaidar YA. [Peculiarities of death and regeneration of pancreas cells at early stages of alcoholic chronic pancreatitis]. *Visnyk Dnipropet univer biol med.* 2014;(5(2)): 138-42. DOI:10.15421/021426. Russian.
12. Klishch. IM, Nesteruk SO. [The effect of chronic ethanol intoxication on the reproductive system]. *Visn med i boil dosl.* 2020;3(5): 161-6. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11527. Ukrainian.
13. [Medical online directory. Smoking in pancreatitis – the effects of tobacco on the pancreas [Internet]. [cited 2021 Feb 11]; Available from: <https://virgo.org.ua/index.php/gastroenterologiya/10352-kurinnja-pri-pankreatiti-vpliv-tjutjunu-> Ukrainian.
14. Leshchenko IV. [Structural and functional state of the pancreas under conditions of obesity [abstract]. Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ministry of Education and Science of Ukraine, 2020. 21p. Ukrainian.
15. Grigorova NV, Khmelevska AP. [The state of pancreatic  $\beta$ -cells of adult and old mice after exposure to acute starvation and atropine]. *Aktual pyt biol, ekol i khim.* 2016;12(2) : 33-40. Ukrainian.
16. Yanko RV. [Morphological changes pancreas after of melatonin's effect in different seasons]. *Fisiol zhurn.* 2016;62(6): 88-94. Ukrainian.
17. Davydova NV. [Characteristics of influence produced by melatonin on some biochemical parameters of rat blood plasma at alloxan diabetes]. *Aktual probl such med.* 2016;16(4(1)): 242-4. Russian.
18. Zakhara IV. [The structure of the pancreas after exposure to gravitational overload theory]. *Morfol.* 2006;129(1): 60-5. Russian.
19. Slynko TN, Velikorodova MYa, Zarechnova NN. [Structured pancreas changes in deadaptation process to high altitude]. *Vest Sib med.* 2009;(1(2)): 69-72. Russian.
20. Barkhina TG, Donskoy MV, Savishchev AV. [Pancreas ultrastructure under conditions of changing gas environment]. *Sat. scientific. proceedings of the All-Russian jubilee conference of pathologists dedicated to the 100th anniversary of prof. P.G. Podzolkova.* Krasnoyarsk: 2008; 94-95. Russian.
21. Savishchev AV, Moldavskaya AA. Pancreatic morphogenesis at the stages of ontogenesis in experimental modeling under the influence of stress factors. [Морфогенез поджелудочной железы на этапах онтогенеза при экспериментальном моделировании под воздействием стрессогенных фактор] Moscow: Astrakhan; 2011. Russian.
22. Stepanyan YuS. [Morphofunctional equivalents of reaction pancreas on general overcooling]. *Probl ekspert v med.* 2008;(2): 22-4. Russian.
23. Doroshkevych SV, Pyvchenko PG, Doroshkevich EY. [Experience in cryomodelling pancreatic pathology]. *Eksperim i klin gastroent.* 2010;(8): 52-5. Russian.
24. Kurzanov AN, Zabolotskikh NV, Myasnikova VV, Shestopalov AV. [Pathophysiological aspects of experimental cryomodelling of pathological conditions of the pancreas]. *Kuban nauchn med zhurn.* 2016;6(116): 97-100. Russian.
25. Savishchev AV. [Electron-microscopic characteristics of the pancreas with a change in temperature]. *Izvest vyssh ucheb zav. Povolzh reg. Med nauki.* 2010;4(16): 11-7. Russian.
26. Kovchun VYU, Sikora VZ, Lindin MS, Sikora VV. [Histomorphometric assessment of changes in the parenchyma of the pancreas under the influence of hyperosmolar dehydration]. *Bukovyn med visn.* 2020;24(2): 52-6. Ukrainian.
27. Lazarenko LV, Kosareva PV, Samodelkin EI, Khorinko VP. [Pathomorphological changes in rat pancreatic tissues caused by long administration of nimesulide]. *Perm med zhurn.* 2016;XXXIII(4): 78-81. Russian.
28. Viktorov OP. [Adverse reactions to medical drugs and the pancreas]. *Zdorov Ukr.* 2009; Thematic number: 56-57. Ukrainian.
29. Ostapenko OV, Chaikovskiy YuB. [Ultrastructural changes of rats pancreas acynocytes in the dynamics of congenital hypothyroidism development]. *Biomed.* 2014;(1): 38-44. Russian.

30. Utekhin VJ. [Pancreatic epithelium under the hypothyroid condition]. Vest S of St. Petersburg University. 2015;(2): 89-111. Russian.
31. Abramovich AA, Styazhkina SN, Sharipova AH. [Clinical case in surgical practice: acute idiopathic pancreatitis, complicated by multiple abscesses of the cerebral hemispheres]. Nauch zhurn dlya stud i prepod. 2021;(1): 125-30. Russian.
32. Ametov AS, Pugovkina YaV. [Glucose homeostasis and metabolic flexibility in healthy individuals]. Endokrinol: nov, mnen, obuch. 2020;9(4): 12-22. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-4-12-22>. Russian.
33. Ubaydullaeva VU, Fayazov AJ, Tulyaganov DB, Vervekina TA, Kamilov UR. [Morphological changes of internal organs in electrical trauma in laboratory animal models]. Vest ekstren med. 2019;12(1): 54-61. Russian.
34. Zubritsky MG. [Morphological changes in the pancreas in acute herpetic meningoencephalitis]. Zhurn Grodno gos med univer. 2006;(1): 53-6. Russian.
35. Babinets LS, Scheigen OR. [Infectious factors in the formation of pathology of the pancreas. Medical newspaper "Health of Ukraine of the 21st century". [Internet]].2017 [cited 2021 Feb 11]; Jan 1 (398). Available from: <http://health-ua.com/article/25968-nfektcn-chinniki-uformuvann-patolog-pdshlunkovo-zalozi>. Ukrainian.
36. Babenko AYU, Laevskaya MYu. [Diabetes mellitus and COVID 19. How are they connected? Current strategy of fight]. Arterialnaya gipertenziya. 2020;26(3): 304-11. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-304-311. Russian.
37. Sabirova A, Mamytova A, Akramov I, Sabirov I. [New coronavirus infection (covid-19) and diabetes mellitus: a dentist's view]. The Scientific Heritage. 2021;(58):44-51. Russian.
38. Elbassuoni EA, Abdel Hafez SM. Impact of chronic exercise on counteracting chronic stress-induced functional and morphological pancreatic changes in male albino rats. Cell Stress Chaperones. 2019;24(3): 567-80. DOI: 10.1007/s12192-019-00988.
39. Hew J, Parungao R, Shi H, Tsai K, Kim S, Ma D, Malcolm J, Li Zh, Maitz P, Wang Y. Mouse models in burns research: Characterisation of the hypermetabolic response to burn injury. Burns. 2020;46(3): 663-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.09.014>

Отримано 10.09.20

## ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF HYPOGONADISM IN MEN IN MODERN CONDITIONS

## Etiology and pathogenesis of hypogonadism in men in modern conditions

R. B. Druziuk, O. V. Denefil

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail denefil@tdmu.edu.ua

**Summary.** Acute and chronic stress, COVID-19 and male hypogonadism are interrelated.

**The aim of the study** – to analyze the literature on the interactions of stress, COVID-19 and male hypogonadism, to trace the main links in the pathogenesis.

**Materials and Methods.** The study examined scientific publications over the past decade, which are available on the Internet, the key words were "COVID-19", "male hypogonadism", "acute stress", "chronic stress", "pathogenesis".

**Results.** In order to study in more detail the effect of stress in COVID-19 on male hypogonadism, the pathogenetic chains of three separate vicious circles are considered separately: "COVID-19 and stress", "COVID-19 and male hypogonadism", "stress and male hypogonadism". Attention is paid to pathogenetic mechanisms in the presence of all three factors: COVID-19, stress and male hypogonadism.

**Conclusions.** The link between the effects of stress, COVID-19 and male hypogonadism has been proven. The main pathogenetic links of these interdependent processes are described.

**Key words:** men; stress; COVID-19; hypogonadism.

## INTRODUCTION

To date, in the course of repeated long-term observations and numerous scientific studies, there is a significant impact of stress on the pathophysiological mechanisms of many diseases. These include the influence of stressors on the development of male hypogonadism and, conversely, the conditionality of the development of chronic stress by sexual dysfunction and deterioration of sexual intercourse due to hypogonadism.

At the same time, as part of the latest research on the effects of coronavirus (COVID-19) on the human body, Chinese scientists have found that this vi-

## Етіологія та патогенез гіпогонадізму в чоловіків у сучасних умовах

Р. Б. Друзюк, О. В. Денефіль

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

**Резюме.** Гострий та хронічний стреси, COVID-19 та чоловічий гіпогонадізм взаємопов'язані між собою.

**Мета дослідження** – проаналізувати літературні джерела щодо взаємовпливів стресу, COVID-19 та чоловічого гіпогонадізму, простежити основні ланки патогенезу.

**Матеріали і методи.** У дослідженні опрацьовано наукові публікації за останнє десятиліття, які доступні у мережі «Інтернет», ключовими словами були «COVID-19», «чоловічий гіпогонадізм», «гострий стрес», «хронічний стрес», «гострий стрес», «патогенез».

**Результати.** З метою детальнішого вивчення впливу стресу при COVID-19 на чоловічий гіпогонадізм, окремо розглянуто патогенетичні ланцюги трьох окремих хибних кіл: «COVID-19 та стрес», «COVID-19 та чоловічий гіпогонадізм», «стрес та чоловічий гіпогонадізм». Звернено увагу на патогенетичні механізми за наявності усіх трьох факторів: COVID-19, стрес та чоловічий гіпогонадізм.

**Висновки.** Доведено взаємозв'язок між впливами стресу, COVID-19 та чоловічого гіпогонадізму. Описано основні патогенетичні ланки цих взаємозумовлених процесів.

**Ключові слова:** чоловіки; стрес; COVID-19; гіпогонадізм.

rus has a detrimental effect on testicular function and male reproductive function. The researchers demonstrated a relationship between coronavirus infection and the development of testicular failure [1,2], and substantiated the corresponding determinism of a worse prognosis for COVID-19 in men and low testosterone levels [3].

In a pandemic, stress becomes a factor that affects people's lives in one way or another. For example, the situation of social isolation leads to long-term activation of the sympatho-adrenal system. In people who have lost a family member, recorded a particularly significant excretion of catecholamines

and acute damage to various organs and systems. People affected by COVID-19 were treated in medical institutions, separated from their relatives, saw deaths around them, and therefore had an increased excretion of catecholamines (varying degrees of epinephrine and nor epinephrine). Of course, it complicates the course of diseases caused by the virus COVID-19.

Given the above, we can note the interconnected vicious circles that reinforce each other (Figure 1).

**The aim of the study** was to analyze the literature on the spread of male hypogonadism in acute and chronic stress and in epidemic of COVID-19, tracking the main links in the study of pathogenesis, drawing parallels with the interaction of these factors.

### MATERIALS AND METHODS

The study examined scientific publications over the past decade, which are available on the Internet, the key words were "COVID-19", "male hypogonadism", "acute stress", "chronic stress", "pathogenesis".

### RESULTS

**Stress and male hypogonadism.** Stress is usually a natural phenomenon that affects behavior, physiological processes and neuroendocrine, neurochemical, neural and immune responses. It is supposed that many somatic and mental disorders are the result of chronic stress. Stress-induced gonadal dysfunction is observed not only in humans but also in all higher animals. Stress-induced gonadal dysfunction includes disorders of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and spermatogenesis. Various stressors induce changes in the secretion of neurotransmitters and hormones, such as corticotropin-releasing hormone, vasopressin, beta-endorphins, somatostatin, vasoactive intestinal polypeptide, prolactin, gonadotropin, thyroid-stimulating hormone, dopamine, serotonin, neuropeptide Y, melatonin, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), glucocorticosteroids (GCS), catecholamines and androgens [4].

In this context, it seems appropriate to consider separately the effects of acute and chronic stress (both related to the action of COVID-19 virus) on the hormonal status, because, despite the common links in the pathogenesis, the latter are marked by significant differences in their hormonal changes.

Acute stress is accompanied by modification of testicular function mainly by cytokines and its fluctuations due to gonadotropin concentrations, while chronic stress is accompanied by hypogonadotropic hypogonadism and impaired spermatogenesis of varying severity, up to spermatogenesis. The action of COVID-19 virus has a double detrimental effect on testicular function – stress cytokines and proinflammatory cytokines associated with the COVID-19 virus.

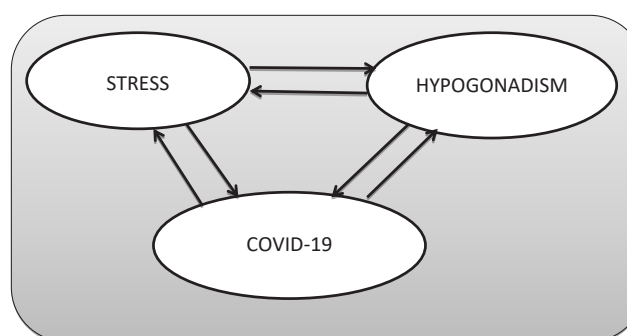


Figure 1

Physiological stress, which does not yet disrupt the compensation mechanisms, to some extent increases the production of somatotrophic hormone. However, chronic stress causes increased somatostatin production and suppression of somatotropin. Somatotropin deficiency causes mild fatigue, loss of sexual desire, loss of erection and oligo- or azoospermia [5]. Somatostatin, on the other hand, causes suppression of serotonin production and, consequently, frequent depressive and anxiety states that do not promote adequate sexual behavior.

Melatonin has a significant anti-stress effect. The role and functions of melatonin are unique and include: 1) regulation of circadian and seasonal rhythms; 2) regulation of the psycho-emotional and cognitive spheres; 3) antioxidant, neuroprotective, geroprotective action; 4) immunomodulatory action; 5) oncoprotective action; 6) universal stress-protective effect. Melatonin realizes its effects in two ways: 1) through a system of specific melatonin receptors (MT1, MT2, MT3), which are different in function (excitatory and inhibitory), localization (membrane and nuclear) and are widely represented in the central nervous system and peripheral organs; 2) based on interaction with other nuclear receptors and subcellular structures due to free penetration through all tissue and histohematological barriers [6].

The effect of chronic stress, among other things, is marked by depletion of melatonin resources. This will manifest itself in insomnia at night and drowsiness during the day; disorders in the emotional sphere and cognitive activity; an even greater reduction in overall stress resistance. In addition, a decrease in the antioxidant, neuroprotective, immunomodulatory properties of melatonin will increase the detrimental effects of the COVID-19 virus.

At the present stage, the importance of melatonin for maintaining spermatogenesis and regulating reproductive function in men has been proven. Chronic melatonin deficiency, associated with sleep-wake disorders, naturally leads to an increase in sex hormone deficiency and insulin resistance due to progressive obesity and oxidative stress, including oxidative stress in sperm. That is, the lower the level of melatonin in the blood, the more pronounced is the oxidative stress of sperm, because sleep hormone is a powerful

antioxidant and mitochondrial protector. According to many authors, melatonin plays the role of a kind of "testicular protector", protecting testicular tissue from ischemia, hypoxia, oxidative stress, including obesity, and, consequently, from irreversible loss of functioning germinogenic epithelium [7].

Dehydroepiandrosterone (or DHEA) is a hormone with androgenic activity. DHEA is responsible for the development of secondary sexual characteristics, maintenance of sexual function, and has an anabolic effect. 90 % of the hormone is produced in the adrenal cortex, the other 10 % is synthesized in men in the testicles and in the ovaries in women. Cholesterol is considered a precursor to DHEA, and other steroid hormones are considered successors. In men, DHEA is subject to conversion to stronger androgens – testosterone and androstenedione, in women – estrogen and progesterone. Hormone production continues under the control of ACTH. Chronic stress can lead to a decrease in DHEA, indicating the development of adrenal stress syndrome [8]. This, in turn, is accompanied by a decrease in the synthesis of testosterone and androstenediol.

Testosterone is the main sex steroid that provides reproductive function in the male body. On the other hand, as an anabolic hormone, it is involved in the regulation of plastic and reparative processes [9, 23]. In the central nervous system, testosterone and its metabolites work as neurosteroids, as they are involved in the formation of learning, memory, socio-behavioral motivation [10, 23]. Testosterone helps maintain an adequate body response to stress. In animal experiments, testosterone has been shown to suppress the hypothalamic-pituitary-adrenocortical response to stress, while estrogen alleviates it [11, 23]. Stress in animals has been shown to inhibit testosterone synthesis and spermatogenesis due to blockade of gonadotropin receptors and, consequently, the absence of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone, leading to the cessation of testosterone and gametogenesis. On the other hand, suppression of testosterone secretion in the case of chronic exposure to extreme external factors is possible regardless of the high content of LH due to reduced sensitivity of the testes to the activating action of tropical hormones [13, 23]. The change in the function of the gonads in the presence of stress is largely due to the duration of exposure to the extreme factor, its nature, the initial state of the organism. These factors can directly affect both the central and peripheral links not only of the hypothalamic-pituitary-gonadal system (HPGS), but also of other systems of response regulation, as they form a certain pathogenetic mechanism of damage [14, 23]. The duration of stressors is a determining factor in testosterone synthesis. During animal experiments, due to the combination of stress with active exercise in the first time from the moment of exposure, an increase in the level of testosterone circulating in the blood is observed, but later, in the case

of long-term stressor, its decrease is observed [15, 23]. The initial increase in testosterone release under stress is more related to the activation of HPGS, active gonadotropin secretion and, consequently, LH. Similar changes in testosterone concentration occurred in the case of experimental modulation of stress by raising the ambient temperature [16, 23]. Later, the sympatho-adrenal link (mechanisms of urgent adaptation) begins to take part in this process, the active substances of which have an inhibitory effect on testosterone secretion [17, 23]. Activation of the adrenocortical link causes the blocking of receptors on Leydig cells that synthesize testosterone and are exposed to GCS [18, 23]. At the same time, ACTH, which has a stimulating effect on neurons that secrete gonadotropins, enhances the production of gonadotropins [19, 23]. Given this, there is a paradoxical effect: when level of LH in the blood is increasing, there is a further significant decrease in testosterone levels [20,23]. Similar reactions in HPGS are inherent in the person. It is known that long-term or short-term exercises lead to an increase in cortisol levels with unchanged LH with a simultaneous decrease in testosterone levels in men [21, 23]. During the simulation of stress with reduced physical activity (immobilization), the decrease in testosterone secretion unfolds in another pathogenetic way. The general decrease in physical activity is also inherent in long-term quarantine isolation. In this case, corticoliberin blocks luteinizing cells, which, accordingly, causes inhibition of LH and testosterone synthesis. One of the possible mechanisms of testosterone reduction, not related to the secretion of gonadotropins, is considered to be a shift in metabolism towards catabolic processes over anabolic ones due to hypersecretion of cortisol [22, 23].

Acute and chronic stress are accompanied by a significant increased risk of developing diabetes. For example, men with prediabetes have lower levels of total testosterone and sex hormone-binding globulin in their blood [29]. It should be added that total testosterone and sex hormone-binding globulin are independent risk factors for metabolic syndrome [36].

Hypogonadism occurs more often in men with a combination of type 2 diabetes and coronary heart disease (40 %) than in men with only type 2 diabetes (32 %) compared with the control group of healthy individuals (14 %) [34].

The metabolic syndrome deserves special consideration. Metabolic syndrome and male hypogonadism are mutually determined and interdependent [30]. Metabolic syndrome, first described by Reaven in 1988 as "syndrome X", or "insulin resistance syndrome", is a group of common disorders, such as: insulin resistance, impaired glucose tolerance, abdominal obesity, decreased levels of HDL-cholesterol, and hypertension [31, 32, 33]. The general cause of such violations remains unknown today. However, this condition is considered to be the result of a sedentary lifestyle, overeating, and as a conse-

quence – obesity, which is common in the modern world. Metabolic syndrome is associated with endothelial dysfunction and atherosclerosis, leading to an increased risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes [31, 32]. In the presence of metabolic syndrome, the levels of total and free testosterone in men were much lower than normal compared to women [35].

**Stress and COVID-19.** In addition to the above hormones, which directly and indirectly affect male hypogonadism and the body's protective reactions in particular, consider other hormones that obviously affect the body under stress and the study of which is especially relevant for existing immuno-inflammatory, immuno-cytokine, oxidative mechanisms of development pathological conditions caused by COVID-19 infection.

Prolactin – one of the oldest hormones of the pituitary gland, which main function is to stimulate lactation, is present in fairly large quantities in the male body. Receptors for prolactin are present in the cells of most tissues, which suggests that its role in the body is extremely multifaceted: prolactin is involved in almost all regulatory processes, having a synergistic or antagonistic effect on biologically active substances [23, 24]. The known anti-stress role of prolactin is determined by the fact that it prevents the development of stress-induced catabolic reactions mediated by hypersecretion of GCS. Due to the extreme influence of various factors that contribute to the development of stress, there is a change in the content of prolactin in the blood (its dynamics largely depends on the duration and intensity of this effect) [23, 25]. Modeling of stress is accompanied by a significant increase in the concentration of prolactin, which offsets the catabolic effect of GCS. However, in the case of prolonged exposure to stressors GCS is intensively produced due to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, inhibits the secretion of prolactin until its complete blockade [23, 26]. In this way, one of the most important compensatory links is deactivated with appropriate preconditions for the development of stress.

Under the influence of stress, vasopressin acts inconsistently in the body. Thus, due to V<sub>1</sub>-receptors, which are located in vascular myocytes, liver and brain, under such powerful factors as stress, shock and a significant increase in blood pressure (which is also characteristic of stress), vasopressin plays a significant role, despite low affinity for such receptors. On the other hand, under the influence of adrenaline there is a decrease in vasopressin production. However, the effect of vasopressin on the kidneys and urination due to V<sub>2</sub> receptors, which are located on the cell membranes of the distal tubules and collecting tubules of the kidneys, remains significant due to the possibility of increased blood pressure due to antidiuretic and vasospastic effects [27]. In addition to vasoconstrictive effects on the esophageal veins and glomerular capillaries, vasopressin also actively

narrows the vessels of the coronary arteries, which may contribute to or exacerbate myocardial ischemia and hypoxia by supplementing the adrenomimetic action of catecholamine stress and systemic hypertension.

During stress, due to the indirect stimulating effect of corticotropin-releasing hormone and ACTH, there is an increase in the production of glucocorticoids. The effects of cortisol during stress are so significant that it is even called the "enemy of health number 1" [28]. Chronic stress or constant anxiety does not provide a physical way out for cortisol and leads to the end of the "fight or flight" mechanism. This leads to unpleasant consequences. Ironically, human biology, which was supposed to ensure the survival of humans as hunters and gatherers, destroys the body and nous in a digital age with a sedentary lifestyle [28]. This impact is even more pronounced in the context of social isolation during the COVID-19 pandemic. The cumulative effect of an isolated and tense society causes an increase in cortisol levels in all directions for people of all ages. This is creating a crisis in the health care system around the world.

Specify that cortisol contributes to anxiety, depression, headaches; weakening of the immune system; diseases of the cardiovascular system, hypertension, hyperglycemia and the development of diabetes mellitus; digestive problems.

There are ambiguous questions about the use and action of catecholamines in COVID-19 lesions. The use of adrenaline during resuscitation is the main means of eliminating cardiac arrest, but the safety and efficacy of this agent remain controversial. Vasopressin has been proposed as an alternative to adrenaline to eliminate cardiac arrest on the grounds that its levels were markedly higher in healthy patients than in those who had already died. Compared with adrenaline, vasopressin has a number of advantages, in particular, increases peripheral arterial resistance without direct stimulation of the myocardium; more resistant to acidosis and has a longer half-life; does not ignite – most importantly – a cytokine storm. Although vasopressin was not shown to be superior to epinephrine in total cardiac arrest in any clinical trial, the use of vasopressin to relieve cardiac arrest in patients with COVID-19 should still be fully evaluated for cytokines. Given the need to balance the risks and benefits of treatment in clinical decisions, it seems timely to rethink the effects of epinephrine on patients with COVID-19 with a cytokine storm. The use of other agents (eg, vasopressin) should be compared with epinephrine, and their potential as an alternative strategy should be fully evaluated [37, 38, 39, 40].

Interesting was the fact that epinephrine enhances the cytokine storm during immunotherapy [41].

A significant change in the general hormonal background due to stress and immuno-cytokine, oxidative links of pathogenesis in the presence of

COVID-19 forces to pay special attention to the damage not only to the lung tissue but also to the myocardium.

To date, the medical community has accumulated little data on the specifics of myocardial damage in the presence of COVID-19 [42]. However, scientists are unanimous in their view of the direct damaging effects of the SARS virus on the myocardium in general [43]. Acute heart disease, characterized by a significant increase in cardiac troponin levels, is the most common (approximately 8–12% of all patients) among cardiac abnormalities caused by COVID-19. Direct damage to the myocardium due to viral damage to cardiomyocytes and the effect of systemic inflammation should be considered, perhaps, the most common mechanisms responsible for heart damage. Information on other manifestations of cardiovascular diseases due to COVID-19 remains very limited today. Nevertheless, it is known that the presence of cardiovascular disease in patients before COVID-19 and/or the development of acute heart damage in them is associated with a much worse prognosis for them [44].

**Hypogonadism and COVID-19.** According to scientists, low testosterone levels are the reason for a worse prognosis for COVID-19 in men (much worse than for estrogen) [45]. A detailed study found that hypogonadism, which leads to testosterone deficiency, can exacerbate a cytokine storm [46].

The researchers tracked some new pathophysiological

mechanisms of COVID-19's effects on the male reproductive system. Thus, SAR-CoV2 can act through several mechanisms of male reproductive dysfunction. The point is that the virus activates oxidative stress (OS), which is a common pathological mechanism of disruption of certain physiological functions due to oxidative tissue damage. OS-mediated mechanisms of male infertility are widely documented, as OS affects sperm quality and disrupts sperm function and morphology [47]. Intracellular oxidative damage to sperm occurs due to lipid peroxidation of the sperm membrane, damage to sperm DNA, and induction of apoptotic pathways in sperm [47,48, 49]. During SARS-CoV infections, overproduction of reactive oxygen species can trigger, for the most part, nuclear factor-enhancing kappa light chain pathways of activated B-cell (NF-κB) -toll-like receptors (mainly TLR-4) [50]. This further stimulates the release of cytokines, causing increased inflammatory responses [50]. As mentioned above, the virus can potentially cause orchitis, and later - the induction of OS. Even more, SARS-CoV-2 infection activates psychological stress, which is the main cause of systemic OS [51].

**CONCLUSIONS**

Comparison and analysis of the above makes it possible to trace an intricate and complex vicious circle (Figure 2), within one block of which, in turn, there are

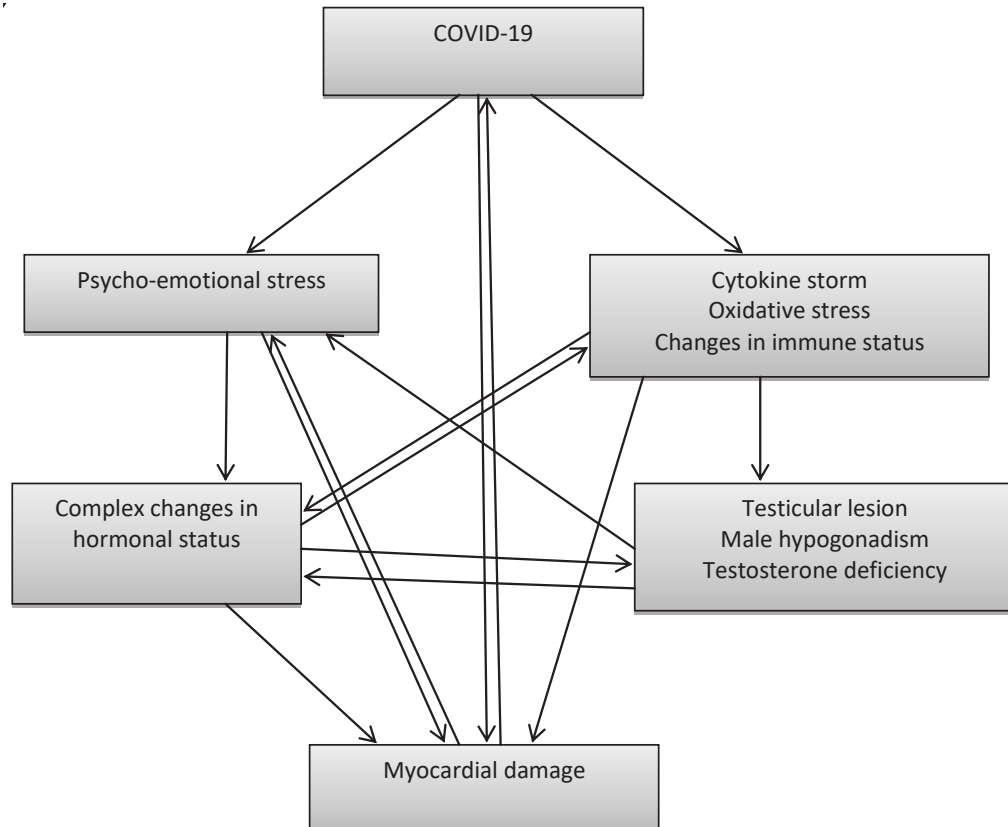


Figure 2

their own inner vicious circles. Scientists around the world are working to be able to influence the weaker parts of the vicious circles at different levels. Given the above, one of the key points is to find a compro-

mise, the best option between the need for social isolation through a pandemic and closer communication between people for mutual support (removal of stress from isolation).

#### REFERENCES

1. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, Cao Q, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: Clinical implications. *Eur Urol Focus*. 2020;15;6(5): 1124-29. DOI: 10.1016/j.euf.2020.05.009. Epub 2020 May 31. PMID: 32563676; PMCID: PMC7261470.
2. Kharbach Y, Khallouk A. Male genital damage in COVID-19 patients: Are available data relevant? *Asian Journal of Urology*. 21 June 2020. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2020.06.005>.
3. Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, Jirillo E, Lisco G, De Pergola G, Triggiani V. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology*. 2020;11(10).1111/andr.12836. DOI: 10.1111/andr.12836. Epub ahead of print. PMID: 32524732; PMCID: PMC7307026.
4. Jóźków P, Mędraś M. Psychological stress and the function of male gonads. *Endokrynol Pol*. 2012;63(1): 44-9. PMID: 22378097.
5. Fujita K, Terada H, Ling LZ. [Male sexual insufficiency]. *Nihon rinsho*. Japanese Journal of Clinical Medicine. 1997;55(11): 2908-13. Russian.
6. Burchinsky SG. Circadian rhythms, chronic stress and pharmacoprophyllaxy: new possibilities. [Циркадные ритмы, хронический стресс и фармакопрофилактика: новые возможности]. *Semejnaya meditsina*. Professional-ivent, Kiev, 2015;4(60). 44. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24932731>. Russian.
7. Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Tishova YuA. Melatonin deficiency as a cause of hormone-metabolic disorders in men. [Дефицит мелатонина как причина гормонально-метаболических нарушений у мужчин] Clinic of professor Kalinchenko (Moscow). Peoples' friendship university of Russia. Russian. Available from: <https://www.umedp.ru/upload/iblock/e3f/tuzikov2.pdf>. Russian.
8. Kozlov AI, Kozlova MA. Cortisol as a marker of stress. [Кортизол как маркер стресса]. *Human Physiology*. 2014;40(2): 224-36. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21259162>. Russian.
9. Goncharov NP, Katsya GV. Neurosteroid dehydroepiandrosterone and brain function. [Нейростероид дегидроэпиандростерон и функции мозга]. *Human Physiology*. 2013;396: 667-74. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20447175>. Russian.
10. Viau V, Meaney MJ. Alpha1 adrenoreceptors mediate the stimulatory effects of oestrogen on stress-related hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the female rat. *Journal of Neuroendocrinology*. 2004;16(1): 72-8. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2004.01122.x. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/14962079>.
11. Almeida, S.A., Kempinas, W.G., & Lamano Carvalho, T.L. Sexual behavior and fertility of male rats submitted to prolonged immobilization-induced stress. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2000;33(9): 1105-9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2000000900019>.
12. Sankar BR, Maran RR, Sivakumar R, Govindarajulu P, Balasubramanian K. Chronic administration of corticosterone impairs LH signal transduction and steroidogenesis in rat Leydig cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000;72(3-4): 155-62. DOI: 10.1016/s0960-0760(00)00019-4. PMID: 10775807.
13. López-Calderón A, Ariznavarreta C, González-Quijano MI, Tresguerres JA, Calderón MD. Stress induced changes in testis function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991;40(1-3): 473-9. DOI: 10.1016/0960-0760(91)90217-s. PMID: 1958548.
14. Akinbami MA, Philip GH, Sridaran R, Mahesh VB, Mann DR. Expression of mRNA and proteins for testicular steroidogenic enzymes and brain and pituitary mRNA for glutamate receptors in rats exposed to immobilization stress. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1999;70(4-6): 143-49. DOI: 10.1016/s0960-0760(99)00102-8.
15. Bedrak E, Chap Z. Activity of LH receptor, LH-stimulated cyclic AMP and testosterone production in the Leydig cell of heat-acclimatized rats. *J Endocrinol*. 1984;102(2): 167-73. DOI: 10.1677/joe.0.1020167. PMID: 6086801.
16. Daniel J. Selvage, Soon Y. Lee, Loren H. Parsons, Dong O. Seo, Catherine L. Rivier, A Hypothalamic-testicular neural pathway is influenced by brain catecholamines, but not testicular blood flow, endocrinology. 2004;145(4): 1750-9. Available from: <https://doi.org/10.1210/en.2003-1441>.
17. Sasagawa I, Yazawa H, Suzuki Y, Nakada T. Stress and testicular germ cell apoptosis. *Arch Androl*. 2001;47(3): 211-6. DOI: 10.1080/014850101753145924. PMID: 11695845.
18. Takehiko Koji, Yoshitaka Hishikawa, Germ cell apoptosis and its molecular trigger in mouse testes, *Archives of Histology and Cytology*. 2003;66(1): 1-16. Released June 25, 2004, Online ISSN 1349-1717, Print ISSN 0914-9465. Available from: <https://doi.org/10.1679/aohc.66.1>, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/aohc/66/1/66\\_1\\_1/\\_article/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/aohc/66/1/66_1_1/_article/-char/en)
19. Turner AI, Canny BJ, Hobbs RJ, Bond JD, Clarke IJ, Tilbrook AJ. Influence of sex and gonadal status of sheep on cortisol secretion in response to ACTH and on cortisol and LH secretion in response to stress: importance of different stressors. *J Endocrinol*. 2002;173(1): 113-22. DOI: 10.1677/joe.0.1730113. PMID: 11927390.
20. Daly W, Seegers CA, Rubin DA, Dobridge JD, Hackney AC. Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2005;93(4): 375-80. DOI: 10.1007/s00421-004-1223-1. Epub 2004 Nov 20. PMID: 15618989.

21. Orr T, Mann D. Effects of restraint stress on plasma LH and testosterone concentrations, Leydig cell LH/hCG receptors, and in vitro testicular steroidogenesis in adult rats. *Horm. Behav.* 1990;24(3): 324-41. Available from: [https://doi.org/10.1016/0018-506X\(90\)90013-N](https://doi.org/10.1016/0018-506X(90)90013-N), <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0018506X9090013N>.
22. Labombarda F, Ghomari AM, Liere P, et al. Neuroprotection by steroids after neurotrauma in organotypic spinal cord cultures: a key role for progesterone receptors and steroidal modulators of GABA(A) receptors. *Neuropharmacology.* 2013;71: 46-55. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.010.
23. Kubasov RV. Hormonal changes in response to extreme environment factors. [Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences;* 2014. Russian. Available from: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/395>, <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1138>
24. Ben-Jonathan N. Prolactin (PRL). *Encyclopedia of Hormones.* Henry HL, Norman AW. (eds.). USA: Academic Press; 2003.
25. Tolis G, Rombopoulos G, Kaltsas D, Katounda E, Kaltzidou V, Angelopoulos N. Prolactin and Stress. *Encyclopedia of Stress.* Second Edition. G. Fink (ed). USA: Academic Press; 2007.
26. Onaka T, Takayanagi Y, Leng G. Metabolic and stress-related roles of prolactin-releasing peptide. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(5): 287-93. DOI: 10.1016/j.tem.2010.01.005. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20122847.
27. Badiu C. WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY. *Acta Endocrinologica (Bucharest).* 2019;15(3): 416. Available from: <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.416>.
28. Patochkina NA, Komelkova MV, Tseylikhman OB, Lapshin MS. Stress: psychological, biochemical and psychophysiological aspects: textbook. [Н.А. Паточкина, М.В. Комелькова, О.Б. Цейликман, М.С. Лапшин. Стресс: психологические, биохимические и психофизиологические аспекты: учебное пособие]. Chelyabinsk. Izdatelskiy tsentr YuUrGU; 2017. Russian. Available from: <http://www.pshdocs.ru/psihologicheskie-biohimicheskie.html>
29. Arthur R, Rohrmann S, Møller H, Selvin E, Dobs AS, Kanarek N, et al. Pre-diabetes and serum sex steroid hormones among US men. *European academy of andrology.* 2017;5(1): 49-57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.12287>, <https://doi.org/10.1111/andr.12287>.
30. Rastrelli G, Filippi S, Sforza A, Maggi M, Corona G. Metabolic Syndrome in Male Hypogonadism. *Front Horm Res.* 2018;49:131-155. DOI:10.1159/000485999. Epub 2018 May 24. PMID: 29895018.
31. Obunai K, Jani S, Dangas GD. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am.* 2007;91(6): 1169-84. DOI: 10.1016/j.mcna.2007.06.003. PMID: 17964915.
32. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25): 3143-421. PMID: 12485966.
33. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12): 1595-607. PMID: 3056758. Available from: DOI: 10.2337/diab.37.12.1595.
34. Madhu SV, Aslam M, Aiman AJ, Siddiqui A, Dwivedi S. Prevalence of hypogonadism in male Type 2 diabetes mellitus patients with and without coronary artery disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(1): 31-7. DOI: 10.4103/2230-8210.195999.
35. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol.* 2011;40(1): 189-207. Epub 2010 Sep 24. PMID: 20870782. Available from: doi: 10.1093/ije/dyq158.
36. Zhang J, Huang X, Liao M, Gao Y, Tan A, Yang X, Zhang H, Mo L, Zhang Y, Lu Z, Wu C, Hu Y, Mo Z. Both total testosterone and sex hormone-binding globulin are independent risk factors for metabolic syndrome: results from Fangchenggang Area Male Health and Examination Survey in China. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(5): 391-7. PMID: 23463406. Available from: doi: 10.1002/dmrr.2405. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dmrr.2405>
37. Fox S, Vashisht R, Siuba M, Dugar S. Evaluation and management of shock in patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020;17. DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc052. Epub ahead of print. PMID: 32680896.
38. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(9): 1097-105. DOI: 10.1164/rccm.201806-1034OC. PMID: 30704260.
39. Ospina-Tascón, G.A., Hernandez, G., Alvarez, I. et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Crit Care.* 2020;24(52). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2756-3>.
40. Sean van Diepen, Jason N. Katz, Nancy M. Albert, Timothy D. Henry, Alice K. Jacobs, Navin K. Kapur, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136: e232-68. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>, <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000525>.
41. Riddell SR. Adrenaline fuels a cytokine storm during immunotherapy. *Nature.* 2018;564(7735): 194-6. Available from: DOI: 10.1038/d41586-018-07581-w.
42. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3): 247-250. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32247212; PMCID: PMC7102662. Available from: DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
43. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(7): 618-25. Epub 2009 May 6. PMID: 19453650; PMCID: PMC7163766. Available from: DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
44. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229): 1054-62. Epub 2020 Mar 11.

45. Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, Jirillo E, Lisco G, De Pergola G, Triggiani V. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology*. 2020;11: 10.1111/andr.12836. Epub ahead of print. PMID: 32524732; PMCID: PMC7307026. Available from: DOI: 10.1111/andr.12836.

46. Men with hypogonadism leading to low testosterone levels are more likely to die from the coronavirus, study finds. *The Science Times*. May 14,2020. Available from: <https://www.sciencetimes.com/articles/25685/20200514/men-hypogonadism-leading-low-testosterone-levels-more-die-coronavirus-study.htm>

47. Dutta, S., Sengupta, P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. *Reprod. Sci*. 2021;28: 23-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00261-z>

48. Dutta S, Majzoub A, Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. *Arab J Urol*. 2019;24;17(2): 87-97.

PMID: 31285919; PMCID: PMC6600059. Available from: DOI: 10.1080/2090598X.2019.1599624.

49. Sengupta P, Dutta S. Does SARS-CoV-2 infection cause sperm DNA fragmentation? Possible link with oxidative stress. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(5): 405-6. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32643968. Available from: doi: 10.1080/13625187.2020.1787376.

50. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res*. 2020;51(5): 384-7. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32402576; PMCID: PMC7190501. Available from: DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.

51. Li R, Yin T, Fang F, Li Q, Chen J, Wang Y, et al. Potential risks of SARS-Cov-2 infection on reproductive health. *Reprod BioMed Online*. 2020;41: 89-95. Available from: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85085342994&origin=inward&txGid=e13c9f3971cc2dc9817af85d939b1e0e>, <https://covid19.elsevierpure.com/da/publications/potential-risks-of-sars-cov-2-infection-on-reproductive-health>.

Received 02.09.20

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ SHORT REPORTS

УДК 616.8-009.836

DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11829

М. І. Марущак, Л. М. Мазур

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

### НОВЕ У ДОСЛІДЖЕННІ РОЗЛАДІВ СНУ

#### Нове у дослідженні розладів сну

М. І. Марущак, Л. М. Мазур

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

**Резюме.** Сон, як і харчування та фізична активність, є найважливішим фактором, що визначає стан здоров'я та добробуту.

**Мета дослідження** – проаналізувати останні літературні джерела щодо розладів сну.

**Матеріали і методи.** У повідомленні проаналізовано доступні літературні джерела з проблематики розладів сну в мережі «Internet».

**Результати.** Результати останніх досліджень свідчать про те, що дорослі з найкращим режимом сну мали нижчий ризик серцевої недостатності. Генетична мутація змінює (подовжує) хронометраж біологічних годин, викликаючи загальний синдром порушення сну, який називається порушенням повільної фази – стадії глибокого сну. Генетичні варіації, що змінюють годинникові білки, можуть змінити час годинника та спричинити порушення фази сну. Ідеальний баланс діяльності дитини віком 11–13 років протягом 24 год для максимального здоров'я та розвитку включає: 1,5 год помірних та енергійних фізичних навантажень; 3,4 год легких фізичних навантажень; 8,2 год сидячого часу; 10,9 год сну. Дослідження Das et al. показало, що COVID-19 спричиняв збільшення тривалості сну.

**Висновки.** Дослідження розладів сну є актуальним завданням медичних працівників різних спеціальностей, оскільки порушення сну спостерігається у 30–45 % дорослого населення, для половини з них інсомнія є значущою клінічною проблемою.

**Ключові слова:** розлади сну; інформація.

#### ВСТУП

Сон, як і харчування та фізична активність, є найважливішим фактором, що визначає стан здоров'я та добробуту [1]. Він є основною вимогою щодо здоров'я та розвитку немовлят, дітей та підлітків. Втрата сну та недоліковані розлади сну

#### New in the study of sleep disorders

M. I. Marushchak, L. P. Mazur

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

**Summary.** Sleep, like nutrition and physical activity, is the most important factor in determining health and well-being.

**The aim of the study** – to analyze recent research on sleep disorders.

**Materials and Methods.** Available literature sources on the problem of sleep disorders on the Internet are analyzed.

**Results.** Recent studies suggest that adults with the best sleep patterns had a lower risk of heart failure. A genetic mutation alters (prolongs) the timing of the biological clock, causing a general sleep disturbance syndrome called the slow phase disorder, the deep sleep stage. Genetic variations that alter the clock proteins can change the clock time and disrupt the sleep phase. The ideal balance of activities for a child aged 11–13 years for 24 hours for maximum health and development includes: 1.5 hours of moderate and vigorous exercise; 3.4 hours of light exercise; 8.2 hours of sitting time; 10.9 hours of sleep. A study by Das et al. found that COVID-19 caused an increase in sleep duration.

**Conclusions.** The study of sleep disorders is an urgent task of medical professionals of various specialties, as sleep disorders are observed in 30–45 % of the adult population, for half of them insomnia is a significant clinical problem.

**Key words:** sleep disorders; information.

впливають на основні моделі поведінки, які мають негативну дію на здоров'я сім'ї та міжособистісні стосунки. Втома та сонливість можуть знизити продуктивність праці та збільшити ймовірність нещасних випадків, таких, як медичні помилки, автомобільні або виробничі аварії [2].

©М. І. Марущак, Л. М. Мазур, 2020

**Метою дослідження** було проаналізувати останні літературні джерела щодо розладів сну.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У повідомленні проаналізовано доступні літературні джерела з проблематики розладів сну в мережі «Internet».

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Результати останніх досліджень у флагманському журналі Американської кардіологічної асоціації «Circulation» показали, що дорослі з найкращим режимом сну (ранкові прокидання, сон 7–8 год на день, рідко безсоння, хрипіння або денна сонливість) мали на 42 % нижчий ризик серцевої недостатності, незалежно від інших факторів ризику, порівняно з дорослими особами з порушенням режиму сну [3]. Дослідники з Медичного факультету Університету Міссурі в результатах дослідження показали, що лікування безсоння у хворих на алкоголізм потенційно вплинуло на результати вживання алкоголю [4].

Нові результати досліджень вчених університету Санта-Крус показують як генетична мутація змінює (подовжує) хронометраж біологічних годин, викликаючи загальний синдром порушення сну, який називається порушенням повільної фази – стадії глибокого сну [5]. Люди з таким захворюванням не можуть заснути до пізньої ночі (часто після 2 год), і їм важко вставати вранці. У 2017 р. ці вчені виявили напрочуд поширену мутацію, яка викликає це порушення сну, змінюючи ключовий компонент біологічного годинника, який підтримує добові ритми організму. Щоденні цикли практично в усіх аспектах нашої фізіології зумовлені циклічними взаємодіями годинникових білків у наших клітинах. Генетичні варіації, що змінюють годинникові білки, можуть змінити час годинника та спричинити порушення фази сну. Скорочений тактовий цикл призводить до того, що люди засинають і прокидаються раніше, ніж зазвичай (ефект «ранкового жайворонка»), тоді як більш тривалий тактовий цикл змушує людей засинати пізно і прокидатися пізно (ефект «нічної сови»). Мутація впливає на білок, який називається

с криптохромом, один із чотирьох основних білків годинника. Два годинникових білки (CLOCK та BMAL1) утворюють комплекс, який включає гени для двох інших (періоду та криптохрому), які потім поєднуються, щоб заблокувати активність першої пари, тим самим вимикаючись і починаючи цикл заново. Цей цикл зворотного зв'язку є центральним механізмом біологічного годинника, керуючи щоденними коливаннями генної активності та рівнем білка в організмі.

Результати досліджень Dorothea Dumuid et al. показали, що ідеальний баланс діяльності дитини віком 11–13 років протягом 24 год для максимального здоров'я та розвитку включає: 1,5 год помірних та енергійних фізичних навантажень (спорт, біг); 3,4 год легких фізичних навантажень (ходьба, виконання домашніх справ); 8,2 год сидячого часу (навчання, читання); 10,9 год сну [6]. Також зауважено, що сон важливіший для здоров'я та формування кісткового скелета хлопчиків, ніж для дівчаток, тому хлопчикам потрібно додатково 2,4 год сну на день. Однак хлопці, як правило, перебувають на більш ранніх стадіях пубертатного розвитку, ніж дівчата, тому потреба в тривалому сні пов'язана швидше з гормональними процесами, а не статтю.

Результати дослідження Das et al. показали, що COVID-19 спричиняв збільшення тривалості сну [8]. А. А. Топу разом з колегами описали синдром неспокійних ніг (RLS) у пацієнта з COVID-19 [9]. Автори цей розлад сну пояснюють як індукованим COVID-19 синдромом цитокинової бурі, який призводить до продукції цитокину IL6, що може стимулювати регуляцію вироблення гепсидину в судинному сплетенні. Більше того, мікроцитарну гіпохромну анемію унаслідок низького рівня заліза в сироватці крові можна розглядати як ще один фактор виникнення RLS.

### ВИСНОВКИ

Дослідження розладів сну є актуальним завданням медичних працівників різних спеціальностей, оскільки порушення сну спостерігається у 30–45 % дорослого населення, для половини з них інсомнія є значущою клінічною проблемою.

### REFERENCES

1. Institute of Medicine, Committee on Sleep Medicine and Research. Sleep disorders and sleep deprivation: An unmet public health problem. Washington: National Academies Press, 2006. PMID: 20669438. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669438>.
2. Mountain SA, Quon BS, Dodek P. The impact of house staff fatigue on occupational and patient safety. *Lung*. 2007;185(4): 203-9.
3. Li X, Xue Q, Wang M. Adherence to a healthy sleep pattern and incident heart failure: A prospective study of

408802 UK Biobank Participants. *Circulation*, 2020. PMID: 33190528; PMCID: PMC7775332. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190528>.

4. Miller MB, Deroche CB, Freeman LK. Cognitive behavioral therapy for insomnia among young adults who are actively drinking: a randomized pilot trial. *Sleep*, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32886778>.

5. Parico GCG, Perez I, Fribourgh JL, Britet. The human CRY1 tail controls circadian timing by regulating its as-

sociation with CLOCK:BMAL1. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020;117(45): 27971-9.

6. Dumuid D, Simm P, Wake M. The "goldilocks day" for children's skeletal health: compositional data analysis of 24-hour activity behaviors. J Bone Miner Res, 2020;35(12): 2393-403.

7. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological insights of COVID-19 pandemic. ACS Chem. Neurosci, 2020;11: 1206-9.

8. Abeer AT, Effat AE, Shazly BA. COVID-19-associated sleep disorders: A case report. Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms. 2020;9:100057.

Отримано 02.09.20