

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

ВІСНИК *медичних і біологічних досліджень*

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

BULLETIN *of Medical and Biological Research*

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

2⁽⁸⁾
2021

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

Lюдmyla 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.2706-6290.2021.2

Вісник медичних і біологічних досліджень

Науково-практичний журнал

Bulletin of Medical and Biological Research

Scientific-practical Journal

Виходить щоквартально
Published 4 times per year

Заснований у вересні 2019 р.
Founded in September 2019

Свідоцтво про державну
реєстрацію: серія 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

Рекомендовано до видання вченою радою
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
(протокол № 4 від 27 квітня 2021 р.)

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

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:

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

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

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

e-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

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

Підп. до друку 28.04.2021. Формат 60x84/8. Друк офсет.
Гарнітура Агіто. Ум. друк. арк. 15,35. Обл.-вид. арк. 16,84.
Тираж 600 пр. Зам. № 162.

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 № 7242 від 02.02.2021 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

- Венгер О. П., Воронцова Т. О., Іваніцька Т. І., Бондарук Б. О., Трохимчук А. В. ПОРІВНЯННЯ ВПЛИВУ МУЛЬТИМЕДІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ НА ПСИХІЧНИЙ СТАН ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ ПІД ЧАС ЛОКДАУНУ, РОБОТИ ТА НАВЧАННЯ В ОНЛАЙН-РЕЖИМІ 5
- Вервега Б. М. ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОНКОЇ КИШКИ У ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОГО ПОШИРЕНОГО ПЕРИТОНІТУ НА ФОНІ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 11
- Грубар Ю. О., Грубар М. Ю ОЦІНКА РАННІХ КЛІНІЧНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПІСЛЯ ПРОШИВАННЯ РОЗРИВІВ МЕНІСКІВ ПІД АРТРОСКОПІЧНИМ КОНТРОЛЕМ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ТЕХНІК «ALL-INSIDE» ТА «INSIDE-OUT» 16
- Зикова Н. П., Небесна З. М., Гетманюк І. Б. МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ЕКЗОКРИННОЇ ЧАСТИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ПІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ ШКІРИ 22
- Іванова Н. В., Криницька І. Я., Гецько Н. В., Гомелюк Н. М., Марущак М. І. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЗАГАЛЬНОГО НАСЕЛЕННЯ ТА ПРАЦІВНИКІВ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ ТА ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТІ 26
- Коморна Я. В., Криницька І. Я., Гецько Н. В., Дужич Н. В., Марущак М. І. ВИВЧЕННЯ ДУМКИ ПАЦІЄНТІВ ПРО УПРОВАДЖЕННЯ НОВИХ СЕСТРИНСЬКИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЦЕНТРАХ ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ 34
- Кульбіцька В. В., Небесна З. М., Шутурма О. Я. ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ПІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ПОДРІБНЕНОГО СУБСТРАТУ ЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОШКІРИ 40
- Луців І. І., Гудима А. А., Попович Д. В. ВПЛИВ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ НА ДИНАМІКУ ЕНЗИМНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КІРКОВОМУ І МОЗКОВОМУ ШАРАХ НИРКИ ЗА УМОВ ДВОБІЧНОГО ВИДАЛЕННЯ ГОНАД У ПЕРІОД ПІЗНІХ ПРОЯВІВ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ 45
- Нечипорук В. М., Небесна З. М., Ковальчук О. В., Пентюк Л. О., Корда М. М. УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ НА ТЛІ ГІПО- ТА ГІПЕРТИРЕОЗУ 51

Original research

- Venger O. P., Vorontsova T. O., Ivaniiska T. I., Bondaruk B. O., Trokhimchuk A. V. COMPARISON OF THE INFLUENCE OF MULTIMEDIA TECHNOLOGIES ON THE MENTAL STATUS OF CHILDREN AND ADULTS DURING LOCKDOWN, WORK AND EDUCATION IN ONLINE MODE 5
- Verveha B. M. HISTOLOGICAL EXAMINATION OF THE SMALL INTESTINE IN RATS IN EXPERIMENTAL MODELING OF ACUTE GENERALIZED PERITONITIS AGAINST THE BACKGROUND OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS 11
- Hrubar Y. O., Hrubar M. Y. EVALUATION OF EARLY CLINICAL AND FUNCTIONAL RESULTS AFTER SUTURING OF MENISCAL RUPTURES UNDER ARTHROSCOPIC CONTROL WITH "ALL-INSIDE" AND "INSIDE-OUT" TECHNIQUES 16
- Zykova N. P., Nebesna Z. M., Hetmaniuk I. B. MICROSCOPIC CHANGES OF THE EXOCRINE PANCREAS IN THE LATE PERIOD AFTER EXPERIMENTAL THERMAL INJURY 22
- Ivanova N. V., Krynytska I. Ya., Hetsko N. V., Homeliuk N. M., Marushchak M. I. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF TUBERCULOSIS INCIDENCE IN THE GENERAL POPULATION AND WORKERS OF HEALTH-CARE INSTITUTIONS IN UKRAINE AND DNIPROPETROVSK REGION 26
- Komorna Ya. V., Krynytska I. Ya., Hetsko N. V., Duzhych N. V., Marushchak M. I. STUDY OF PATIENTS' OPINIONS ABOUT THE INTRODUCTION OF NEW NURSING TECHNOLOGIES IN PRIMARY MEDICAL AND SANITARY CARE CENTERS 34
- Kulbitska V. V., Nebesna Z. M., Shuturma O. Ya. HISTOLOGICAL CHANGES OF THE ADRENAL GLAND IN THE LATE PERIOD AFTER EXPERIMENTAL THERMAL INJURY AND APPLICATION OF LYOPHILIZED XENOGRAFT SKIN SUBSTRATE 40
- Lutsiv I. I., Hudyma A. A., Popovych D. V. THE INFLUENCE OF CRANIOSKELETAL INJURY ON THE DYNAMICS OF THE ENZYME LINK OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE RENAL CORTEX AND MEDULLA UNDER BILATERAL REMOVAL OF THE GONADES DURING LATE MANIFESTATIONS OF TRAUMATIC DISEASE 45
- Nechiporuk V. M., Nebesna Z. M., Kovalchuk O. V., Pentiuik L. O., Korda M. M. ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE LIVER IN EXPERIMENTAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON THE BACKGROUND OF HYPO- AND HYPERTHYROIDISM 51

- Огінська Н. В., Небесна З. М.* МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ НЕЙРОЦИТІВ КОРИ МОЗОЧКА В ДИНАМІЦІ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ 61
- Олійник Н. М., Кравець Н. Я.* ВИЗНАЧЕННЯ ФАГОЦИТУВАННЯ ШТАМІВ ЗОЛОТИСТОГО СТАФІЛОКОКА (*S. AUREUS*), ВИДІЛЕНОГО У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА КІР 66
- Стрельбицька В. В., Гудима А. А., Походун К. А.* ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ПРОЦЕСІВ ЛІПІДНОЇ ПЕРОКСИДАЦІЇ У ТКАНИНАХ ТОНКОЇ КИШКИ ЗА УМОВ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUZІЇ КІНЦІВКИ, ГОСТРОЇ КРОВОТРАТИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ 70
- Лоза Є. О., Гомелюк Т. М., Криницька І. Я., Марущак М. І.* ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН РЕПАРАТИВНОЇ ЗДАТНОСТІ ШКИРИ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЙНИХ РАН ЩУРІВ ІЗ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 77
- Вакуленко Д. В., Вакуленко Л. О.* ЗАСТОСУВАННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ АРТЕРІАЛЬНИХ ОСЦИЛОГРАМ ДЛЯ ОЦІНКИ ДИНАМІКИ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОБІ МАРТИНЕ – КУШЕЛЕВСЬКОГО 82
- Федосієєва О. В.* КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ЗВ'ЯЗОК МІЖ КІЛЬКІСТЮ CD3⁺ ТА CD4⁺-ЛІМФОЦИТІВ ТА РІВНЕМ ЕКСПРЕСІЇ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ ДО ТИРОГЛОБУЛІНУ, TTF-1 ТА KI-67 У ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІЇ АНТИГЕНУ 90
- Швець В. А., Гасюк О. М.* РІВЕНЬ КОРТИЗОЛУ ТА ДИНАМІКА ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ У МИШЕЙ ПІД ВПЛИВОМ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2 В УМОВАХ ФІЗИЧНИХ ТРЕНУВАНЬ 95
- Бахрїтдінова Ф., Нарзікулова Кумру Ісламовна К. І., Юсупов Ш. А., Егамбердієва М. Е.* ПЕРЕНОСИМОСТІ ВІТЧИЗНЯНОГО НЕСТЕРОЇДНОГО ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ В ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ЕКСТРАКЦІЇ КАТАРАКАТИ 103
- Огляди**
- Наумова Л. В., Мілевська-Вовчук Л. С., Наумова У. О., Бойко Ю. В.* РОЛЬ ВІТАМІНУ D ТА ЙОГО РОЛЬ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ СТАНОВЛЕННЯ ЖІНОЧОГО ОРГАНІЗМУ 90
- Копаниця О. М., Гудима А. А., О. П. Мялюк, Ліснянська Н. В., Кліщ І. М.* ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КАРАГІНАНІВ ЯК ХАРЧОВИХ ДОБАВОК 113
- Креховська-Лепявко О., Локай Б., Ястремська С., Рега Н., Буштинська О., Даньчак С.* ВПЛИВ ХАРЧУВАННЯ НА ПЕРЕБІГ COVID-19 120
- Короткі повідомлення**
- ПЕРЕВІЗНИК Б. О., ДЖАВАДОВА Н. А., ПОКРИШКО О. В.* ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА COVID-19 СЕРЕД ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ ТЕРНОПІЛЬСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ: АНКЕТНЕ ОПИТУВАННЯ 127
- Ohinska N. V., Nebesna Z. M.* MICROSCOPIC CHANGES IN THE NEUROCYTES OF THE CEREBELLAR CORTEX IN DYNAMICS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL THERMAL INJURY
- Oliynyk N. M., Kravets N. Ya.* DETERMINATION OF PHAGOCYtic ACTIVITY OF *S. AUREUS* STRAINS ISOLATED FROM CHILDREN WITH MEASLES
- Strelbytska V. V., Hudyma A. A., Pokhodun K. A.* DYNAMICS OF ACTIVITY OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN SMALL INTESTINE TISSUES UNDER CONDITIONS OF LIMB ISCHEMIA-REPERFUSION, ACUTE BLOOD LOSS AND THEIR CORRECTION
- Loza Ye. O., Homeliuk T. M., Krynytska I. Ya., Marushchak M. I.* STUDY OF CHANGES OF SKIN REPARATIVE ABILITY OF POSTOPERATIVE WOUNDS IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES
- Vakulenko D. V., Vakulenko L. O.* APPLICATION OF MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF ARTERIAL OSCILLOGRAPHS FOR EVALUATION OF DYNAMICS OF HEMODYNAMIC INDICATORS IN MARTINE-KUSHELEV SAMPLE
- Fedosieieva O. V.* CORRELATION BETWEEN THE NUMBER OF CD 3+ AND CD 4+ LYMPHOCYTES AND THE EXPRESSION LEVEL OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO TYROGLOBULIN IN TTF-1 AND KI-67 IN RAT'S THYROID GLAND UNDER PRENATAL ANTIGEN INFLUENCE
- Shvets V. A., Hasiuk O. M.* CORTISOL LEVEL AND DYNAMICS OF BEHAVIORAL REACTIONS IN MICE UNDER THE INFLUENCE OF INTERLEUKIN-2 DURING PHYSICAL TRAINING
- Bakhritdinova F., Narzikulova Kumri Islamovna K. I., Yusupov Sh. A., Egamberdieva M. E.* ESTIMATION OF TOLERANCE OF A DOMESTIC NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUG IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF EXTRACTION OF CATARACTS
- Reviews**
- Naumova L. V., Milevska-Vovchuk L. S., Naumova U. O., Boiko Yu. V.* THE ROLE OF VITAMIN D AND ITS ROLE IN DIFFERENT STAGES OF FORMATION OF THE FEMALE BODY
- Kopanytsia O. M., Gudyma A. A., Mialyuk O. P., Lisnianska N. V., Klishch I. M.* FEATURES OF THE USE OF CARRAGEENANS AS NUTRITIONAL SUPPLEMENTS
- Krekhovska-Lepiavko O., Lokay B., Yastremska S., Reha N., Bushtynska O., Danchak S.* COVID-19 AND NUTRITION
- Short reports**
- Pereviznyk B. O., Dzhavadova N. A., Pokryshko O. V.* INCIDENCE OF COVID-19 AMONG INTERNATIONAL STUDENTS OF TERNOPIIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY: A QUESTIONNAIRE STUDY

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.89-008.454:616.89-008.441.3:004.738.5:616.98:578.831.1-036.21:613.46]-053.2/.8
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12335

О. П. Венгер, Т. О. Воронцова, Т. І. Іваніцька, Б. О. Бондарук, А. В. Трохимчук

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

ПОРІВНЯННЯ ВПЛИВУ МУЛЬТИМЕДІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ НА ПСИХІЧНИЙ СТАН ДІТЕЙ ТА ДОРОСЛИХ ПІД ЧАС ЛОКДАУНУ, РОБОТИ ТА НАВЧАННЯ В ОНЛАЙН-РЕЖИМІ

Порівняння впливу мультимедійних технологій на психічний стан дітей та дорослих під час локдауну, роботи та навчання в онлайн-режимі

О. П. Венгер, Т. О. Воронцова, Т. І. Іваніцька,
Б. О. Бондарук, А. В. Трохимчук

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

Резюме. Проблема негативного впливу мультимедійних технологій на населення є надзвичайно актуальною, особливо в період пандемії та вимушеного локдауну.

Мета дослідження – вивчити вплив пандемії COVID-19 та мультимедійних технологій на психічний стан дітей та дорослих під час локдауну, роботи та навчання в онлайн-режимі.

Матеріали і методи. Проаналізовано особливості вираження депресії, тривоги та стресу, наявність Інтернетзалежності, розладів пам'яті та уваги під час пандемії у 285 респондентів (50 дітей і 235 дорослих респондентів). Протягом дослідження ми зібрали інформацію про кількість проведеного часу респондентами в гаджетах та використано: тест-опитувальник на наявність Інтернет-адикції Кімберлі-Янг (ІАТ), шкалу депресії, тривоги та стресу (DASS-21), методики дослідження уваги Х'юго-Мюнстерберг та «Дослідження короткотривалої пам'яті» і методи математичної статистики.

Результати. Опитаних поділили на дві групи відповідно до віку та чотири підгрупи відповідно до статі. Протягом дослідження було встановлено, що рівень депресії під час перебування на карантині частіше спостерігався у дітей, натомість рівень вираження тривоги та стресу – в дорослих респондентів. З'ясовано, що групою ризику для розвитку інтернет-адикції є дорослі жінки, в яких надмірне користування засобами мультимедії спостерігалось у 35 %, натомість найменш уразливими виявилися дорослі чоловіки з ймовірністю розвитку даної залежності у 14 %. Встановлено, що використання мультимедійних засобів більшою мірою викликають порушення уваги у дорослих респондентів, зокрема низький рівень спостерігався у 27,61% жінок та 20,79 % чоловіків, коли у дітей даний показник

Comparison of the influence of multimedia technologies on the mental status of children and adults during lockdown, work and education in online mode

O. P. Venger, T. O. Vorontsova, T. I. Ivanitska, B. O. Bondaruk, A. V. Trokhimchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: venger_ol@tdmu.edu.ua

Summary. The issue of the negative influence of multimedia technologies on the population is extremely important, especially during the pandemic and lockdown.

The aim of the study – to investigate the impact of the world pandemic and multimedia technologies on the psychological state of children and adults during the lockdown.

Materials and Methods. Features of depression, anxiety and stress, the presence of Internet addiction, memory and attention disorders during a pandemic in 285 respondents (50 children and 235 adults) admitted the high level of depression, anxiety, and stress as well as Internet addiction, memory, and attention disorders during the pandemic. During the research, we received information from the respondents about the time they spend on the internet. We also used: the Kimberly-Young Internet Addiction Test (IAT), the Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS-21), the Hugo-Munsterberg Attention Test Method, the Short-Term Memory Study, and the Mathematical Methods statistics.

Results. The respondents were divided into two groups according to age and four subgroups according to gender. The study found out that the children are more likely to have depression during the quarantine, while the adults reported a high level of anxiety and stress. It was found that the risk group for the development of Internet addiction is group 2.1 (adult women), in which excessive use of multimedia was observed in 35 %, while the least vulnerable was group 2.2 (adult men) with a probability of developing this dependence at 14 %. It was found that the use of multimedia tools is more likely to cause attention deficit in adult respondents, in particular, a low level was observed in 27.61 % of women and 20.79 % of men, when in children this figure was 7.15 %

становив 7,15 і 9,1 % відповідно. Натомість у респондентів-дітей частіше було зниження пам'яті (у 7,14 % дівчат та 9,09 % хлопців), ніж у дорослих (у 2,98 % жінок та 4,95 % чоловіків).

Висновки. Рівень депресії під час перебування на карантині частіше спостерігався у дітей, натомість рівень вираження тривоги та стресу – в дорослих респондентів. Групою ризику для розвитку інтернет-адикції під час вимушеного локдауну є дорослі жінки. Використання мультимедійних засобів більшою мірою викликають порушення уваги у дорослих респондентів та порушення пам'яті серед дітей.

Ключові слова: локдаун; COVID-19; депресія; тривога; стрес; Інтернетзалежність.

ВСТУП

Тривалий карантин, що був вимушено запроваджений через поширення пандемії COVID-19, переживання локдауну, економічні проблеми, перехід на роботу та навчання в режимі-онлайн, зниження соціальної активності, нестача спілкування – все це пригнічує людей і негативно впливає на їхній психоемоційний стан. Незважаючи на цей факт, у суспільстві зазвичай не створюється достатньо ресурсів для управління або послаблення впливу пандемії на психічне здоров'я та емоційний стан населення [1]. Голова Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) заявив, що пандемія коронавірусу вплинула на психічне здоров'я мільйонів людей у світі, адже «спричинила спалах страху і тривожність» [2].

Нестача соціальних контактів і потреба в споживанні актуальної інформації під час локдауну викликали необхідність у частішому використанні гаджетів. Моніторинг впливу інформаційно-комп'ютерних технологій (ІКТ) був предметом багатьох досліджень і до початку пандемії. Однак щодо використання мультимедійних приладів є ще багато суперечностей та сумнівів. Численні дискусії виникають у питанні впливу ІКТ на осіб різної вікової категорії та статі. Підвищену зацікавленість дана тема викликає в період пандемії, необхідності перебування в умовах ізоляції та переходу на дистанційний режим роботи та навчання.

Особливу актуальність має дослідження впливу карантину та дистанційного навчання на дітей. Хоча для даної вікової категорії є характерним підвищене використання ІКТ у повсякденному житті, необхідність перебування перед екранами гаджетів більшу частину доби і відсутність емоційного контакту з однолітками, може негативно вплинути на їхнє самопочуття.

Тому дослідження використання мультимедійних технологій під час пандемії, їхнього впливу на психічне здоров'я дітей та дорослих має особливу цінність.

Метою дослідження було вивчити вплив пандемії COVID-19 на психічний стан населення. По-

and 9.1 %, respectively. In contrast, children were more likely to experience memory loss (7.14 % of girls and 9.09 % of boys) than adults (2.98 % of women and 4.95 % of men).

Conclusions. Children are more likely to have depression during the quarantine, while the adults reported a high level of anxiety and stress. Women have a risk of developing Internet addiction during the lockdown. The use of multimedia tools to a greater extent cause disturbance of attention in adult respondents and memory impairment in children.

Key words: lockdown; COVID-19; depression; anxiety; stress; internet addiction.

рівняти вплив мультимедійних технологій на психічний стан дітей та дорослих під час локдауну, роботи та навчання в онлайн-режимі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

З дотриманням принципів біомедичної етики, на підставі інформованої згоди ми опитали 285 респондентів. Серед них:

– 50 дітей (28 дівчат та 22 хлопців), середній вік – (13±3,5) року (з крайнім коливанням від 10 до 18 років). Дослідження тривало з січня до квітня 2021 р. і проходило на базі Тернопільської загальноосвітньої школи I–III ст. – медичний ліцей № 15 та Тернопільського коледжу харчових технологій і торгівлі було розповсюджене у форматі друкованих опитувальників;

– 235 дорослих респондентів (134 жінок і 101 чоловік), середній вік становив (27±5,5) року. Дослідження тривало з липня до жовтня 2020 р. та було розповсюджене у форматі онлайн-опитування на базі платформи Google Forms.

Для збору даних та оптимізації отриманих результатів, ми використали:

1. Загальну анкету, що оцінювала соціально-демографічні дані (вік, стать, сімейний стан) та інформацію про наявність в анамнезі психічних розладів.
2. Інформацію про тривалість щоденного використання респондентами гаджетів.
3. Тест-опитувальник на наявність Інтернет-адикції Кімберлі-Янг (ІАТ).
4. Шкалу депресії, тривоги та стресу (DASS-21).
5. Методику дослідження уваги Х'юго-Мюнстерберг.
6. Методику «Дослідження короткотривалої пам'яті».
7. Методи математичної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Опитаних поділили на дві групи відповідно до віку та чотири підгрупи відповідно до статі (рис. 1):

1. Група 1 – 50 респондентів-дітей (віком до 18 років):

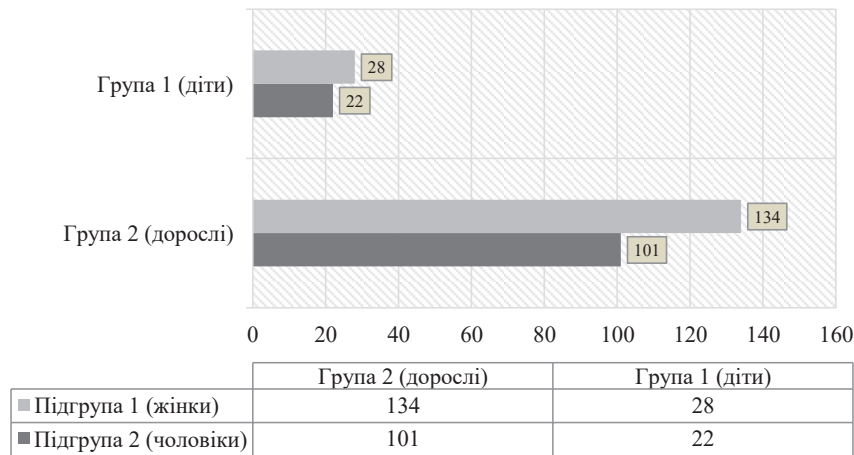


Рис. 1. Поділ респондентів на групи за віком та статтю.

- підгрупа 1.1 – 28 осіб (56,0 %) – дівчата;
- підгрупа 1.2 – 22 осіб (44,0 %) – хлопці.
- 2. Група 2 – 235 дорослих респондентів (віком від 18 років):
 - підгрупа 2.1 – 134 особи (57,02 %) – жінки;
 - підгрупа 2.2 – 101 особа (42,98 %) – чоловіки

(рис. 1).
Перебування на самоізоляції, карантинні обмеження, тривога, викликана перенавантаженням негативними інформаційними повідомленнями є новими для суспільства і недостатньо дослідженими [3]. Недавній огляд психологічних наслідків у людей, які перебувають на карантині, виявив численні емоційні наслідки, включаючи стрес, депресію, дратівливість, безсоння, страх, розгубленість, гнів, розчарування, нудьгу та стигму, пов'язані з карантинном. Конкретні стресові фактори включали більшу тривалість локдауну, труднощі із забезпеченням медичної допомоги, ліків та фінансові втрати [4]. Результати досліджень показують, що дорослі, які вимушено перейшли на віддалену роботу, на 26,07 % частіше зверталися за допомогою до спеціалістів сфери ментального здоров'я, у той час, коли діти, які є найбільш уразливими у стресовому середовищі – на 34,51% [3].

Тому особливу актуальність мають дослідження впливу інформаційно-комп'ютерних технологій на психічний стан дітей та дорослих людей, які вимушено перейшли на роботу та навчання в онлайн-режимі.

Що стосується взаємозв'язку депресії, тривоги та стресу в дітей, які перебувають на карантині та навчаються у дистанційному режимі (група 1), під час нашого дослідження було встановлено наступну закономірність: рівень вираження депресії за шкалою DASS-21 у підгрупі 1.1 був переважно нормальним (35,72 %) або легким (32,14 %), у підгрупі 1.2 також – нормальним (45,46 %) або легким (31,82 %). Рівень тривоги в підгрупі 1.1 був помірним (32,14 %) або легким (28,57 %), у підгрупі 1.2 – також нормальним або легким (31,81 %). Рівень стресу в

підгрупі 1.1 був помірним (35,71 %) або легким (32,15 %), у підгрупі 1.2 – легким (36,36 %) або нормальним (31,81%).

Детальне вивчення проявів депресії, тривоги та стресу дослідних груп респондентів дозволило виявити ряд важливих закономірностей (табл. 1).

Як видно з таблиці, рівень депресії у дорослих респондентів (група 2) був суттєво нижчим, ніж у дітей, зокрема у підгрупах 2.1 і 2.2 даний ступінь вираження був нормальним – 53,73 і 64,36 % відповідно. Тривога та стрес у дорослих респондентів були більш виражені: рівень тривоги в підгрупі 2.1 був легким (49,25 %) або помірним (29,1 %), у підгрупі 2.2 – переважно легким (53,47 %). Рівень стресу у підгрупі 2.1 був легким (34,33 %) або помірним (29,1%), у підгрупі 2.2 – переважно легким (40,59 %).

Люди, у яких спостерігають підвищений рівень депресії, тривоги та стресу, особливо вразливі до карантинних заходів [5]. Вони часто звертаються до віртуального світу, намагаючись імітувати вже існуючі тенденції реального життя, або намагаються шукати емоційного та чуттєвого стимулювання. Дослідження показують, що люди з проблемами психічного здоров'я, як правило, користуються Інтернетом, щоб шукати інформацію та підтримувати соціальні контакти; унаслідок цього у них спостерігається тенденція до розвитку цифрових адикцій [6].

Під час дослідження нашим респондентам було запропоновано пройти діагностику за тестом на наявність Інтернет-адикції Кімберлі-Янга. Встановлено, що групою ризику для розвитку інтернет-адикції є підгрупа 2.1 (дорослі жінки), у яких надмірне користування засобами мультимедії спостерігалось у 35 %, натомість найменш уразливими виявилася підгрупа 2.2 (дорослі чоловіки) із імовірністю розвитку даної залежності у 14 %.

Результати детальніших досліджень проявів у дослідних групах респондентів виявили наступну закономірність (рис. 2):

Таблиця 1. Рівень вираження депресії, тривоги та стресу дослідних груп респондентів за DASS-21

Ступінь вираження	Група 1 (діти) 50 осіб				Група 2 (дорослі) 235 осіб			
	підгрупа 1.1. дівчата 28 респондентів		підгрупа 1.2. хлопці 22 респонденти		підгрупа 2.1. жінки 134 респонденти		підгрупа 2.2. чоловіки 101 респондент	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Рівень депресії								
Нормальний	10	35,72	10	45,46	72	53,73	65	64,36
Легкий	9	32,14	7	31,82	25	18,66	19	18,81
Помірний	6	21,42	3	13,63	21	15,67	11	10,89
Тяжкий	3	10,72	2	9,09	16	11,94	6	5,94
Рівень тривоги								
Нормальний	9	32,14	7	31,81	17	12,68	9	8,91
Легкий	8	28,57	7	31,81	66	49,25	54	53,47
Помірний	7	25,0	6	27,28	39	29,1	28	27,72
Тяжкий	4	14,29	2	9,10	12	8,95	10	9,9
Рівень стресу								
Нормальний	6	21,43	7	31,81	33	24,63	23	22,77
Легкий	9	32,15	8	36,36	46	34,33	41	40,59
Помірний	10	35,71	5	22,73	39	29,1	27	26,73
Тяжкий	3	10,71	2	9,10	16	11,94	10	9,9

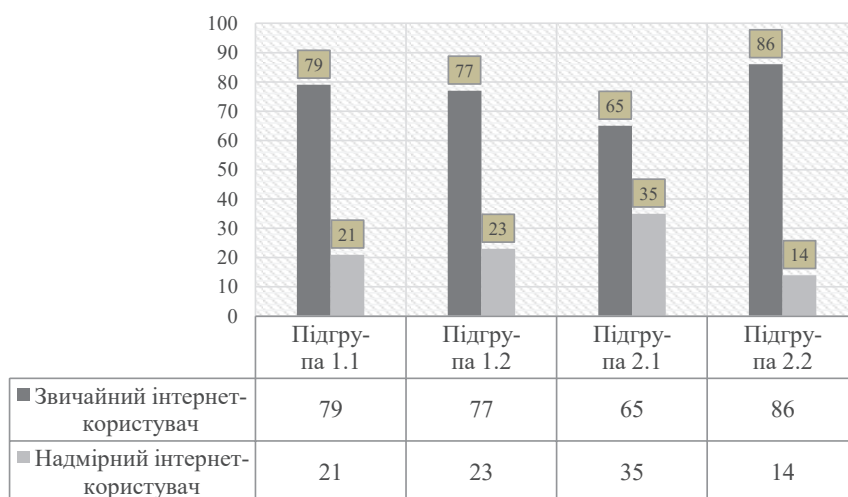


Рис. 2. Дослідження респондентів за наявністю Інтернет-адикції (за тестом Кімберлі-Янг, %).

Результати численних досліджень вказують на те, що надмірна робота з використанням інформаційно-комп'ютерних технологій викликають зміни у функціонуванні організму. Такий тип діяльності передбачає постійну концентрацію уваги та засвоєння великої кількості інформації. Характерним є отримання непотрібної інформації, яка «перевантажує» мозок та пам'ять і призводить до втоми та порушення уваги. Унаслідок нервово-емоційної напруги та неконтрольованого у часі спілкування із комп'ютером наростають розлади сну, метушливість, порушення пам'яті [7]. Тривога та стрес, що виникають на фоні пандемії COVID-19, викликають підвищену потребу у використанні ІКТ [6], це, у свою чергу, збільшує ризики порушення пам'яті та уваги серед дітей і дорослих.

Під час дослідження нашим респондентам було запропоновано пройти методики дослідження уваги Х'юго-Мюнстерберг та «Дослідження короткотривалої пам'яті». Встановлено, що використання мультимедійних засобів більшою мірою викликають порушення уваги у дорослих респондентів, зокрема низький рівень спостерігався у 27,61% жінок та 20,79% чоловіків, коли у дітей даний показник становив 7,15% і 9,1% відповідно. Натомість стосовно розладів пам'яті, ми зв'язували, що у респондентів-дітей частіше було зниження пам'яті (у 7,14% дівчат та 9,09% хлопців), ніж у дорослих (у 2,98% жінок та 4,95% чоловіків).

Детальне вивчення розладів пам'яті та уваги дослідних груп респондентів дозволило вивити наступні результати (табл. 2):

Таблиця 2. Дослідження пам'яті та уваги

Ступінь вираження	Група 1 (діти) 50 осіб				Група 2 (дорослі) 235 осіб			
	підгрупа 1.1 дівчата 28 респондентів		підгрупа 1.2 хлопці 22 респонденти		підгрупа 2.1 жінки 134 респонденти		підгрупа 2.2 чоловіки 101 респондент	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Дослідження уваги								
Низький	2	7,15	2	9,1	37	27,61	21	20,79
Середній	22	78,57	19	86,36	92	68,66	65	64,36
Високий	4	14,28	1	4,54	5	3,73	15	14,85
Дослідження пам'яті								
Нормальний	19	67,86	15	68,18	109	81,32	86	85,15
Знижений	7	25,0	5	22,73	21	15,67	10	9,9
Значно знижений	2	7,14	2	9,09	4	2,98	5	4,95

Після проведення дослідження респондентам було запропоновано пройти курс аутогенного тренування за Шульцом для боротьби з депресією, тривогою та стресом. 86 дорослих респондентів погодилися на психотерапевтичну корекцію даним методом. Результати даної терапії будуть опубліковані після завершення сеансів та інтерпретації даних об'єктивних досліджень.

Таким чином, у нашому дослідженні були виявлені важливі закономірності виникнення симптомів депресії, тривоги, стресу, порушення пам'яті та уваги, неконтрольованого використання Інтернету в дослідних групах респондентів під час локдауну, роботи та навчання в онлайн-режимі.

Дані нашого дослідження в цілому узгоджуються з даними інших науковців щодо інформаційних технологій та виникнення психічних порушень на фоні пандемії. Проте результати на визначення Інтернет-адикції у дослідних респондентів не співпадають з аналогічними у світових виданнях, зокрема висновками мета-аналізу Emma Louise Anderson (2016), де визначено, що діти та підлітки частіше страждають від даної залежності [8]. Розбіжності у висновках можуть бути пов'язані з не-

щирими відповідями групи 1, їхнім бажанням створити краще враження про себе чи малою вибіркою респондентів-дітей у даному опитуванні. Тому перспективним напрямком даного дослідження є збільшення кількості опитаних та розширення діапазону використаних матеріалів та методів.

Одержані дані можуть бути використані для прогнозування негативного впливу мультимедійних технологій на психічне самопочуття у кризових моментах та розробки лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

ВИСНОВКИ

1. Підвищений рівень депресії під час перебування на карантині частіше спостерігається у дітей, натомість рівень вираження тривоги та стресу – в дорослих респондентів.

2. Групою ризику для розвитку Інтернет-адикції під час вимушеного локдауну є дорослі жінки. Проте ці дані частково відрізняються від результатів інших аналогічних досліджень.

Використання мультимедійних засобів більшою мірою викликають порушення уваги у дорослих респондентів та порушення пам'яті серед дітей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cullen W. Mental health in the COVID-19 pandemic / W. Cullen, G. Gulati, B. D. Kelly // *QJM, An International Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 113 (5). – P. 311–312. – Access mode. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa110>

2. The dynamics of fear at the time of COVID-19: A contextual behavioral science perspective / G. Presti, L. McHugh, A. Gloster [et al.] // *Clin. Neuropsychiatry*. – 2020. – Vol. 17 (2). – P. 65–71.

3. Factors influencing compliance with quarantine in Toronto during the 2003 SARS outbreak / C. DiGiovanni, J. Conley, D. Chiu, J. Zaborski // *Biosecur. Bioterror*. – 2004. – Vol. 2. – P. 265–272.

4. Brooks S. K. Psychological effects of quarantine and ways to reduce it: a quick review of the evidence /

S. K. Brooks, R. K. Webster, L. E. Smith // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 912–920.

5. Venger O. P. The impact of the COVID-19 pandemic on the development of depression, anxiety and stress in people with internet addiction / O. P. Venger, T. I. Ivanitska // 19th International Congress of Medical Sciences, ICMS 2021: abstract book. – 2021. – 301 p.

6. Венгер О. П. Розвиток депресії, тривоги та стресу в людей, що страждають інтернет-залежністю, під час пандемії COVID-19 / О. П. Венгер, Т. І. Іваніцька // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2021. Т. 1. – С. 34–38. doi.10.11603/1811-2471.2021.v.i.11991

7. Harris J. E. Ways to help memory / J. E. Harris // *Clinical Management of Memory Problems*. – 1992. – Vol. 2. – P. 59–85.

8. Emma L. A. Internet use and problematic internet use: A systematic review of longitudinal research trends in adolescence and emergent adulthood / L. A. Emma, S. Eloisa, S. Vasileios // International Journal of Adolescence and Youth. – 2017. – Vol. 22 (4). – P. 430–454. – Access mode : <https://doi.org/10.1080/02673843.2016.1227716>

REFERENCES

1. Cullen W, Gulati G, Kelly BD. Mental health in the COVID-19 pandemic. *QJM, An International Journal of Medicine*. 2020;113(5): 311-2. Available from: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa110>

2. Presti G, McHugh L, Gloster A, Karekla M, Hayes SC. The dynamics of fear at the time of COVID-19: A contextual behavioral science perspective. *Clin Neuropsychiatry*. 2020;17(2): 65-71.

3. DiGiovanni C, Conley J, Chiu D, Zaborski J. Factors influencing compliance with quarantine in Toronto during the 2003 SARS outbreak. *Biosecur Bioterror*. 2004;2: 265-72.

4. Brooks SK, Webster RK, Smith LE. Psychological effects of quarantine and ways to reduce it: a quick review of the evidence. *Lancet*. 2020;395: 912-20.

5. Venger OP, Ivanitska TI. The impact of the COVID-19 pandemic on the development of depression, anxiety and

stress in people with internet addiction. 19th International Congress of Medical Sciences, ICMS 2021: abstract book. 2021:301.

6. Venger OP, Ivanitska TI. [Development of depression, anxiety and stress in people suffering from Internet addiction during the COVID-19 pandemic]. *Zdobut kiln i eksperyment med*. 2021(1): 34-8. Available from: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i1.11991>

7. Harris JE. Ways to help memory. *Clinical management of memory problems*. 1992;2: 59-85.

8. Emma LA, Eloisa S, Vasileios S. Internet use and problematic internet use: A systematic review of longitudinal research trends in adolescence and emergent adulthood. *International Journal of Adolescence and Youth*. 2017;22(4): 430-54. Available from: <https://doi.org/10.1080/02673843.2016.1227716>

Отримано 07.03.21

УДК 616.381-002:616.341-018.73:615.33:616.379-008.64]-092.9
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12163

Б. М. Вервега

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОНКОЇ КИШКИ У ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОГО ПОШИРЕНОГО ПЕРИТОНІТУ НА ФОНІ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Гістологічне дослідження тонкої кишки у щурів при експериментальному моделюванні гострого поширеного перитоніту на фоні стрептозотоциніндукованого цукрового діабету

Б. М. Вервега

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Актуальність гострого поширеного перитоніту (ГПП) на тлі цукрового діабету зумовлена поширеністю ендокринного захворювання та високими показниками летальності при видозміненому перебігу запального процесу очеревини в результаті гіперглікемії. Тяжкість перебігу даної поєднаної патології зумовлена прогресуванням ентеральної недостатності, яка супроводжується вираженими морфологічними змінами в стінці тонкої кишки, та є вхідними воротами для бактерійної контамінації.

Мета дослідження – вивчити морфологічні зміни тонкої кишки в щурів у динаміці експериментального моделювання гострого поширеного перитоніту на фоні стрептозотоциніндукованого цукрового діабету (СТД).

Матеріали і методи. В експерименті використано 48 білих щурів-самців. Цукровий діабет у дослідних тварин моделювали шляхом одноразового інтраперитонеального введення стрептозоточину (Sigma) з розрахунку 60 мг/кг, ГПП – введенням 0,5 мл 10 % профільтрованої калової суспензії у черевну порожнину. Контрольну групу склали білі щури (n=8), яким підшкірно вводили фізіологічний розчин 0,9 % NaCl (хлориду натрію). Проводили морфологічне дослідження тонкої кишки у тварин, виведених із експерименту на 1-шу, 3-ю та 7-му доби розвитку гострого запалення очеревини на фоні супутнього цукрового діабету.

Результати. Розвиток ГПП на тлі гіперглікемії характеризується виникненням дистрофічних змін клітин слизової оболонки тонкої кишки, вираження яких зростає залежно від стадії розвитку перитоніту. Необхідно зазначити, що на 7-му добу експериментального моделювання даної поєднаної патології виявлено ознаки вакуольної дистрофії м'якотців, що свідчить про розвиток патологічного процесу в усіх оболонках стінки. Тенденція до зниження функціональної активності слизової оболонки (зменшення товщини та зниження висоти ворсин й глибини крипт) простежується упродовж усіх

©Б. М. Вервега, 2021

Histological examination of the small intestine in rats in experimental modeling of acute generalized peritonitis against the background of streptozotocin-induced diabetes mellitus

B. M. Verveha

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

e-mail: danaverveha@gmail.com

Summary. The topicality of acute generalized peritonitis (AGP) against the background of diabetes mellitus is due to the prevalence of endocrine disease and high mortality in the altered course of the inflammatory process of the peritoneum as a result of hyperglycemia. The severity of this combined pathology caused to the progression of enteral insufficiency, which is accompanied by pronounced morphological changes in the wall of the small intestine, and is the gateway to bacterial contamination.

The aim of the study – to research the morphological changes of the small intestine in the dynamics of experimental modeling of AGP against the background of streptozotocin (STZ)-induced diabetes.

Materials and Methods. The experiment was performed on 48 white male rats. Diabetes mellitus in experimental animals was simulated by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (Sigma) at the dose of 60 mg/kg, AGP was simulated by injecting of 0.5 ml of 10 % filtered fecal suspension into the abdominal cavity. The control group consisted of white rats (n=8), which were injected subcutaneously with saline 0.9 % NaCl (sodium chloride). A morphological study of the small intestine were performed on the first, third and seventh days of acute peritonitis on the background of concomitant diabetes mellitus.

Results. The development of AGP on the background of hyperglycemia is characterized by the appearance of dystrophic changes in the cells of the small intestinal mucosa, the severity of which increases depending on the stage of development of peritonitis. It should be noted that on the 7th day of experimental modeling of this combined pathology revealed signs of vacuolar dystrophy of the myocytes, which indicates the development of a pathological process in all layers of intestine. The tendency to decrease the functional activity of the mucous membrane (decrease in the thickness and decrease in the height of the villi and the depth of the crypts) is observed during all stages of acute peritonitis. Dystrophic changes of the epithelium

стадій розвитку гострого запалення очеревини. Дистрофічні зміни епітелію та м'язової оболонки, ексудативне запалення і порушення кровообігу створюють умови для порушення перистальтики й транслокації мікрофлори кишок у системний кровообіг.

Висновки. Перебіг ГПП на тлі STD характеризується виникненням дистрофічних змін клітин слизової та м'язової оболонок тонкої кишки. Зниження функціональної активності слизової оболонки тонкої кишки та прогресування в її стінці альтеративно-ексудативних змін призводять до парезу кишок та подальшої транслокації патогенної мікрофлори в системний кровообіг й черевну порожнину.

Ключові слова: гострий поширений перитоніт; стрептозотозиндукований цукровий діабет; морфологічні зміни тонкої кишки.

ВСТУП

Лікування гострого поширеного перитоніту (ГПП) є актуальною проблемою хірургії, що зумовлено летальністю при даному захворюванні, яка складає від 8,3 до 31,3 % [1–6]. Підґрунтям тяжкого перебігу та високих показників смертності при гострому запаленні очеревини часто є супутня патологія серед котрої вагому частку займає цукровий діабет [7–13]. Гіперглікемія збільшує ріст та вірулентність мікроорганізмів, сприяє розвитку ендотоксемії унаслідок порушень мікробіоценозу кишок.

Згідно з сучасними уявленнями, складовою виникнення синдрому ендогенної інтоксикації при абдомінальному інфікуванні є гостра ентеральна недостатність, пусковим механізмом якої вважають порушення моторики кишок. Парез кишок і порушення пасажу хімусу призводять до трансформації умовно-патогенної мікрофлори у патогенну та її подальшої транслокації.

В умовах поєднаної патології під впливом гіперглікемії змінена ініціальна нейтрофільна відповідь призводить до атипового гіпергічного перебігу запального процесу очеревини, втрати бар'єрної функції кишок, їх морфологічної перебудови та проникнення мікроорганізмів у системний кровообіг й черевну порожнину.

Усе вищезгадане зумовлює актуальність поглибленого вивчення морфоструктурних змін тонкої кишки при поєднанні ГПП та цукрового діабету.

Метою дослідження було вивчити морфологічні зміни тонкої кишки в щурів у динаміці експериментального моделювання гострого поширеного перитоніту на тлі стрептозотозиндукованого цукрового діабету (STD).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проведено на 48 статевозрілих білих щурах-самцях масою тіла 180–225 г, яких утримували в умовах природної

and muscular membrane, exudative inflammation and circulatory disorders create conditions for impaired peristalsis and translocation of intestinal microflora into the systemic circulation.

Conclusions. The course of AGP on the background of STZ-induced diabetes is characterized by the appearance of dystrophic changes in the cells of the mucosa and muscular layer of the small intestine. Decreased functional activity of the mucous membrane of the small intestine and the progression of alterative and exudative changes in its wall lead to intestinal paresis and subsequent translocation of pathogenic microflora into the systemic circulation and abdominal cavity.

Key words: acute generalized peritonitis; streptozotocin-induced diabetes mellitus; morphological changes of the small intestine.

зміни режиму освітлення, температури та вологості повітря за стандартами віварію. Дослідження здійснено відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986); Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986 р.); Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження»; Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.).

Тварин поділили на дві групи. В основній групі тварин (n=40) попередньо моделювали STD та на 14 добу його розвитку 38 щурам ініціювали ГПП (у 2 тварин діабет не розвинувся). Вказану групу тварин поділили на підгрупи з метою вивчення морфологічних змін стінки товстої кишки в реактивній, токсемічній та термінальній стадії перитоніту (1; 3 та 7 доби від моменту введення калової суспензії). Контрольну групу склали білі щури (n=8), яким підшкірно вводили фізіологічний розчин 0,9 % NaCl (хлориду натрію).

Інсулінозалежну форму цукрового діабету відтворювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення натще стрептозотозину (Sigma) в дозі 60 мг/кг, розчиненого в буферному натрієво-цитратному розчині (рН 4,5) [14]. Перед ін'єкцією тричі здійснювали обробку правої здухвинної ділянки 10 % розчином бетадіну. Голку вводили під кутом 45° до поверхні передньої черевної стінки до відчуття її «провалювання». Після ін'єкції тварини отримували рого розчин глюкози протягом перших 24 год з метою запобігання транзиторної гіпоглікемії. Концентрацію глюкози натще визначали за допомогою портативного глюкометра (Accu-ChekActiveNew, Німеччина) шляхом нанесенням поверхневих насічок на кінчику хвоста у стерильних умовах.

ГПП моделювали шляхом введення пункційним способом у черевну порожнину щурів 10 % профільованої калової суспензії у дозі 0,5 мл на

100 г маси тіла тварини не пізніше ніж через 20 хв після приготування [15]. Калову суспензію отримували, змішуючи ізотонічний розчин і вміст сліпої кишки трьох інтактних тварин, та двічі фільтруючи її через подвійний шар марлі. Впродовж усього терміну моделювання поєднаної патології щурів вводили підшкірно інсулін від 2 до 5 разів на тиждень залежно від рівня глюкози в крові. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під наркозом на 1-шу, 3-ю і 7-му доби перебігу гострого запалення очеревини на фоні цукрового діабету.

Для гістологічного дослідження забирали шматочки тонкої кишки, які фіксували у 10 % розчині формальдегіду. В подальшому їх зневоднювали у спиртах зростальної концентрації, ортоксилілі, заливали у парафін і виготовляли зрізи. Отримані на санному мікротомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином і вивчали структуру стінки тонкої кишки у нормі, а також характер морфологічних порушень при поєднаній патології. Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою мікроскопа Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000 зі збільшеннями 100.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Результати гістологічного дослідження тонкої кишки щурів контрольної групи продемонстрували, що слизова, м'язова і серозна оболонки структурно розвинені, мають чіткі межі. Слизова оболонка містить ворсинки значної довжини, які виступають у просвіт кишки та крипти незначної глибини. В основній групі на 1 добу розвитку ГПП на тлі STD виявлено незначне вкорочення та сплюснення ворсинок слизової оболонки порівняно з контрольною. У певних ділянках ідентифіковано збільшені в розмірах клітини епітелію ворсин (за рахунок нерівномірної вакуолізації) із розмитими контурами. Секреторний апарат слизової оболонки тонкої кишки не зазнавав змін – у келихоподібних клітинах спостерігалось достатнє утворення слизу. Підслизовий шар – дещо розширений, містив незначний змішаноклітинний запальний інфільтрат, в якому переважали лімфоцити й моноцити, судини гіперемовані. Субсерозна жирова тканина містила дрібновогнищеві крововиливи, помірний змішаноклітинний запальний інфільтрат із локальним переважанням нейтрофілних лейкоцитів (рис. 1).

На 3 добу розвитку даної поєднаної патології у тварин основної групи виявлено розширений просвіт тонкої кишки, заповнений кишковим вмістом. Висота та ширина ворсинок продовжували зменшуватися. Товщина слизової оболонки зменшена порівняно із 1 добою від моменту введення калової суспензії. Верифіковано дистрофічні зміни, що проявлялися посиленою базофільністю збільшених у розмірах клітин епітелію ворсин та їх нерівномірною вакуолізацією. Спостерігалися осередки десквамації епіте-

лію. Характерна інфільтрація слизової оболонки та підслизового шару нейтрофілними лейкоцитами, лімфоцитами, гістіоцитами і плазмацитами (рис. 2). Набряк слизової оболонки супроводжувався збільшенням кількості набухлих келихоподібних екзокриноцитів. М'язовий шар витончений, містить мононуклеарний інфільтрат. Судини субсерозної жирової тканини гіперемовані. На очеревині – нашарування гомогенних та ниткоподібних оксифільних мас, помірно виражена дифузна інфільтрація нейтрофілними лейкоцитами, макрофагами, поодинокими плазматичними клітинами.

На 7-му добу розвитку даної поєднаної патології встановлено порушення міжклітинних зв'язків, масивну десквамацію епітелію. Контури клітин не чіткі, подекуди не візуалізується війчаста облямівка. Спостерігали виражені дистрофічні зміни поверхневого епітелію, набряк пухкої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки. Визначається зменшення товщини ворсин і глибини крипт, посилена інфільтрація слизової



Рис. 1. Структура відділу тонкої кишки тварини на 1 добу гострого поширеного перитоніту на тлі цукрового діабету. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

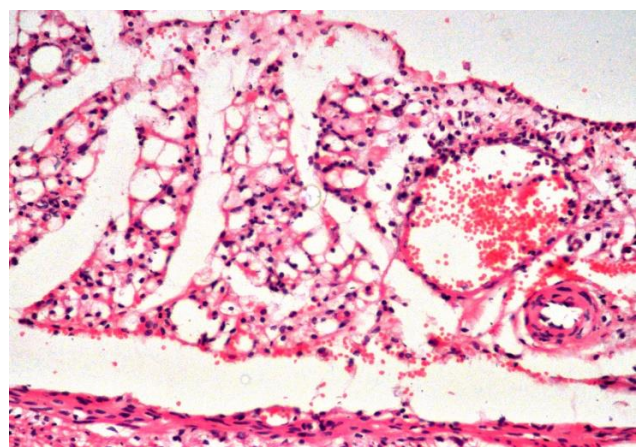


Рис. 2. Морфологічна картина стінки тонкої кишки тварини на 3-ю добу розвитку гострого поширеного перитоніту на тлі цукрового діабету. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

оболонки й підслизового шару нейтрофільними лейкоцитами, лімфоцитами, гістіоцитами та плазматичними клітинами (рис. 3). М'язова оболонка витончена, містить інфільтрат із локальним переважанням нейтрофільних лейкоцитів, гладком'язові клітини зовнішнього шару мають ознаки вакуольної дистрофії. Судини субсерозної жирової тканини гіперемовані.

Отримані результати дослідження свідчать, що розвиток ГПП на тлі гіперглікемії характеризується виникненням дистрофічних змін клітин слизової оболонки тонкої кишки, вираження яких зростає залежно від стадії розвитку перитоніту. Необхідно зазначити, що на 7-му добу експериментального моделювання даної поєднаної патології виявлено ознаки вакуольної дистрофії міоцитів, що свідчить про розвиток патологічного процесу в усіх оболонках стінки. Поступове зниження функціональної активності слизової оболонки проявляється зменшенням товщини та зниженням висоти ворсин. Підтвердженням гіпергічного перебігу запалення очеревини на фоні цукрового діабету є виражена інфільтрація слизової оболонки, підслизового шару та м'язової оболонки моноцитами та лімфоцитами. Дистрофічні зміни епітелію та м'язової оболонки, ексудативне запалення і порушення кровообігу створюють умови для порушення перистальтики й транслокації мікрофлори кишок у системний кровообіг.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Etiology, treatment outcome and prognostic factors among patients with secondary peritonitis at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania / A. Mabewa, J. Seni, P. L. Chalya [et al.] // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2015. – No. 10. – P. 47.
2. Base excess and pH as predictors of outcomes in secondary peritonitis in a resource limited setting – A prospective study / O. O. Afuwape, O. Ayandipo, S. Aroso // *Journal of Clinical Sciences*. – 2020. – Vol. 17 (4). – P. 145-149.
3. The delta neutrophil index is a prognostic factor for postoperative mortality in patients with sepsis caused by peritonitis / J. W. Kim, J. H. Park, D. J. Kim [et al.] // *PLOS One*. – 2017. – Vol. 12 (8). – P. e0182325.
4. Комплексний підхід к корекції ентеральної недостаточности в раннем послеоперационном периоде / А. П. Власов, Э. К. Салахов, В. А. Шибитов [и др.] // *Хирургия*. – 2016. – № 5. – С. 52–58.
5. Risk factors for mortality in postoperative peritonitis in critically ill patients / Y. Launey, B. Duteurtre, R. Larmet [et al.] // *World J. Crit. Care Med*. – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 48–55.
6. Prasad N. B. G. A study of acute peritonitis: evaluation of its mortality and morbidity / N. B. G. Prasad, K. V. B. Reddy // *International Surgery Journal*. – 2016. – Vol. 3 (2). – P. 663–668.
7. Comparison of peritoneal lavage with normal saline and normal saline plus antibiotic in acute peritonitis / M. Raeeszadeh, S. M. J. Hosseini, M. T. Khanmohammadi [et al.] // *Trauma Monthly*. – 2017. – Vol. 22 (5). – P. e58188.

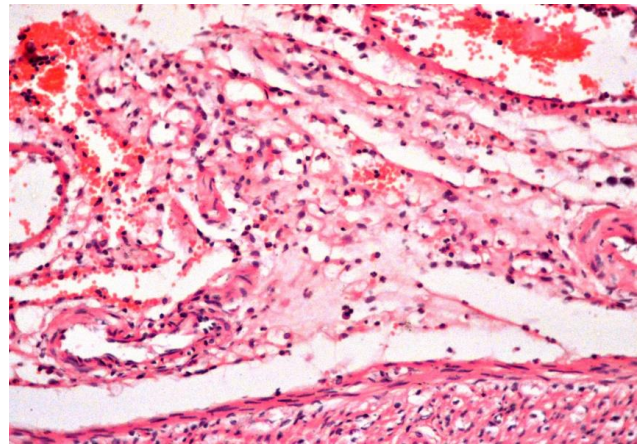


Рис. 3. Морфологічна картина стінки тонкої кишки тварини на 7-му добу розвитку гострого поширеного перитоніту на тлі цукрового діабету. Забарвлення гематоксиліном та еозиним. $\times 100$.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг ГПП на тлі СТД характеризується виникненням дистрофічних змін клітин слизової та м'язової оболонок тонкої кишки.
2. Зниження функціональної активності слизової оболонки тонкої кишки (зменшення товщини, зниження висоти ворсин і глибини крипт) та прогресування в її стінці альтеративно-ексудативних змін призводять до парезу кишок та подальшої транслокації патогенної мікрофлори в системний кровообіг й черевну порожнину.

8. Multicenter study evaluating the role of Enterococci in secondary bacterial peritonitis / E. Cercenado, L. Torroba, R. Cantón [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2010. – Vol. 48 (2). – P. 456-459.
9. Patients with faecal peritonitis admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenO-Sept cohort / A. Tridante, G. M. Clarke, A. Walden [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2014. – Vol. 40 (2). – P. 202–210.
10. Ross J.T. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention / J. T. Ross, M. A. Matthay, H. W. Harris // *British Medical Journal*. – 2018. – Vol. 361. – P. k1407.
11. Комплексна діагностика гострого гнійного перитоніту у хворих з атиповою клінічною картиною / Є. Д. Хворостов, Ю. Б. Захарченко, М. С. Томін [та ін.] // *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. – 2011. – Вип. 2 (41). – С. 265–267.
12. Чурпій І. К. Прогнозування перебігу хірургічного лікування дифузного перитоніту з урахуванням кількісної оцінки факторів ризику / І. К. Чурпій // *Медична інформатика та інженерія*. – 2011. – № 4. – С. 50–57.
13. Risk factors for early-onset peritonitis in Southern Chinese peritoneal dialysis patients / H. Wu, R. Huang, Yi Chunyan [et al.] // *Peritoneal Dialysis International*. – 2016. – Vol. 36 (6). – P. 640–646.
14. Ramos-Lobo A. M. Streptozotocin-induced diabetes disrupts the body temperature daily rhythm in rats / A. M Ramos-Lobo, D. C. Buonfiglio, J. Cipolla-Neto // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2015. – No. 7. – P. 39.

15. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита / В. А. Лазаренко, В. А. Липатов, Ю. Ю. Блинков, Д. В. Скориков // Курский научно-прак-

тический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 4. – Р. 128–132.

REFERENCES

1. Mabewa A, Seni J, Chalya PL, Mshana SE, Gilyoma JM. Etiology, treatment outcome and prognostic factors among patients with secondary peritonitis at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. *World Journal of Emergency Surgery*. 2015;10: 47. DOI: 10.1186/s13017-015-0042-5

2. Afuwape OO, Ayandipo O, Aroso S. Base excess and pH as predictors of outcomes in secondary peritonitis in a resource limited setting - A prospective study. *Journal of Clinical Sciences*. 2020;17(4): 145-149. DOI: 10.4103/jcls.jcls_18_20

3. Kim JW, Park JH, Kim DJ, Choi WH, Cheong JC, Kim JY. The delta neutrophil index is a prognostic factor for postoperative mortality in patients with sepsis caused by peritonitis. *PLOS One*. 2017;12(8): e0182325. DOI: 10.1371/journal.pone.0182325

4. Vlasov AP, Salakhov EK, Shubitov VA, Vlasov PA, Bolotskikh VA. [Integrated approach to correction enteral insufficiency in early postoperative period]. *Khirurgiya*. 2016;5: 52-8. Russian. DOI: 10.17116/hirurgia2016552-58

5. Launey Y, Duteurtre B, Larmet R, Nicolas N, Tawa A, Mallédant Y, et al. Risk factors for mortality in postoperative peritonitis in critically ill patients. *World J Crit Care Med*. 2017;6(1): 48-55. DOI:10.5492/wjccm.v6.i1.48

6. Prasad NBG, Reddy KVB. A study of acute peritonitis: evaluation of its mortality and morbidity. *International Surgery Journal*. 2016;3(2): 663-8. DOI:10.18203/2349-2902.ISJ20161140

7. Raeeszadeh M, Hosseini SMJ, Khanmohammadi MT, Manoochehy S, Rasouli H.R. Comparison of peritoneal lavage with normal saline and normal saline plus antibiotic in acute peritonitis. *Trauma Monthly*. 2017;22(5): e58188. DOI: 10.5812/traumamon.58188

8. Cercenado E, Torroba L, Cantón R, Martínez-Martínez L, Chaves F, García-Rodríguez JA, et al. Multicenter study evaluating the role of Enterococci in secondary bacterial peritonitis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010;48(2): 456-9. DOI: 10.1128/JCM.01782-09

9. Tridente A, Clarke GM, Walden A, McKechnie S, Hut-ton P, Mills GH, et al. Patients with faecal peritonitis admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(2): 202-10. DOI: 10.1007/s00134-013-3158-7

10. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *British Medical Journal*. 2018;361: k1407. DOI:10.1136/bmj.k1407

11. Khvorostov YeD, Zakharchenko YuB, Tomin MS, Morozov SO. [Complex diagnostics of acute purulent peritonitis in patients with atypical clinical manifestation]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu, serii «Medytsyna»*. 2011;2(41): 265-7. Ukrainian.

12. Churpii IK. [Prediction of surgical treatment with pour peritonitis quantifying risk factors]. *Medychna informatyka ta inzheneriia*. 2011;4: 50-7. Ukrainian.

13. Wu H, Huang R, Chunyan Yi, Wu J, Guo Q, Zhou Q, et al. Risk factors for early-onset peritonitis in Southern Chinese peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2016;36(6): 640-6. DOI:10.3747/pdi.2015.00203

14. Ramos-Lobo AM, Buonfiglio DC, Cipolla-Neto J. Streptozotocin-induced diabetes disrupts the body temperature daily rhythm in rats. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2015;7: 39. DOI: 10.1186/s13098-015-0035-2

15. Lazarenko VA, Lipatov VA, Blinkov YuYu, Skorikov DV. [Experimental model of diffuse fecal peritonitis]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorovye"*. 2008;4: 128-32. Russian.

Отримано 04.03.21

ОЦІНКА РАННІХ КЛІНІЧНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПІСЛЯ ПРОШИВАННЯ РОЗРИВІВ МЕНІСКІВ ПІД АРТРОСКОПІЧНИМ КОНТРОЛЕМ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ТЕХНІК «ALL-INSIDE» ТА «INSIDE-OUT»

Оцінка ранніх клінічних та функціональних результатів після прошивання розривів менісків під артроскопічним контролем із використанням технік «all-inside» та «inside-out»

Ю. О. Грубар¹, М. Ю Грубар²

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України¹
КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР²

Резюме. Сучасні люди з активним способом життя та ростом його тривалості виконують все більше фізичних навантажень як у повсякденному житті, так і в спорті, що збільшує ризик ушкодження менісків. Оперативні втручання на менісках, зокрема часткові менісектомії, стали однією з найчастіших оперативних ортопедичних процедур, а сукупний ризик ушкодження менісків, що вимагає хірургічного втручання у пацієнтів у віці від 10 до 64 років, сягає 15 %. Вважається, що зшивання ушкодженого меніска під артроскопічним контролем запобігає раннім дегенеративним змінам в колінному суглобі, особливо у пацієнтів молодшого віку.

Мета дослідження – оцінити ранні клінічні та функціональні результати після ушивання розривів менісків під артроскопічним контролем із використанням технік «all-inside» та «inside-out».

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 39 пацієнтів віком від 14 до 39 років із травмою колінного суглоба. Під час спостереження 5 осіб були втрачені з невідомих нам причин. Із 34 осіб, яких включили в подальше спостереження, чоловіки становили 61,76 % (21) та жінки 38,24 % (13). Вік обстежуваних був (22,3±3,2) року. Середні терміни від моменту отримання травми до оперативного втручання становили (26,6±3,8) дня. Обстеження пацієнтів проводили згідно зі стандартами надання медичної допомоги пацієнтам із травмою колінного суглоба. Вони включали як загальноклінічні, так й інструментальні методи дослідження: рентгенографію, сонографію та магнітно-резонансну томографію (МРТ). Для прошивання менісків за технікою «all-inside» застосовували систему FAST-FIX™ 360 та Arthrex 2.0 FiberWire Meniscus Repair Needles для техніки «inside-out».

Результати. За оціночною шкалою Lysholm J (1982) отримано наступні результати: «відмінні» у 19 (55,89 %) пацієнтів, «хороші» – 8 (23,52 %), «задовільні» – 5 (14,70 %) та «незадовільні» – у 2 (5,89 %) пацієнтів. Причиною незадовільних результатів стали раннє та

Evaluation of early clinical and functional results after suturing of meniscal ruptures under arthroscopic control with “all-inside” and “inside-out” techniques

Y. O. Hrubar¹, M. Y. Hrubar²

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University¹
Ternopil University Hospital²

e-mail: hrubar@ukr.net

Summary. Modern people with an active lifestyle and increasing of its duration perform more and more physical activity in everyday life and in sports, which increases the risk of meniscus damage. Meniscus surgery, including partial meniscectomy, has become one of the most common surgical orthopedic procedures, and the overall risk of meniscus damage requiring surgery in patients aged 10 to 64 years reaches 15 %. It is known that suturing of the damaged meniscus under arthroscopic control prevents early degenerative changes in the knee joint, especially in younger patients.

The aim of the study – to evaluate the early clinical and functional results after suturing of meniscal ruptures under arthroscopic control using the “all-inside” and “inside-out” techniques.

Materials and Methods. The study involved 39 patients aged 14 to 39 years with a knee joint injury. During the observation, 5 patients were lost for unknown reasons. Among 34 people included in the follow-up observation, 61.76 % were men (21) and 38.24 % were women (13). The age of patients was (22.3±3.2) years. The mean time from injury to surgery was (26.6±3.8) days. Examination of patients was performed according to the standards of medical care of patients with knee injuries. They included general clinical and instrumental research methods: radiography, sonography and MRI. The system FAST-FIX™ 360 was used for “all-inside” technique of meniscal rupture suturing and the system Arthrex 2.0 FiberWire Meniscus Repair Needles was used for “inside-out” technique.

Results and Discussion. According to the Lysholm J (1982) rating scale, the following results were obtained: “excellent” in 19 (55.89%) patients, “good” – 8 (23.52 %), “satisfactory” 5 (14.70 %) and “not satisfactory” in 2 (5.89 %) patients. The reason of the unsatisfactory results was the early and inadequate load on the joint during rehabilitation in the first 3 months after the surgery.

неадекватне навантаження на суглоб у процесі реабілітаційних заходів у перші 3 місяці після втручання.

Висновки. Застосування шва меніска технікою «all-inside» при використанні системи Fast-fix™ 360 та Arthrex 2.0 fiberwire meniscus repair needles техніка «inside-out» дозволяє безпечно зшивати розриви меніска, особливо заднього рогу та тіла, та дає хороші клінічні та функціональні результати.

Ключові слова: травма; колінний суглоб, ушкодження меніска; артроскопія; шов меніска;

ВСТУП

Меніски відіграють важливу роль у функції колінного суглоба. Вони поглинають та зменшують передачу ударних навантажень під час ходи та бігу, беруть участь у стабілізації та пропріорецепції суглоба та забезпечують змащування і живлення суглобового хряща [7]. Сучасні люди з активним способом життя та ростом його тривалості виконують все більше фізичних навантажень як у повсякденному житті, так і в спорті, що збільшує ризик ушкодження менісків. Оперативні втручання на менісках, зокрема часткові менісектомії, стали однією з найчастіше виконуваних оперативних ортопедичних процедур, а сукупний ризик ушкодження менісків, що вимагає хірургічного втручання у пацієнтів у віці від 10 до 64 років, сягає 15 % [2, 5].

Результати біомеханічних досліджень показали, що втрата цілості меніска призводить до помітної зміни кінематики та розподілу навантажень у колінному суглобі, що згідно з поточними даними, є передумовою розвитку гонартрозу [8, 10].

Вважається, що зшивання ушкодженого меніска під артроскопічним контролем може запобігти раннім дегенеративним змінам у колінному суглобі, особливо в пацієнтів молодшого віку [3, 9]. Недавні досягнення в техніці хірургічного відновлення цілості меніска започаткували нову еру в артроскопічній хірургії колінного суглоба, що призвело до фізіологічної функції коліна після операції [1, 4, 11].

Однак незважаючи на досягнення в обладнанні та техніці виконання, метод вибору шва меніска все ще залишається предметом суперечок серед ортопедів.

Метою дослідження було оцінити ранні клінічні та функціональні результати після ушивання розривів менісків під артроскопічним контролем із використанням технік «all-inside» та «inside-out».

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні взяла участь 39 пацієнтів віком від 14 до 39 років із травмою колінного суглоба. Під час спостереження 5 осіб втратили з невідомих нам причин. Із 34 осіб, яких включили в подальше спостереження, чоловіки становили 61,76 % (21), жінки – 38,24 % (13). Вік обстежуваних був

Conclusions. The use of meniscus suture with “all-inside” technique using the system Fast-fix Fast-fix™ 360 and with “inside-out” technique using the system Arthrex 2.0 FiberWire Meniscus Repair Needles allows safely suturing the ruptures of the meniscus, especially the ruptures of the posterior horn and body and gives good clinical and functional results.

Key words: trauma; knee joint, meniscus damage; arthroscopy; meniscus suture.

(22,3±3,2) року. Середні терміни від моменту отримання травми до оперативного втручання становили (26,6±3,8) дня. Обстеження пацієнтів проводили згідно зі стандартами надання медичної допомоги пацієнтам із травмою колінного суглоба. Вони включали як загальноклінічні, так й інструментальні методи дослідження, а саме: рентгенографію, сонографію та магнітно-резонансну томографію (МРТ). При клінічному обстеженні приділяли увагу таким симптомам як: місцевий біль у проекції медіальної суглобової щілини колінного суглоба, набряку прилеглих тканин, наявності синовіту. Одночасно проводили сонографічне дослідження травмованого суглоба апаратом Acuson Antares (Siemens) з використанням височастотного широкопосмугового датчика з робочою частотою 7–12 МГц. Усім пацієнтам було виконано МРТ суглоба на магнітно-резонансному томографі «Philips Achieva 1.5T». Для цього обстеження використали послідовності T2W ax (TR/TE 3357/30), T1W cor (TR/TE 2376/30) та PDW VISTA (TR/TE 1300/31). Товщина зрізів витримана в межах 3 мм. У групу обстежуваних не включали пацієнтів із одночасним ушкодженням передньої схрещеної зв'язки та менісків, а також пацієнтів з ознаками первинного остеартрозу, який був підтверджений сонографічно та магнітно-резонансною томографією. Дані пацієнтів представлені в таблиці.

Хірургічна техніка

Артроскопію колінного суглоба проводили через медіальний та латеральний портали. Через один портал візуалізували хірургічне поле, а через інший – виконували хірургічну процедуру. Для прошивання менісків застосовували систему FAST-FIX™ 360 та Arthrex 2.0 FiberWire Meniscus Repair Needles. Втручання розпочинали з ревізії колінного суглоба. При встановленні локалізації розриву меніска застосовували меніскові рашпили та фрези з метою видалення обривків тканин меніска та паркапсулярних тканин до появи кров'яної роси. Мірним зондом вимірювали глибину та розміри розриву меніска. Довжина розриву меніска визначала кількість необхідних швів. Розміщували кінчик зонда на меніско-синовіальному переході та вимірювали ширину меніска у бажаній точці введення прошиваючої

Таблиця. Показники пацієнтів, яким проведено оперативне втручання

Кількість пацієнтів	34		100 %		
Чоловіки	21		61,76 %		
Жінки	13		38,24 %		
Вік обстежуваних	(22,3±3,2) року				
Локалізація ушкодження	Медіальний	22	64,70 %	Задній ріг 7 (32 %)	Тіло меніска 15 (68 %)
	Латеральний	12	35,30 %	Задній ріг 4 (11,76 %)	Тіло меніска 8 (23,52 %)
Середня кількість швів	1,9±0,6				
Середня тривалість оперативного втручання	(29,5±4,1) хв				

системи. Потрібну глибину проникнення прошиваючої голки регулювали шляхом натисканням кнопки обмежувача глибини. Через відповідний артроскопічний портал вводили FAST-FIX™ 360 у суглоб (рис. 1).

Щоб виконати шов меніска, голку системи FAST-FIX™ 360 вводили у капсулу або в будь-яку залишкову тканину меніска з боку капсули (рис. 1, А).

Зберігаючи голку в вказаному положенні, просували повзунок розгортання системи до упору. Правильне розгортання імплантату супроводжувалося звуком «кляцання». Відпустили повзунок розгортання і повільно витягували голку з м'яких тканин, зберігаючи голку в межах артроскопічного огляду. На наступному етапі робочу частину канюлі системи FAST-FIX™ 360 розташовували на внутрішньому фрагменті меніска. Точку входу для другого імплантату розташовували дистальніше, але не менше як 5 мм від місця розриву (рис. 1, Б). Утримуючи голку в положенні доставки, натискали на повзунок та утримували його в такому положенні для розгортання другого імплантату. Як і в першому випадку, правильне розгортання другого імплантату супроводжувалося звуком «кляцання». Повільно виходили системою з порожнини суглоба. Проши-

ваючу нитку натягували зтягуючи самоковзні вузли та обрізали її в порожнині суглоба (рис. 1, В).

Техніка прошивання «inside-out» Arthrex 2.0 FiberWire Meniscus Repair Needles полягала в наступному (рис. 2). Через інструментальний портал до місця розриву меніска підводили канюльовану навігаційну систему. Першу голку вводили над місцем розриву меніска в паракапсулярну ділянку або частину меніска, фіксовану до капсули (рис. 3, А).

Проштовхуючи голку вперед, її виводили на зовні по медіальній поверхні суглоба. Точку введення другої голки розташовували дистальніше, на 4–5 мм від місця розриву меніска (рис. 3, Б). Аналогічним чином її виводили назовні. Підтягуючи нитку, фіксувану до голок, зіставляли розірвані частини меніска. При зіставленні вузли зав'язували позасуглобово, використовуючи спеціальний пристрій (рис. 3, В).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Післяопераційне лікування включало іммобілізацію колінного суглоба ортезом на 18–20 днів. Часткове навантаження на суглоб дозволяли з другого тижня після втручання. Помірне згинання-розгинання через 2–3 тижні. Повне навантаження на суглоб пацієнти розпочинали з 4 тижня. З метою

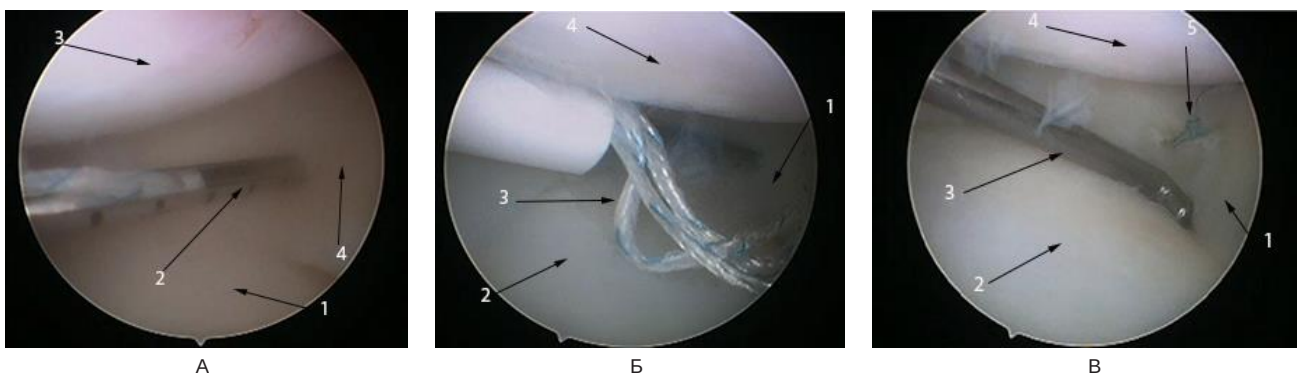


Рис. 1. Етапи прошивання розриву медіального меніска системою FAST-FIX™ 360:

А) 1 – плато великогомілкової кістки; 2 – голка системи FAST-FIX; 3 – медіальний виросток стегна; 4 – медіальний меніск;

Б) 1 – меніск; 2 – плато великогомілкової кістки; 3 – прошиваючі нитки; 4 – медіальний виросток стегна;

В) 1 – медіальний меніск; 2 – плато великогомілкової кістки; 3 – діагностичний зонд; 4 – медіальний виросток стегна; 5 – вузловий шов меніска.

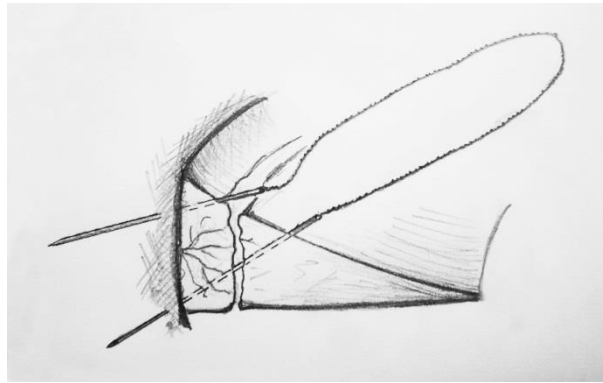


Рис. 2. Схема прошивання розриву м'яккотканини за методикою «inside-out».

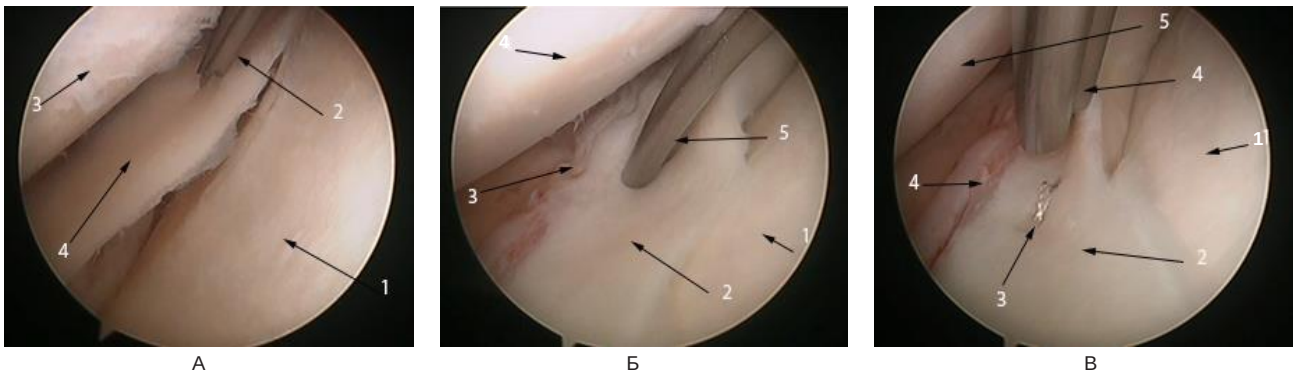


Рис. 3. Фото прошивання м'яккотканини за методикою «inside-out».

А) 1 – плато великогомілкової кістки; 2 – канюльована навігаційна система з голкою; 3 – медіальний виросток стегна; 4 – медіальний м'яккотканина;
Б) 1 – плато великогомілкової кістки; 2 – медіальний м'яккотканина; 3 – лінія розриву м'яккотканини; 4 – медіальний виросток стегна; 5 – навігаційна система;
В) 1 – плато великогомілкової кістки; 2 – медіальний м'яккотканина; 3 – шов м'яккотканини; 4 – лінія розриву м'яккотканини; 5 – виросток стегнової кістки.

швидшого відновлення застосовували електроміостимуляцію чотириголового м'яза стегна. Займатись активною трудовою діяльністю та спортивними заходами дозволяли через 6 місяців з моменту оперативного втручання. У дослідній групі середній період спостереження становив $(19,6 \pm 3,8)$ місяця.

Для оцінки результатів оперативного лікування використовували клінічні симптоми, дані УЗД та МРТ. Під час сонографії звертали увагу на наявність реактивного синовіту та ознаки можливої протрузії м'яккотканини.

У 25 (73,53 %) пацієнтів ознаки реактивного синовіту зникали на 3–4 тижні з моменту оперативного втручання (рис. 4). Сонографічних ознак протрузії м'яккотканини у ранньому післяопераційному періоді не виявлено (рис. 5).

При МРТ-дослідженнях ознаки відновлення структури м'яккотканини при його прошиванні характеризувалися зменшенням або відсутністю гіперсигналу в м'яккотканині в T2-послідовностях. Такі зміни ми виявили у 5 пацієнтів у термінах 6–9 місяців після втручання (рис. 6).

Клінічні симптоми оцінювали з використанням шкали Lysholm J (1982) [6]. Для отримання загальної оцінки за бальною шкалою від 0 до 100 оцінювали вісім факторів. При показнику балів від 95 до 100 балів результати лікування оцінювали як «відмінні»,

від 84 до 94 балів – «хороші», «задовільні» від 65 до 83 балів та «незадовільні» менше 65 балів. За оціночною шкалою Lysholm J отримано наступні результати: «відмінні» – у 19 (55,89 %) пацієнтів, «хороші» – 8 (23,52 %), «задовільні» – 5 (14,70 %) та «незадовільні» – у 2 (5,89 %) пацієнтів. Причиною незадо-

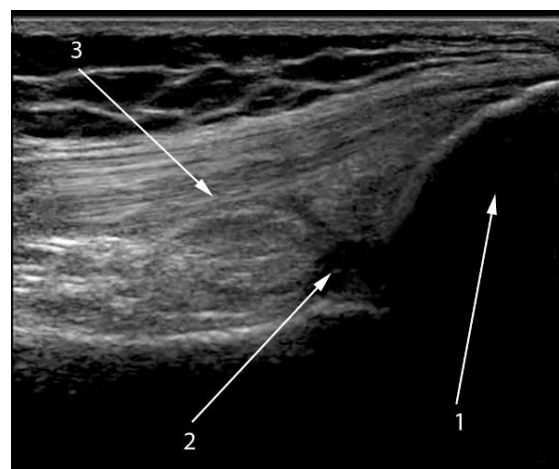


Рис. 4. Сонограма правого колінного суглоба пацієнта М., 29 років, 4 тижень після прошивання медіального м'яккотканини: 1 – верхній полюс надколінника; 2 – верхній заворот колінного суглоба; 3 – волокна чотириголового м'яза стегна.

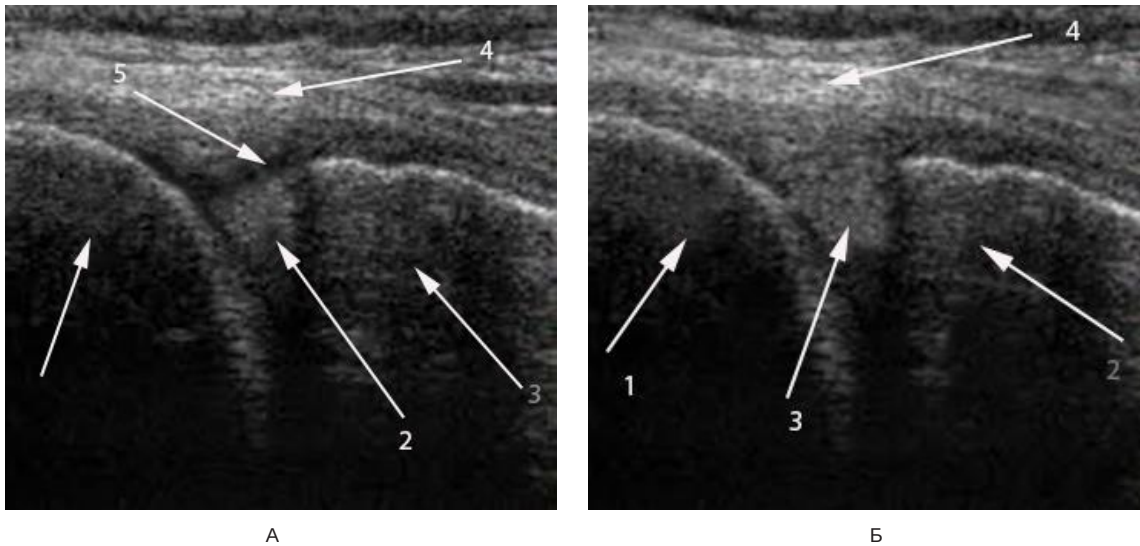


Рис. 5. Сонограма правого колінного суглоба пацієнта С., 19 років:
А) 1 – медіальний виросток стегна; 2 – медіальний меніск; 3 – медіальний виросток великогомілкової кістки; 4 пучки медіальної колатеральної зв'язки колінного суглоба; 5 – лінія розриву медіального меніска;
Б) сонограма після ушивання паракапсулярного розриву меніска. Дослідження виконано через 6 тижнів після втручання: 1 – медіальний виросток стегна; 2 – медіальний виросток великогомілкової кістки; 3 – медіальний меніск; 4 – медіальна колатеральна зв'язка колінного суглоба.

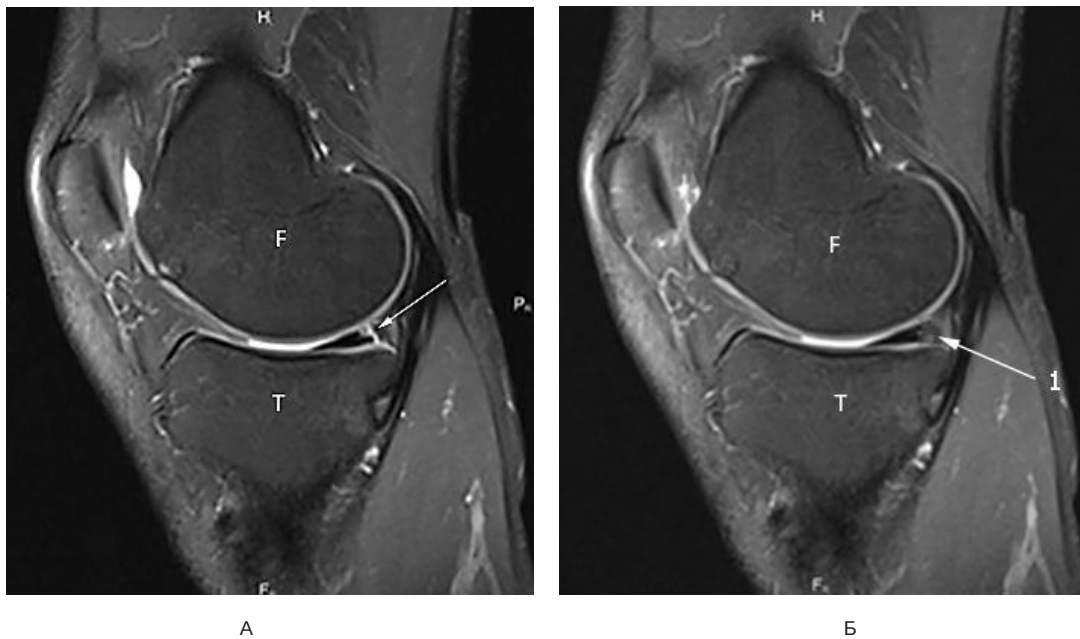


Рис. 6. МРТ-сканування колінного суглоба при розриві заднього рогу медіального меніска;
А) МРТ-скан колінного суглоба, розрив заднього рогу медіального меніска (вказано стрілкою);
Б) МРТ-скан колінного суглоба, зменшення інтенсивності гіперсигналу в меніску в Т2-послідовностях після його прошивання (вказано стрілкою, МРТ-обстеження проведене через 6 місяців після втручання).

вільних результатів стали раннє та неадекватне навантаження на суглоб у процесі реабілітаційних заходів у перші 4 місяці після втручання. Обом пацієнтам виконано парціальну меніскектомію.

Перспективою подальших досліджень є вивчення процесів репарації ушитих менісків та оцінка віддалених результатів вказаних оперативних втручань.

ВИСНОВКИ

Застосування шва меніска технікою «all-inside» при використанні системи Fast-fix™ 360 та Arthrex 2.0 fiberwire meniscus repair needles технікою «inside-out» дозволяє безпечно фіксувати розриви меніска, особливо заднього рогу та його тіла, і дає хороші клінічні результати в ранньому періоді спостереження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Vaquero-Picado A. Arthroscopic repair of the meniscus. Surgical management and clinical outcomes / A. Vaquero-Picado, E. C. Rodríguez-Merchán // *EFORT Open Rev.* – 2018. – Vol. 3 (11). – P. 584–594. – Access mode : <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170059>.
2. Cook J. L. The current status of treatment for large meniscal defects / J. L. Cook // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2005. – Vol. 435. – P. 88–95. – Access mode : <https://doi.org/10.1097/00003086-200506000-00014>.
3. Forster M. C. Arthroscopic meniscal repair / M. C. Forster, A. S. Aster // *Surgeon.* – 2003. – Vol. 1 (6). – P. 323–327. – Access mode : [https://doi.org/10.1016/s1479-666x\(03\)80066-5](https://doi.org/10.1016/s1479-666x(03)80066-5).
4. Lembach M. Meniscal repair techniques required for the surgeon performing anterior cruciate ligament reconstruction / M. Lembach, D. L. Johnson // *Orthopedics.* – 2014. – Vol. 37 (9). – P. 617–621. – Access mode : <https://doi.org/10.3928/01477447-20140825-06>.
5. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis / L. S. Lohmander, P. M. Englund, L. L. Dahl, E. M. Roos // *Am. J. Sports Med.* – 2007. – Vol. 35 (10). – P. 1756–1769. – Access mode : <https://doi.org/10.1123/jsr.2017-0115>.
6. Lysholm J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale / J. Lysholm, J. Gillquist // *Am. J. Sports Med.* – 1982. – Vol. 10 (3). – P. 150–154. – Access mode : <https://doi.org/10.1177/036354658201000306>.
7. Makris E. A. The knee meniscus: structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration / E. A. Makris, P. Hadidi, K. A. Athanasiou // *Biomaterials.* – 2011. – Vol. 32 (30). – P. 7411–7431. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.037>.
8. McDermott I. D. The consequences of meniscectomy / I. D. McDermott, A. A. Amis // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2006. – Vol. 88 (12). – P. 1549–1556. – Access mode : <https://doi.org/10.1302/0301-620X.88B12.18140>.
9. Changes in tibiofemoral contact mechanics following radial split and vertical tears of the medial meniscus an in vitro investigation of the efficacy of arthroscopic repair / M. G. Muriuki, D. A. Tuason, B. G. Tucker, C. D. Harner // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2011. – Vol. 93 (12). – P. 1089–1095. – Access mode : <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01241>.
10. Petty C. A. Does arthroscopic partial meniscectomy result in knee osteoarthritis? A systematic review with a minimum of 8 years' follow-up / C. A. Petty, J. H. Lubowitz // *Arthroscopy.* – 2011. – Vol. 27 (3). – P. 419–424. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2010.08.016>.
11. Meniscal repair: reconsidering indications, techniques, and biologic augmentation / J. M. Woodmass, R. F. LaPrade, N. A. Sgaglione [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2017. – Vol. 99 (14). – P. 1222–1231. – Access mode : <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00297>.

REFERENCES

1. Vaquero-Picado A, Rodríguez-Merchán EC. Arthroscopic repair of the meniscus. Surgical management and clinical outcomes. *EFORT Open Rev.* 2018;3(11): 584-94. Available from: <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170059>.
2. Cook JL. The current status of treatment for large meniscal defects. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;435: 88-95. Available from: <https://doi.org/10.1097/00003086-200506000-00014>.
3. Lembach M, Johnson DL. Meniscal repair techniques required for the surgeon performing anterior cruciate ligament reconstruction. *Orthopedics.* 2014;37: 617-21. Available from: <https://doi.org/10.3928/01477447-20140825-06>.
5. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2007;35(10): 1756-69. Available from: <https://doi.org/10.1123/jsr.2017-0115>.
6. Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Am J Sports Med.* 1982;10: 150-4. Available from: <https://doi.org/10.1177/036354658201000306>.
7. Makris EA, Hadidi P, Athanasiou KA. The knee meniscus: structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. *Biomaterials.* 2011;32(30): 7411-31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.037>.
8. McDermott ID, Amis AA. The consequences of meniscectomy. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(12): 1549-56. Available from: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.88B12.18140>.
9. Muriuki MG, Tuason DA, Tucker BG, Harner CD. Changes in tibiofemoral contact mechanics following radial split and vertical tears of the medial meniscus an in vitro investigation of the efficacy of arthroscopic repair. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(12): 1089-95. Available from: <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01241>.
10. Petty CA, Lubowitz JH. Does arthroscopic partial meniscectomy result in knee osteoarthritis? A systematic review with a minimum of 8 years' follow-up. *Arthroscopy.* 2011;27(3): 419-24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2010.08.016>.
11. Woodmass JM, LaPrade RF, Sgaglione NA, Nakamura N, Krych AJ. Meniscal repair: reconsidering indications, techniques, and biologic augmentation. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99:1222-31. Available from: <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00297>.

Отримано 18.03.21

МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ЕКЗОКРИННОЇ ЧАСТИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ПІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ ШКІРИ

Мікроскопічні зміни екзокринної частини підшлункової залози в пізні терміни після експериментальної термічної травми шкіри

Н. П. Зикова, З. М. Небесна, І. Б. Гетманюк

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

Резюме. Проблема опіків в Україні, особливо в теперішній час, набула актуального значення. Тому дослідження мікроскопічних змін підшлункової залози дають можливість встановити вплив термічних опіків на організм людини.

Мета дослідження – встановити особливості структурної перебудови компонентів екзокринної частини підшлункової залози в пізні терміни після експериментальної термічної травми шкіри.

Матеріали і методи. Досліди проведено на 20 статевозрілих білих щурах. Опік III ступеня (20 % поверхні тіла) наносили мідними пластинами, нагрітими у воді при температурі 97–100 °С на епільовану поверхню шкіри спини тварин після знеболювання тіопентал-натрієвим наркозом. Декапітацію щурів проводили на 14 та 21 доби експерименту. Для гістологічних досліджень забирали шматочки підшлункової залози, які обробляли за загальноприйнятою методикою.

Результати. Проведені дослідження встановили, що на 14–21 доби спостерігались ділянки атрофії екзокринної частини паренхіми органа. Візуально зменшилась площа ацинусів і панкреатоцитів. Серед нечисельних малозмінених кінцевих секреторних відділів спостерігались групи клітин з характерними ознаками деструкції панкреатоцитів: втрата апікальної еозинофілії та базальної базофілії цитоплазми, пікноз ядер та їх ексцентричне розташування. Виявлялися ознаки каріорексису окремих ядер. Плазмолемі екзокринних клітин були нечіткими, в їх цитоплазмі помітно зменшувалася вміст зимогенних гранул. Судини були значно розширені й кровонаповнені, подекуди зустрічались стази та крововиливи.

Висновки. У пізні терміни експерименту після термічної травми виявлені значні зміни структурної організації екзокринної частини залози. Відбувалися незворотні деструктивні зміни екзокриноцитів, що знижувало функціональну активність залози.

Ключові слова: підшлункова залоза; щури; опікова травма; гістологічні зміни.

Microscopic changes of the exocrine pancreas in the late period after experimental thermal injury

N. P. Zykova, Z. M. Nebesna, I. B. Hetmaniuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: nebesna_zm@tdmu.edu.ua

Summary. The problem of burns in Ukraine, especially nowadays, has become relevant. Therefore, studies of microscopic changes in the pancreas give possibility to establish the effect of thermal burns on the human body.

The aim of the study – to establish the features of the structural alteration of the exocrine pancreas components in the late period after the experimental thermal trauma of the skin.

Materials and Methods. The experiment was carried out on 20 adult white rats. Third-degree burns (20 % of the body surface) were applied with copper plates heated in water at a temperature of 97–100 °C on the epilated surface of the skin of the animals' back after thiopental-sodium anesthesia. Animal decapitation was performed on day 14 and 21 of the experiment. Small pieces of pancreas were taken for histological studies and processed according to the conventional method.

Results. Studies have shown that on days 14–21 there were areas of atrophy in the parenchyma of the exocrine part of the organ. Visually, the area of acini and pancreaticocytes decreased. Among the few slightly altered terminal secretory portions, groups of cells with characteristic signs of pancreaticocyte destruction were observed: loss of apical eosinophilia and basal basophilia of the cytoplasm, pyknosis of nuclei and their eccentric location. There were signs of karyorhexis of individual nuclei. Plasmollemma of exocrine cells were indistinct, in their cytoplasm the content of zymogenic granules markedly decreased. The vessels were significantly dilated and blood-filled, with stasis and hemorrhage in some places.

Conclusions. Thus, in the late period of the experiment after thermal injury significant changes in the structural organization of the exocrine part of the gland were revealed. There were irreversible destructive changes in exocrinocytes, which reduced the functional activity of the gland.

Key words: pancreas; rats; burn injury; histological changes.

ВСТУП

Проблема опіків в Україні, особливо в теперішній час, набула актуального значення. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, майже 300 000 людей у всьому світі помирають від даної травми щороку [1–4]. Підшлункова залоза – це орган змішаної секреції, який відіграє важливе значення у функціонуванні травної та ендокринної систем. Дослідження мікроскопічних змін органа дають можливість встановити вплив термічних опіків на уражений організм. Проте в науковій літературі недостатньо інформації про зміни структурних компонентів підшлункової залози при тяжкій термічній травмі [5, 6]. Тому дослідження мікроскопічних змін підшлункової залози дають можливість встановити вплив термічних опіків на організм людини.

Метою дослідження було встановити особливості структурної перебудови компонентів екзокринної частини підшлункової залози в пізні терміни після експериментальної термічної травми шкіри.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведені на 20 статевозрілих білих щурах-самцях масою тіла 200–250 г, яких утримували в умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України [7]. Об'єктом дослідження була екзокринна частина підшлункової залози. При утриманні та проведенні досліджень на тваринах дотримувались міжнародних правил та принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Про захист тварин від жорстокого поводження, Загальних принципів роботи на тваринах (Київ, 2001). Термічну травму наносили на епільовану поверхню шкіри спини тварин (протягом 10 с) двома мідними пластинами, нагрітими у кип'яченій воді до температури 97–100 °C після знеболювання тіопентал-натрієвим наркозом. Розмір ділянки ураження складає 20 %, що відповідає опіку III ступеня. Декапітацію тварин проводили на 14 та 21 доби (що відповідає стадіям пізньої токсемії та септикотоксемії опікової хвороби) після опіку після знеболювання тіопентал-натрієвим наркозом.

Забір матеріалу проводили згідно із загальноприйнятою методикою [8]. Для гістологічного дослідження шматочки підшлункової залози фіксували в 10 % розчині формаліну; далі проводили дегідратацію у спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафінові блоки. Зрізи товщиною 4–6 мкм, отримані на санному мікротомі, забарвлювали гематоксиліном та еозином. Вивчали та фотодokumentували зрізи за допомогою світлооптичного мікроскопа MICROmed SEO SCAN та відеокамери Vision CCD Camera.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Проведені гістологічні дослідження екзокринної частини підшлункової залози на 14 добу експерименту показали значний набряк та збільшення площі сполучнотканинного компонента залози. Спостерігалось розростання міжацинарної сполучної тканини з наростанням фіброзних змін. Проявлялися ділянки атрофії екзокринної частини паренхіми органа, екзокриноцити розташовувались хаотично. Візуально зменшилась площа ацинусів, а відповідно панкреатоцитів. Найбільш характерною ознакою була втрата апікальної еозинофілії та базальної базофілії цитоплазми, пікноз ядер та порушення їх розташування (рис. 1).

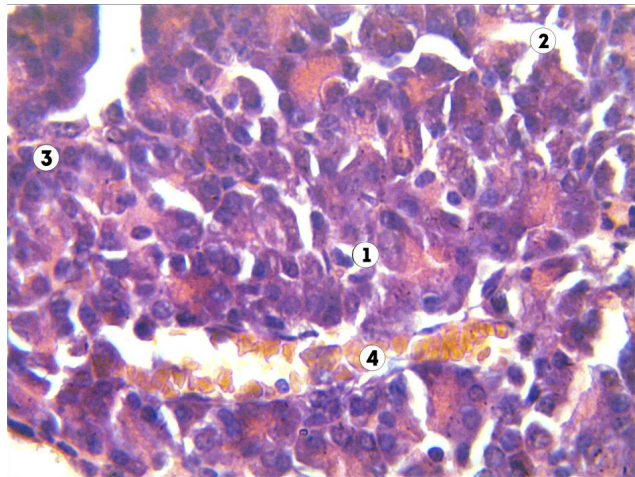


Рис. 1. Гістологічні зміни підшлункової залози через 14 днів після експериментальної термічної травми: 1 – часточкова будова органа, 2 – набряк і розволокнення стромального компонента, 3 – пікноз ядер екзокриноцитів, 4 – вена. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

Протоковий епітелій також зазнавав значних деструктивних змін. Клітини вставних проток дезорганізовані, переважно втрачають свою форму. Більшість центроацинозних проток мала вузький просвіт без вмісту секрету. Епітелій внутрішньочасточкових та міжчасточкових проток стоншений, подекуди наявне руйнування епітеліального пласту, в просвіті – поодинокі десквамовані епітеліоцити, застій секрету, власна сполучнотканинна пластинка проток набрякла, потовщена (рис. 2).

Результати проведених мікроскопічних досліджень судин у цей термін спостереження виявили значні деструктивні та запальні зміни, що проявляються екстравазальними скупченнями лімфоцитів. Стінки судин були помірно набряклі, найбільшою мірою інтима та медія. Гладкі міоцити середньої оболонки артерій гіпертрофовані, цитоплазма вакуолізована, містили пікнотично змінені ядра. Внутрішня оболонка судин також зазнавала деструкції, визначалося випинання ядер ендотеліоцитів у просвіт судин, інколи їх десквамація. В просвітах дрібних судин виявляли тромби та сладж-ефект



Рис. 2. Гістологічні зміни епітелію стінки міжчасточкової вивідної проти на 14 добу після опіку: 1 – просвіт протоки, 2 – деструкція стінки, 3 – дезорганізація сполучної тканини, 4 – ацинуси. Забарвлення гематоксилином та еозином. x200.

еритроцитів, а у периваскулярному просторі відмічається скупчення лімфоцитів.

На 21 добу експерименту гістологічні зміни екзокринної частини підшлункової залози наростали і характеризувались значними деструктивно-дегенеративними та запальними змінами структурних компонентів органа. В міжацинарній та, особливо, у міжчасточковій сполучній тканині виявлялися чисельні колагенові волокна, визначалися скупчення лейкоцитів запального характеру. Діаметр ацинусів зменшувався, панкреатоцити полігональної форми мали ознаки вогнищевої дистрофії з інтенсивно базофільними ядрами (рис. 3).

Міжчасточкові протоки деформовані, виявлялася деструкція та фрагментація протокового епітелію. Спостерігалось руйнування епітеліальної вистелки проток, відшарування епітелію від базальної мембрани, у просвіті проток наявні багаточисельні десквамовані епітеліоцити та застій секрету (рис. 4).

Структура судин на 21 добу експерименту була різко змінена, в них спостерігалось звуження та деформація стінки, що призводить до зниження пропускної здатності судин. Кровонаповнення судин було помірним. Для мікросудин також були характерні значні зміни, їх стінка деформована, витончена, гомогенна з гіпертрофованою м'язовою оболонкою, повним склерозом стінки та облітерацією просвіту. Просвіти дилатовані, з формуванням тромбів, складків. Виявляється периваскулярна лейкоцитарна інфільтрація, подекуди діapedезні крововиливи (рис. 5).

ВИСНОВКИ

Результати проведених мікроскопічних досліджень екзокринної частини підшлункової залози в пізні терміни після термічного опіку показали, що на 14 добу відбуваються деструктивно-дегенеративні зміни, а на 21 добу розвиваються склеротичні, за-

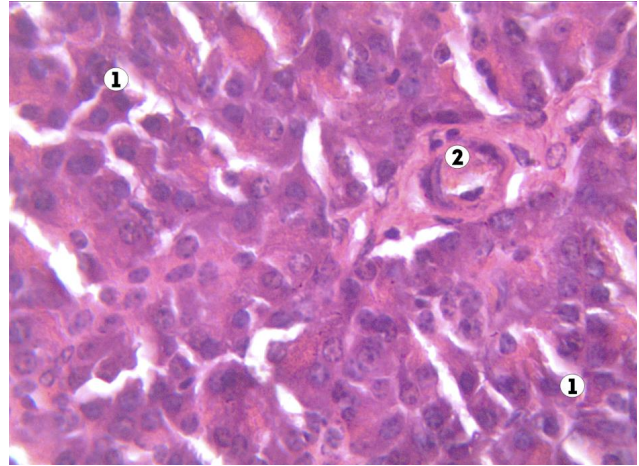


Рис. 3. Гістологічні зміни підшлункової залози через 21 добу після експериментальної термічної травми: 1 – дезорганізовані ацинуси, 2 – артеріола. Забарвлення гематоксилином та еозином. x200.

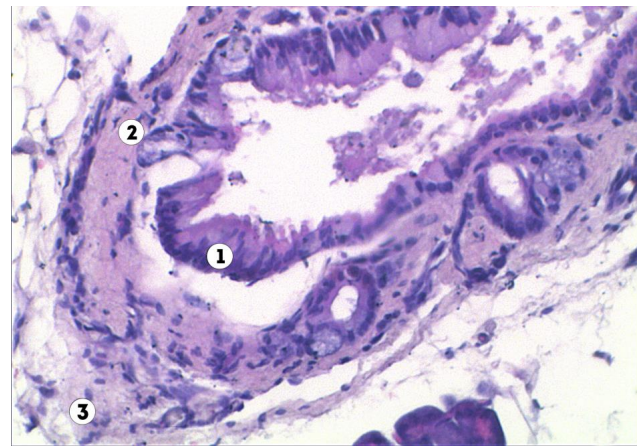


Рис. 4. Мікроскопічні зміни епітелію стінки міжчасточкової вивідної проти через 21 добу після опіку: 1 – атрофія та десквамація епітелію міжчасточкової протоки, 2 – деструкція стінки, 3 – дезорганізація сполучної тканини. Забарвлення гематоксилином та еозином. x100.

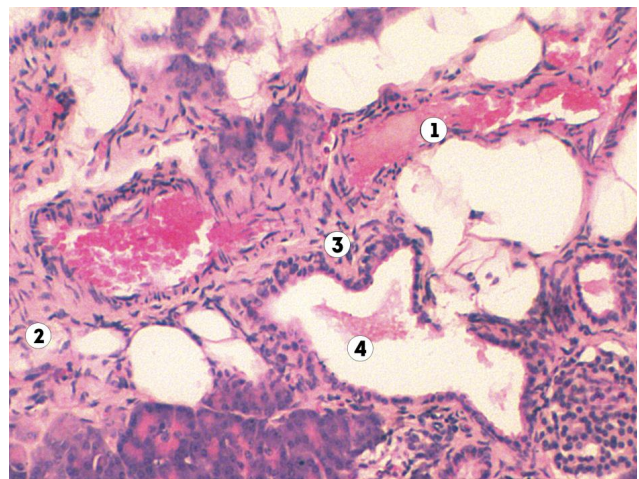


Рис. 5. Мікроскопічні зміни судин підшлункової залози через 21 добу після термічної травми: 1 – судини, 2 – реорганізація сполучної міжчасточкової сполучної тканини, 3 – з розростанням волокнистих структур 4 – деформована вивідна протока. Забарвлення гематоксилином та еозином. x100.

пальні, атрофічні зміни, що проявляються розростанням волокнистих структур, атрофією екзокриноцитів, деструкцією та руйнуванням стінки судин та вивідних проток, визначається діapedез лейкоцитів

із формуванням запальних інфільтратів. Встановлене ремоделювання структурних компонентів підшлункової залози призводить до зниження функціонального стану органа.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Greenhalgh, D. G. Management of burns / D. G. Greenhalgh // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – No. 380 (24). – P. 2349–2359. Doi:10.1056/nejmra1807442
2. New technologies in global burn care – a review of recent advances / L. Kearney, E. C. Francis, A. J. Clover // *Int. J. Burns Trauma*. – 2018. – No. 8 (4). – P. 77–87.
3. Using the injury severity score to adjust for comorbid trauma may be double counting burns: implications for burn research / J. C. Janak, M. S. Clemens, J. T. Howard [et al.] // *Burns*. – 2018. – No. 44 (8). – P. 1920–1929.
4. Targeting burn prevention in Ukraine: evaluation of base knowledge in burn prevention and first aid treatment / L. Gamelli, I. Mykychack, A. Kushnir [et al.] // *Burn Care Res*. – 2015. – No. 36 (1). – P. 225–231.
5. 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.

6. 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>

7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Інтерсервіс, 2017. – 182 с

8. Основи гістологічної техніки та морфофункціональних методів дослідження в нормі та при патології : навч. посіб. / Л. П. Горальський [та ін.] ; вид. Л. П. Горальський ; Державний агроекологічний університет. – Житомир : Полісся, 2005. – 286 с.

REFERENCES

1. Greenhalgh DG. Management of burns. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(24): 2349-59. DOI:10.1056/nejmra1807442
2. Kearney L, Francis EC, Clover AJ. New technologies in global burn care – a review of recent advances. *Int J Burns Trauma* 2018;8(4): 77-87.
3. Gamelli L, Mykychack I, Kushnir A, Driscoll DN, Fuzaylov G. Targeting burn prevention in Ukraine: evaluation of base knowledge in burn prevention and first aid treatment. *Burn Care Res*. 2015;36(1): 225-231.
4. Janak JC, Clemens MS, Howard JT, Le TD, Cancio LC, Chung KK, et al. Using the injury severity score to adjust for comorbid trauma may be double counting burns: implications for burn research. *Burns*. 2018;44(8): 1920-9.
5. 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.

6. 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>

7. Kozhemyakin YuM, Chromov OS, Filonenko MA, et al. Scientific and practical recommendations for the care and use of laboratory animals. [Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними] Kyiv: Interservis; 2017. Ukrainian.

8. Horalsky LP, Khomych VT, Kononskyi OI. Fundamentals of histological technique and morphofunctional methods of research in normal and pathology. [Основи гістологічної техніки та морфофункціональних методів дослідження в нормі та при патології : навч. посіб.] State Agroecological University. Zhytomyr: Polissia; 2005. Ukrainian.

Отримано 03.04.21

УДК 616.24-002.5:314.14(477.63)
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12114

Н. В. Іванова¹, І. Я. Криницька², Н. В. Гецько², Н. М. Гомелюк², М. І. Марущак²

КП «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія»
Дніпропетровської обласної ради»¹

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЗАГАЛЬНОГО НАСЕЛЕННЯ ТА ПРАЦІВНИКІВ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ ТА ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Порівняльна характеристика захворюваності на туберкульоз загального населення та працівників закладів охорони здоров'я в Україні та Дніпропетровській області

Н. В. Іванова¹, І. Я. Криницька², Н. В. Гецько²,
Н. М. Гомелюк², М. І. Марущак²

КП «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія»
Дніпропетровської обласної ради»¹

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²

Резюме. Туберкульоз є глобальною проблемою системи охорони здоров'я як одна з 10 провідних причин смерті у світі. За даними ВООЗ, Україна належить до 27 країн світу, в яких зосереджено 85 % захворюваності на туберкульоз, і посідає 4 місце у світі за його поширеністю. Особливості епідемічної ситуації із туберкульозу загострили і зробили соціальнозначущою проблему хвороби на туберкульоз працівників закладів охорони здоров'я.

Мета дослідження – провести порівняльний аналіз захворюваності на туберкульоз серед загального населення та працівників закладів охорони здоров'я в Україні та Дніпропетровській області.

Матеріали і методи. Матеріалами з вивчення епідемічного процесу була державна статистична звітність: аналітично-статистичні довідники «Туберкульоз в Україні» Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України» та Державного закладу «Центр медичної статистики МОЗ України» за 2019 і 2020 рр. та звітно-облікові форми 8 і 33.

Результати. Встановлено, що незважаючи на зниження показників захворюваності й смертності від туберкульозу за проаналізований п'ятирічний період часу (2015–2019 рр.) в Україні, епідеміологічна ситуація у Дніпропетровській області залишається напруженою, особливо за показником захворюваності на туберкульоз/ВІЛ (24 на 100 тис. населення у 2019 р. – друге місце в Україні) та випадками туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (787 у 2019 р. – перше місце в Україні). Показники захворюваності на туберкульоз у працівників закладів охорони здоров'я як протитуберкульозних, так і загальнолікувальної мережі

Comparative characteristics of tuberculosis incidence in the general population and workers of healthcare institutions in Ukraine and Dnipropetrovsk region

N. V. Ivanova¹, I. Ya. Krynytska², N. V. Hetsko²,
N. M. Homeliuk², M. I. Marushchak²

Municipal Enterprise "Dnipropetrovsk Regional Clinical Treatment and Prevention Association of Phthisiatry" of Dnipropetrovsk Regional Council¹

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University²

e-mail: ivanovaa_nata@ukr.net

Summary. Tuberculosis is a global health problem as one of the top 10 causes of death in the world. According to the WHO, Ukraine is one of the 27 countries in the world, which accounts for 85 % of tuberculosis, and ranks 4th in the world in its prevalence. The peculiarities of the epidemic situation with tuberculosis have exacerbated and made socially significant the problem of tuberculosis in health care workers.

The aim of the study – to conduct a comparative analysis of the incidence of tuberculosis in the general population and employees of health care facilities in Ukraine and Dnipropetrovsk region.

Materials and Methods. Materials for the study of the epidemic process were state statistical reporting: analytical and statistical directories "Tuberculosis in Ukraine" of the State Institution "Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine" and the State Institution "Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine" for 2019 and 2020 and reporting forms 8 and 33.

Results. It is established that despite the decrease in morbidity and mortality from tuberculosis over the analyzed five-year period (2015–2019) in Ukraine, the epidemiological situation in Dnipropetrovsk region remains acute, especially in terms of tuberculosis/HIV incidence (24 per 100 000 of population in 2019 – second place in Ukraine) and cases of multidrug-resistant tuberculosis (787 in 2019 – first place in Ukraine). The incidence of tuberculosis in employees of health care facilities, both anti-tuberculosis and general treatment network in the Dnipropetrovsk region exceeds

у Дніпропетровській області перевищують аналогічні дані в Україні. Аналіз захворюваності на туберкульоз працівників протитуберкульозних закладів у Дніпропетровській області показав, що найбільший середній показник захворюваності на 100 тис. населення спостерігався серед середнього медичного персоналу – 506,8.

Висновки. Захворюваність на туберкульоз у працівників закладів охорони здоров'я як протитуберкульозних, так і загальнолікувальної мережі у Дніпропетровській області перевищує аналогічні дані в Україні. Найвища захворюваність на туберкульоз серед медичних працівників Дніпропетровської області спостерігається у середнього медичного персоналу. Це вимагає суворого дотримання принципів інфекційного контролю та оптимізації підходів до виявлення, лікування та профілактики туберкульозу в медичних працівників.

Ключові слова: туберкульоз; захворюваність; середній медичний персонал.

ВСТУП

Туберкульоз є глобальною проблемою системи охорони здоров'я як одна з 10 провідних причин смерті у світі [1–3]. В Україні щодня реєструють майже 100 нових випадків захворювання на туберкульоз. Незважаючи на зменшення захворюваності й смертності від туберкульозу за останні 5 років, статистичні показники залишаються високими, перевищуючи епідемічний поріг [4]. За даними ВООЗ, Україна належить до 27 країн світу, в яких зосереджено 85 % захворюваності на туберкульоз, і посідає 4 місце у світі за його поширеністю [5]. Крім того, на епідемічну ситуацію з туберкульозом в Україні негативно впливає зростання випадків туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) та туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ) [6].

Особливості епідемічної ситуації з туберкульозу загострили і зробили соціальнозначущою проблему захворюваності на туберкульоз працівників закладів охорони здоров'я [5]. Є дані, що хворіють медичні працівники у 6,3 раза більше, ніж загальне населення, а захворюваність працівників протитуберкульозних закладів – вища у 4–18 разів [7].

Метою дослідження було провести порівняльний аналіз захворюваності на туберкульоз серед загального населення та працівників закладів охорони здоров'я в Україні та Дніпропетровській області.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Ми вивчали та порівнювали вибрані епідеміологічні показники, що стосуються епідемії туберкульозу в Україні за даними офіційної статистики. Проаналізовано захворюваність та смертність на туберкульоз, ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, соціальну структуру осіб, які вперше захворіли, кількість зареєстрованих хворих, у яких діагноз МЛС-

similar data in Ukraine. Analysis of the incidence of tuberculosis by employees of anti-tuberculosis institutions in Dnipropetrovsk region showed that the highest average incidence per 100 000 of population was observed among nurses – 506.8.

Conclusions. The incidence of tuberculosis among employees of health care facilities, both anti-tuberculosis and general treatment network in Dnipropetrovsk region exceeds similar data in Ukraine. The highest incidence of tuberculosis among medical workers of Dnipropetrovsk region is observed among nurses. This requires strict adherence to the principles of infection control and optimization of approaches to the detection, treatment and prevention of tuberculosis in healthcare professionals.

Key words: tuberculosis; morbidity; nurses.

ТБ та/або РРТБ підтверджено вперше у житті, захворюваність на туберкульоз (нові випадки+ рецидиви) працівників закладів охорони здоров'я (включно з протитуберкульозними диспансерами), захворюваність на туберкульоз (нові випадки+ рецидиви) працівників протитуберкульозних закладів за період 2015–2019 рр.

Матеріалами з вивчення епідемічного процесу була державна статистична звітність: аналітично-статистичні довідники «Туберкульоз в Україні» Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України» та Державного закладу «Центр медичної статистики МОЗ України» за 2019 і 2020 рр. [8, 9]. Крім того, аналізували наступні звітні-облікові форми: форма 8 «Звіт про захворювання на активний туберкульоз»; форма 33 – коротка «Звіт про хворого на туберкульоз за ___ квартал 20__ року».

Використано дескриптивний прийом епідеміологічного методу дослідження зі статистичною обробкою одержаних результатів загальноповідомими методами.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Ми проаналізували захворюваність на туберкульоз, що включає нові випадки та рецидиви у Дніпропетровській області за п'ятирічний період (2015–2019 рр.) та порівняли отримані дані з даними по Україні. Встановлено, що ситуація із захворюваністю на туберкульоз у Дніпропетровській області є напруженою та перевищує аналогічні дані в Україні. Так, у 2015 р. захворюваність на туберкульоз, що включає нові випадки та рецидиви у Дніпропетровській області, перевищила дані в Україні на 41,3 %, у 2016 р. – на 18,9 %, в 2017 р. – на 25,2 %, у 2018 р. – на 23,8 %, в 2019 р. – на 31,6 % (рис. 1).

Аналізуючи соціальну структуру осіб, які вперше захворіли на туберкульоз в Україні у 2019 р., встановлено, що серед захворілих (20 643 особи) най-

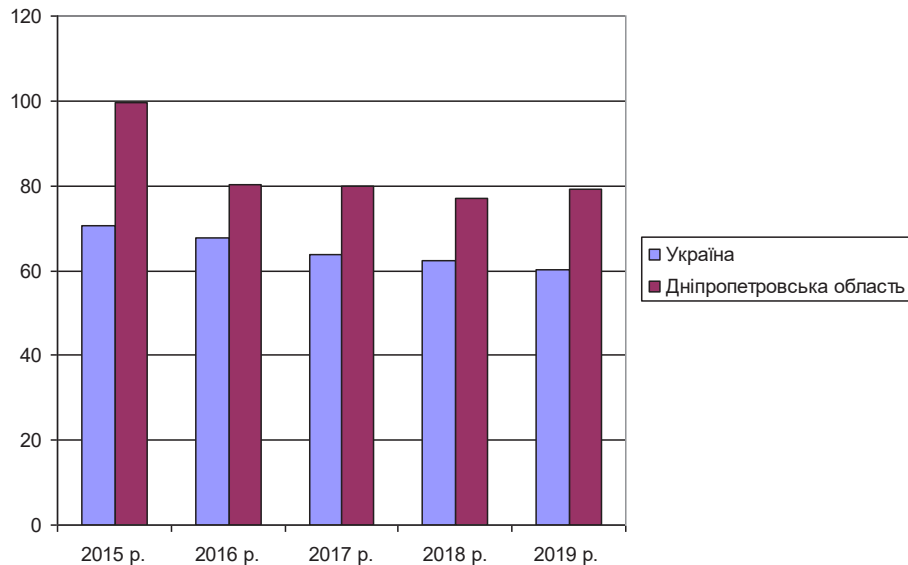


Рис. 1. Порівняльна характеристика захворюваності на туберкульоз в Україні та Дніпропетровській області за 2015–2019 рр. (на 100 тис. населення).

більша частка – 56,9 % до загальної кількості хворих належить особам працездатного віку, які не працюють, на другому місці – пенсіонери (12,6 %), на третьому місці – робітники (11,8 %) (табл. 1). Частка медичних працівників при цьому становила 1,4 %.

Аналізуючи соціальну структуру осіб, які вперше захворіли на туберкульоз у Дніпропетровській області в 2019 р., встановлено, що серед захворілих (2048 осіб) найбільша частка – 50,2 % до загальної кількості хворих також належить особам працездатного віку, які не працюють, на другому місці – робітники (14,8 %), третє місце розділили пенсіонери та особи без постійного місця проживання – 10,1 % (табл. 2). Частка медичних працівників при цьому становила 1,1 %.

Рушійним фактором розвитку епідемії туберкульозу в Дніпропетровській області залишається

ко-інфекція – туберкульоз/ВІЛ-інфекція. Так, у 2015 р. захворюваність на туберкульоз/ВІЛ (на 100 тис. населення) у Дніпропетровській області перевищила дані в Україні у 1,7 раза, в 2016 р. – у 1,5 раза, в 2017 р. – у 1,3 раза, в 2018 р. – у 1,4 раза, в 2019 р. – у 1,8 раза (рис. 2).

Варто вказати, що у 2019 р. за показником захворюваності на туберкульоз/ВІЛ (24 на 100 тис. населення) Дніпропетровська область посіла друге місце в Україні, її випередила лише Одеська область із показником (64,3 на 100 тис. населення).

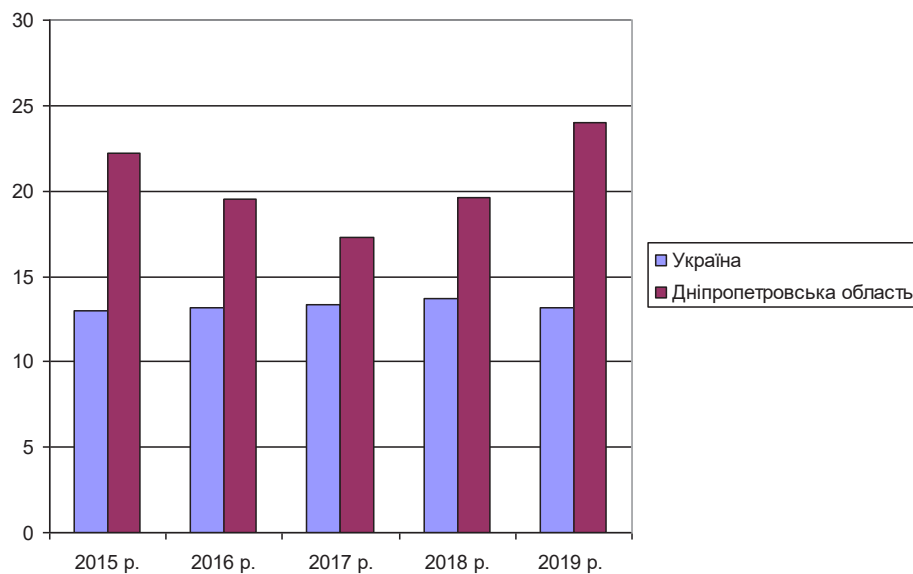
Наступний показник, який ми проаналізували, – це смертність від туберкульозу на 100 тис. населення (рис. 3). Встановлено, що у 2015 р. даний показник у Дніпропетровській області перевищив дані в Україні на 60,2 %, у 2016 р. – на 67,4 %, в 2017 р. – на 58,5 %, у 2018 р. – на 67,1 %, в 2019 р. – на 40,9 %.

Таблиця 1. Соціальна структура осіб, які вперше захворіли на туберкульоз в Україні у 2019 р.

Соціальна когорта	Абсолютне число	% до загальної кількості хворих
Робітники	2445	11,8
Службовці	459	2,2
Медичні працівники	290	1,4
Працівники аграрного сектора	108	0,52
Приватні підприємці	118	0,57
Студенти	272	1,32
Учні	408	2,0
Особа працездатного віку, які не працюють	11 743	56,9
Пенсіонери	2602	12,6
Особа, які повернулися з місць позбавлення волі	98	0,47
Особа без постійного місця проживання	635	3,08
Інші особи	1465	7,06

Таблиця 2. Соціальна структура осіб, які вперше захворіли на туберкульоз у Дніпропетровській області в 2019 р.

Соціальна когорта	Абсолютне число	% до загальної кількості хворих
Робітники	303	14,8
Службовці	53	2,6
Медичні працівники	22	1,1
Працівники аграрного сектора	16	0,78
Приватні підприємці	11	0,54
Студенти	22	1,07
Учні	39	1,9
Особи працездатного віку, які не працюють	1132	50,2
Пенсіонери	195	10,1
Особи, які повернулися з місць позбавлення волі	2	0,15
Особи без постійного місця проживання	195	10,1
Інші особи	58	8,3

**Рис. 2.** Порівняльна характеристика захворюваності на туберкульоз/ВІЛ в Україні та Дніпропетровській області за 2015–2019 рр. (на 100 тис. населення).

Варто вказати, що у 2018 р. за показниками «смертність від туберкульозу» – 13,7 % та «смертність від ко-інфекції ТБ/ВІЛ» – 10,5 % Дніпропетровська область посіла перше місце в Україні.

Туберкульоз із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) як і раніше є серйозною проблемою системи охорони здоров'я. За оцінками ВОЗ, із 558 000 нових випадків туберкульозу зі стійкістю до рифампіцину 82 % випадків мали множинну лікарську стійкість [9].

Ми встановили, що в Україні з кожним роком кількість зареєстрованих випадків туберкульозу із вперше встановленим діагнозом МЛС-ТБ або туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ) має тенденцію до зниження (рис. 4). При цьому в 2018 р. найбільшу кількість хворих, у яких діагноз МЛС-ТБ та/або РРТБ підтверджено, вперше у жит-

ті було зареєстровано у Дніпропетровській області – 780. У 2019 р. тенденції до зменшення даного показника у Дніпропетровській області не виявилось, він становив 787 випадків.

Згідно з результатами досліджень, які проводили у різних країнах світу, до групи підвищеного ризику інфікування та захворювання на туберкульоз належать медичні працівники усіх закладів охорони здоров'я, особливо це стосується співробітників спеціалізованих протитуберкульозних закладів.

Ми проаналізували захворюваність на туберкульоз, що включає нові випадки та рецидиви у працівників закладів охорони здоров'я України (включно з протитуберкульозними диспансерами) у Дніпропетровській області за п'ятирічний період (2015–2019 рр.) та порівняли отримані дані з даними по Україні (рис. 5).

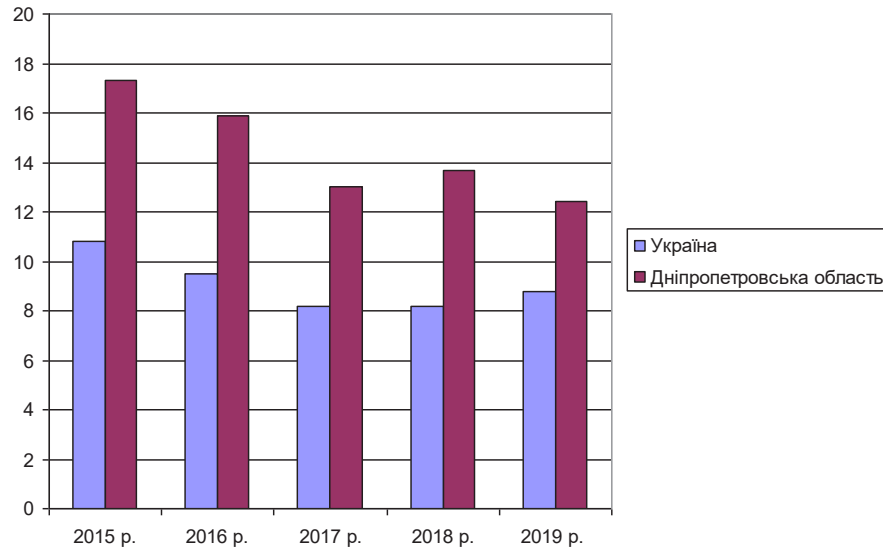


Рис. 3. Порівняльна характеристика смертності від туберкульозу в Україні та Дніпропетровській області за 2015–2019 рр. (на 100 тис. населення).

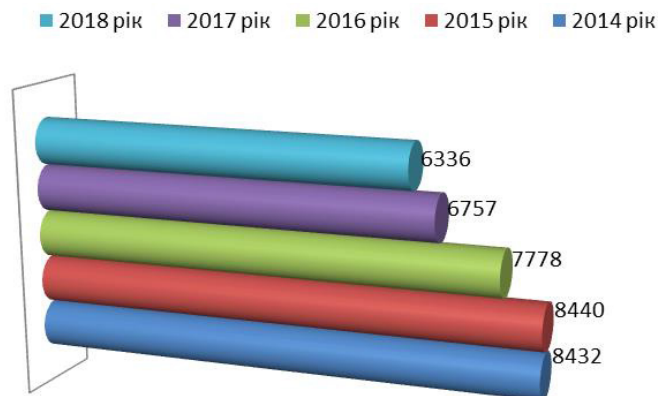


Рис. 4. Кількість зареєстрованих хворих на туберкульоз в Україні, у яких діагноз МЛС-ТБ та/або РРТБ підтверджено вперше у житті (абсолютні числа).

Встановлено, що ситуація із захворюваністю на туберкульоз у працівників закладів охорони здоров'я України (включно з протитуберкульозними диспансерами) у Дніпропетровській області перевищує аналогічні дані в Україні. Так, у 2015 р. захворюваність на туберкульоз, що включає нові випадки та рецидиви у працівників закладів охорони здоров'я України у Дніпропетровській області, перевищила дані в Україні на 86,0 %, у 2016 р. – на 12,3 %, в 2017 р. – на 15,6 %, у 2018 р. – на 48,3 %, в 2019 р. – на 9,4 %.

Наступним етапом нашого дослідження було проаналізувати захворюваність на туберкульоз, що включає нові випадки та рецидиви у працівників спеціалізованих протитуберкульозних закладів у Дніпропетровській області за п'ятирічний період (2015–2019 рр.) та порівняли отримані дані з даними по Україні (рис. 6).

Встановлено, що ситуація із захворюваністю на туберкульоз у працівників протитуберкульозних за-

кладів у Дніпропетровській області також перевищує аналогічні дані в Україні. Так, у 2015 р. захворюваність на туберкульоз, що включає нові випадки та рецидиви у працівників протитуберкульозних закладів у Дніпропетровській області, перевищила дані в Україні у 2,0 рази, у 2016 р. – на 24,9 %, в 2017 р. – у 2,2 рази, у 2019 р. – на 33,3 %. У 2018 р. даний показник у Дніпропетровській області практично не відрізнявся від даних по Україні

Результати аналізу захворюваності на туберкульоз працівників протитуберкульозних закладів у Дніпропетровській області за 10 років (2008–2017 рр.) показали, що найбільший середній показник захворюваності на 100 тис. населення спостерігався серед середнього медичного персоналу – 506,8, друге місце посіли немедичні працівники – 409,4, які безпосередньо не контактували з хворими на туберкульоз, але дихали повітрям, в якому містилися мікобактерії туберкульозу; третє місце

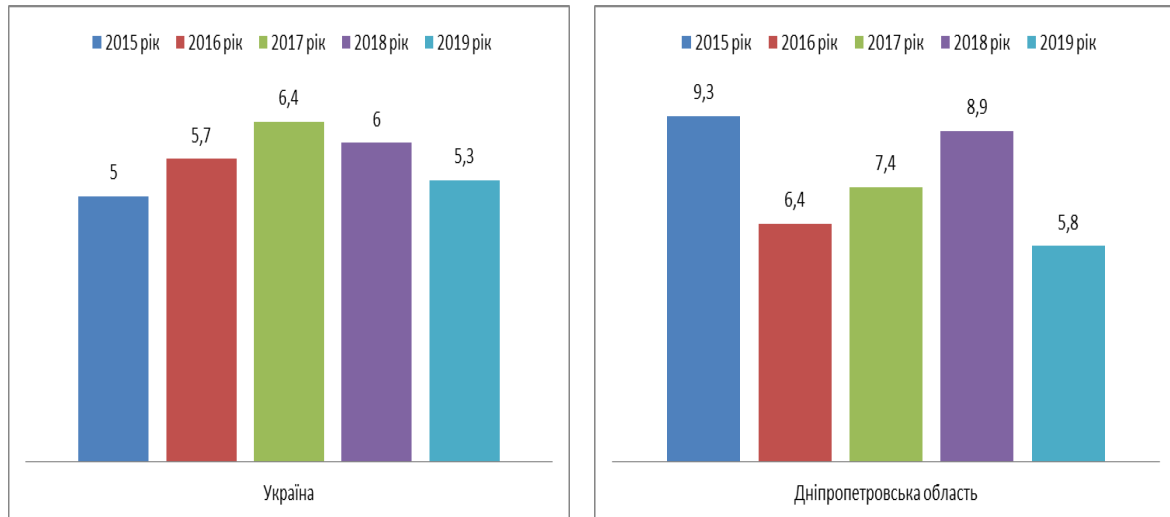


Рис. 5. Захворюваність на туберкульоз (нові випадки+рецидиви) працівників закладів охорони здоров'я (включно з протитуберкульозними диспансерами) в Україні та Дніпропетровській області за 2015–2019 рр. (на 10 тис. працівників).

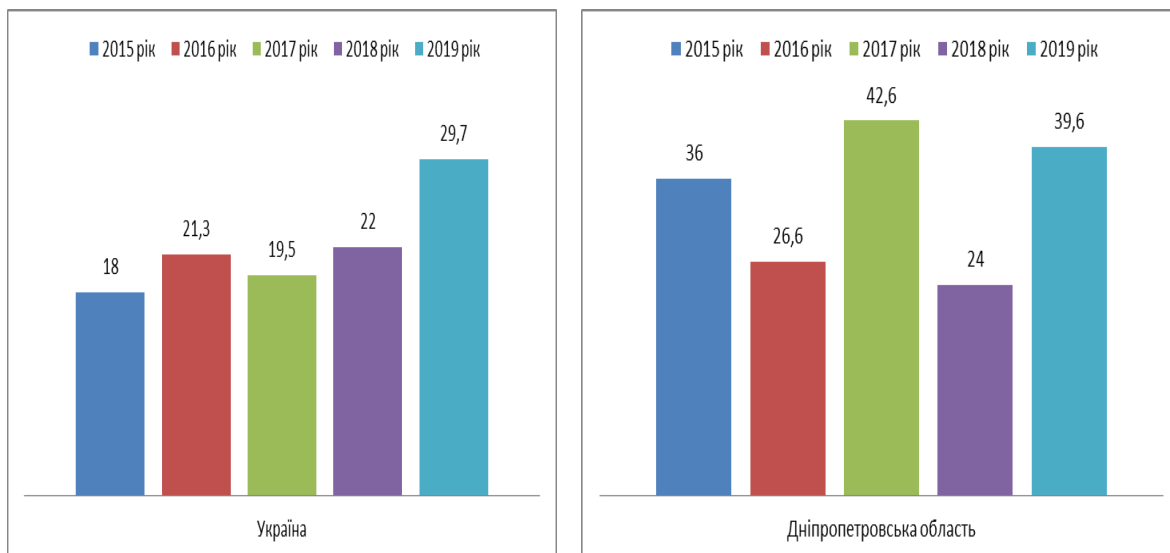


Рис. 6. Захворюваність на туберкульоз (нові випадки+рецидиви) працівників протитуберкульозних закладів в Україні та Дніпропетровській області за 2015–2019 рр. (на 10 тис. працівників).

– лікарі (384,6). Показник захворюваності молодшого медичного персоналу був серед працівників цих закладів найнижчим – 357,1 (табл. 3).

Наші результати співзвучні із даними інших дослідників. Так, І. Д. Дужий та Г. П. Олещенко проаналізували захворюваність на туберкульоз медичних працівників загальнолікувальної мережі та протитуберкульозних закладів Сумської області протягом 2010–2019 рр. [10]. Вони встановили, що за 10 років на туберкульоз захворіли 87 медичних працівників. Поміж усіх захворілих на туберкульоз в області лише 0,2 % (15 осіб) були працівниками протитуберкульозних закладів, а 1,2 % (72 особи) — працівниками загальнолікувальної мережі. З 87 медичних працівників, які захворіли, – 34 особи (47,2 %) – це середній медичний персонал. О. П. Литвинюк та співавт. зазначають, що захворюваність на туберкульоз медичних

працівників Вінницької області за 2007–2012 рр. зросла від 50,5 до 51,5 % на 100 тис. медичних працівників. Основна частка випадків (від 52,6 до 60,0 %) також припадає на середній медичний персонал [5].

Однією з причин високої захворюваності середнього медичного персоналу на туберкульоз може бути вплив соціального фактора – приналежність до недостатньо забезпечених верств населення, коли низька заробітна платня примушує працювати на 1,25–1,5 ставки, що відповідно збільшує експозицію [6]. Окрім безпосереднього тривалого контакту з бактеріовиділювачами, основними причинами високої захворюваності середнього медичного персоналу на туберкульоз, ймовірно, є робота в умовах, що не завжди відповідають санітарно-гігієнічним вимогам, недотримання правил техніки безпеки під час контакту з хворими та патологічним

Таблиця 3. Захворюваність на туберкульоз працівників протитуберкульозних закладів у Дніпропетровській області за 10 років (2008–2017 рр.)

Рік	Усього	Захворюваність працівників протитуберкульозних закладів на 100 тис. населення			
		лікарі	середній медичний персонал	молодший медичний персонал	немедичні працівники
2008	687,8	478,5	625,0	464,0	1 197,6
2009	334,0	471,7	389,1	233,1	292,4
2010	334,0	0	574,7	233,1	292,4
2011	484,3	975,6	651,5	444,4	0
2012	268,5	0	190,8	483,1	292,4
2013	539,1	471,7	424,6	719,9	527,7
2014	346,5	485,4	603,6	243,9	0
2015	481,1	0	978,5	243,0	306,7
2016	344,4	0	197,6	492,6	606,1
2017	421,3	947,8	402,4	0	626,9
Середній за 10 років	423,9	384,6	506,8	357,1	409,4

матеріалом, нестача засобів індивідуального захисту, молодий вік працівників [5].

ВИСНОВКИ

1. Незважаючи на зниження показників захворюваності та смертності від туберкульозу за проаналізований п'ятирічний період часу (2015–2019 рр.) в Україні, епідеміологічна ситуація у Дніпропетровській області залишається напруженою, особливо за показником захворюваності на ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ) та випадками туберкульозу з множинною лікарською стійкістю.

2. Захворюваність на туберкульоз у працівників закладів охорони здоров'я як протитуберкульозних, так і загальнолікувальної мережі у Дніпропетровській області перевищує аналогічні дані в Україні.

3. Найвища захворюваність на туберкульоз серед медичних працівників у Дніпропетровській області спостерігається у середнього медичного персоналу. Це вимагає суворого дотримання принципів інфекційного контролю та оптимізації підходів до виявлення, лікування та профілактики туберкульозу в медичних працівників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Особливості розповсюдження туберкульозу та оцінка протитуберкульозних заходів в Україні / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, С. О. Черенко [та ін.] // Журнал НАМН України. – 2014. – № 1(20). – С. 92–98.
2. An overview on epidemiology of tuberculosis / M. K. Khan, M. M. Islam, J. Ferdous, M. M. Alam // Mymensingh Med. J. – 2019. – No. 28 (1). – P. 259–266.
3. Glaziou P. Global epidemiology of tuberculosis / P. Glaziou, K. Floyd, M. C. Raviglione // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – No. 39 (3). – P. 271–285.
4. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, М. І. Гуменюк, М. І. Линник // Infusion and chemotherapy. – 2019. – № 4. – P. 5–9.
5. Туберкульоз у медичних працівників : огляд літератури і результати власних досліджень / О. П. Литвинюк, М. А. Тхоровський, Н. М. Гончар, І. О. Палій // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1(16). С. 83–89.
6. Проблематика встановлення факту професійного

захворювання на туберкульоз медичних працівників / Г. М. Дараган, Т. Ю. Крушинська, Н. В. Гранкіна [та ін.] // Медичні перспективи. – 2018. – № 23. – С. 80–88.

7. Скрягина Е. М. Профілактика захворюваності туберкульозом медичних працівників / Е. М. Скрягина, Г. Л. Гуревич, О. М. Калечиц // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – № 3. – С. 28–39.

8. Туберкульоз в Україні : аналітично-статистичний довідник за 2018 рік. Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України». – К., 2019. – 45 с.

9. Туберкульоз в Україні : аналітично-статистичний довідник за 2019 рік. Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України». – К., 2020. – 197 с.

10. Дужий І. Д. Захворюваність на туберкульоз медичних працівників Сумської області за останнє десятиріччя / І. Д. Дужий, Г. П. Олещенко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2020. – № 4(43) – С. 64–69.

REFERENCES

1. Feshchenko YI, Melnyk VM, Cherenko SO, Matusevich VG, Novozhilova IO. [Peculiarities of tuberculosis spread and assessment of anti-tuberculosis measures in Ukraine]. Zhurn NAMN Ukr. 2014;1(20): 92-8. Ukrainian.
2. Khan MK, Islam MM, Ferdous J, Alam MM. An overview on epidemiology of tuberculosis. Mymensingh Med J. 2019;28(1): 259-66.
3. Glaziou P, Floyd K, Raviglione MC. Global epidemiology of tuberculosis. Semin Respir Crit Care Med. 2018;39(3): 271-85.
4. Feshchenko YI, Melnyk VM, Humeniuk MI, Linyk MI. [Epidemiological situation of tuberculosis in Ukraine. Infusion and chemotherapy]. 2019;4: 5-9. Ukrainian.
5. Litvinyuk OP, Thorovsky MA, Gonchar NM, Paliy IO. [Tuberculosis in medical workers (review of the literature and the results of their own research)]. Tuberkul, lehen khvor, VIL-infek. 2014;1(16): 83-9. Ukrainian.
6. Daragan GM, Krushinskaya TYu, Grankina NV, Vorontsova OV, Stepansky DO. [Problems of establishing the fact of occupational tuberculosis of medical workers]. Med perspekt. 2018;23(3-1): 80-8. Ukrainian.
7. Skryagina EM, Gurevich GL, Kalechits OM. [Prevention of tuberculosis incidence of medical workers]. Klin infektol i paraz. 2015;3:28-39. Ukrainian.
8. Tuberculosis in Ukraine (Analytical and statistical reference book for 2018). [Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 2018 рік] State Institution "Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine" Kyiv, 2019. Ukrainian.
9. Tuberculosis in Ukraine (Analytical and statistical reference book for 2019). [Туберкульоз в Україні : аналітично-статистичний довідник за 2019 рік] State Institution "Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine" Kyiv, 2020. Ukrainian.
10. Duzhiy ID, Oleshchenko GP. [Incidence of tuberculosis of medical workers of Sumy region for the last decade]. Tuberkul, lehen khvor, VIL-infek. 2020;4(43): 64-9. Ukrainian.

Отримано 05.04.21

УДК 614.253.52:616-082

DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12118

Я. В. Коморна¹, І. Я. Криницька², Н. В. Гецько², Н. В. Дужич³, М. І. Марущак²

Комунальне некомерційне підприємство Броварської міської ради «Броварський міський центр первинної медико-санітарної допомоги»¹

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²
КЗВО «Волинський медичний інститут»³

ВИВЧЕННЯ ДУМКИ ПАЦІЄНТІВ ПРО УПРОВАДЖЕННЯ НОВИХ СЕСТРИНСЬКИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЦЕНТРАХ ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ

Вивчення думки пацієнтів про упровадження нових сестринських технологій у центрах первинної медико-санітарної допомоги

Я. В. Коморна¹, І. Я. Криницька², Н. В. Гецько², Н. В. Дужич³, М. І. Марущак²

Комунальне некомерційне підприємство Броварської міської ради «Броварський міський центр первинної медико-санітарної допомоги»¹

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²

КЗВО «Волинський медичний інститут»³

Резюме. Розширення меж сестринської практики у центрах первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) може сприяти підвищенню доступності та поліпшенню якості медичної допомоги населенню, регулюванню навантаження лікаря, зростанню професійного статусу медичних сестер, підвищенню відповідальності за пацієнта.

Мета дослідження – проаналізувати думку пацієнтів про упровадження нових сестринських технологій у центрі первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД).

Матеріали і методи. Проведено анкетування 100 пацієнтів, які отримували первинну медико-санітарну допомогу в Комунальному некомерційному підприємстві Броварської міської ради «Броварський міський центр ПМСД». Основними параметрами дослідження були задоволення респондентів роботою реєстратури, джерела отримання інформації про профілактичні огляди, перелік маніпуляцій, які проводять медичні сестри загальної практики, можливість довірити медичній сестрі свої проблеми, пов'язані зі здоров'ям, стосунками в сім'ї, з дітьми, близькими родичами, вплив особистих та професійних якостей медичної сестри на ефективність лікування та можливість упровадження самостійного прийому медичних сестер у центрах ПМСД.

Результати. Встановлено, що лише 30,0 % респондентів отримують інформацію про профілактичні огляди від медичної сестри. На питання: «Чи були у Вас випадки, коли медсестра могла вирішити Вашу проблему без жодних консультацій з лікарем?» позитивно відповіли 60,0 % респондентів. Щодо тих чи інших маніпуляцій, які проводять медичні сестри загальної практики, були

Study of patients' opinions about the introduction of new nursing technologies in primary medical and sanitary care centers

Ya. V. Komorna¹, I. Ya. Krynytska², N. V. Hetsko², N. V. Duzhych³, M. I. Marushchak²

Communal non-profit enterprise of Brovary Town Council "Brovary Town Center of Primary Health Care"¹

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University²
Volyn Medical Institute³

e-mail: komornayana@gmail.com

Summary. Expanding the boundaries of nursing practice in primary health care centers (PHCC) can help increase the availability and improve the quality of medical care, regulate the workload of doctors, increase the professional status of nurses, increase patient responsibility.

The aim of the study – to conduct a survey of patients' opinions on the introduction of new nursing technologies in PHCC.

Materials and Methods. A survey of 100 patients who received primary health care in Municipal Non-profit Enterprise of Brovary Town Council "Brovary Town Center of Primary Health Care" was conducted. The main parameters of the study were respondents' satisfaction with the work of the registry, sources of information on preventive examinations, a list of manipulations performed by nurses of general practice, the ability to entrust the nurse with their health problems, family relationships, children, close relatives, the influence of personal and professional qualities of the nurse on the effectiveness of treatment and the possibility of introducing independent reception of nurses in PHCC.

Results. It was found that only 30.0 % of respondents receive information about preventive examinations from a nurse. To the question: "Have you had cases when a nurse could solve your problem without any consultation with a doctor?" 60.0 % of respondents answered positively. Regarding certain manipulations performed by general practitioners, the following answers were received: measurement of blood pressure, heart rate – 70.0 %, mea-

отримані такі відповіді: вимірювання артеріального тиску, пульсу – 70,0 %, вимірювання зросту, маси тіла – 48,0 %, реєстрація електрокардіограми – 24,0 %, проведення щеплення – 25,0 %, виписки рецептів, направлень – 45,0 %, обслуговування вдома – 28,0 %, обслуговування по телефону – 26,0 %, ін'єкції – 50,0 %, вимірювання рівня цукру в крові – 14,0 %, допомога психологічного характеру – 25,0 %. Серед факторів, що впливають на ефективність лікування, рівень професійної підготовки медичної сестри обрали 45,0 % респондентів, людські якості медичної сестри – 36,0 %, практичний досвід медичної сестри – 35,0 %, партнерська взаємодія пацієнта та медичної сестри – 25,0 %, умови догляду – 25,0 %. Хоча на запитання: «Чи можете Ви довірити медсестрі свої проблеми, пов'язані зі здоров'ям, стосунками в сім'ї, з дітьми, близькими родичами і т. д.?» позитивно відповіли лише 45,0 % учасників дослідження, 58 % респондентів згодні на упровадження самостійного прийому медичних сестер у центрах ПМСД.

Висновки. На думку пацієнтів, медична сестра загальної практики — це рівноправний учасник поряд із сімейним лікарем усіх видів лікувально-профілактичної роботи в центрі первинної медико-санітарної допомоги.

Ключові слова: пацієнти; медична сестра загальної практики; інновації.

ВСТУП

Медична сестра є важливим важелем, який формує здоров'я населення, впливає на перебіг захворювань, відновлює стан здоров'я людини, пропагує здоровий спосіб життя, долучається до розробки заходів, спрямованих на фактори, що можуть негативно позначитись на здоров'ї, забезпечивши тим самим попередження і зниження захворюваності, поліпшення спадковості, гармонійний розвиток населення України. Особливо це стосується роботи середнього медичного персоналу центрів первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) [1–5].

Розширення меж сестринської практики може сприяти підвищенню доступності та поліпшенню якості медичної допомоги населенню, регулюванню навантаження лікаря, зростанню професійного статусу медичних сестер, підвищенню відповідальності за пацієнта. Досягнення в цій сфері можливі лише за допомогою подальшого інтенсивного розвитку інновацій у сестринському процесі [6, 7].

Метою дослідження було проаналізувати думку пацієнтів про упровадження нових сестринських технологій у центрі первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для з'ясування думки населення про упровадження нових сестринських технологій ми провели анкетування 100 пацієнтів, які отримували первинну медико-санітарну допомогу в Комунальному некомерційному підприємстві Броварської міської ради «Броварський

surement of height, body weight – 48.0 %, registration of electrocardiogram – 24.0 %, vaccination – 25.0 %, prescription, referrals – 45.0 %, home care – 28.0 %, telephone service – 26.0 %, injections – 50.0 %, blood sugar measurement – 14.0 %, psychological assistance – 25.0 %. Among the factors influencing the effectiveness of treatment, the level of professional training of a nurse was chosen by 45.0 % of respondents, human qualities of a nurse – 36.0 %, practical experience of a nurse – 35.0 %, partnership between a patient and a nurse – 25.0 %, care conditions – 25.0 %. Although the question "Can you trust the nurse with your health problems, family relationships, children, close relatives, etc.?" only 45.0 % of the survey participants answered positively, 58 % of respondents agree to the introduction of self-administration of nurses in PHCC.

Conclusions. According to patients' opinions, a nurse is an equal participant, along with a family doctor, in all types of treatment and prevention work in the primary health care center.

Key words: patients; general practice nurse; innovations.

міський центр первинної медико-санітарної допомоги», створеному рішенням Броварської міської ради Київської області від 07.07.2013 р. № 972-36-06, який розпочав свою роботу з 01.01.2014 р. Основною метою діяльності Центру є забезпечення організації кваліфікованої первинної лікувально-профілактичної допомоги населенню міста Бровари, проведення комплексу профілактичних заходів із попередження і зниження захворюваності, інвалідності й смертності, раннього виявлення захворювань, надання прикріпленому за сімейно-територіальним принципом населенню кваліфікованої первинної лікувально-профілактичної допомоги, здійснення його диспансеризації та моніторингу за станом здоров'я, забезпечення дотримання прав і обов'язків пацієнтів.

Основними параметрами дослідження були задоволення респондентів роботою реєстратури, джерела отримання інформації про профілактичні огляди, перелік маніпуляцій, які проводять медичні сестри загальної практики, можливість довірити медичній сестрі свої проблеми, пов'язані зі здоров'ям, стосунками в сім'ї, з дітьми, близькими родичами, вплив особистих та професійних якостей медичної сестри на ефективність лікування та можливість упровадження самостійного прийому медичних сестер у центрах ПМСД.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за загальновідомими методами.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

За віком усіх респондентів поділили на 4 категорії: 18–30 – 15,0 %; 31–45 – 21,0 %; 46–60 – 29,0 %;

61 і старше – 35,0 %. За статтю серед опитаних чоловіків виявилося 43,0 %, жінок – 57,0 %. За сімейним станом респондентів поділили на наступні категорії: одружений/заміжня – 60,0 %, розлучений/розлучена – 15,0 %, неодружений/незаміжня – 25,0 %. За соціальним статусом учасників дослідження поділили на наступні категорії: особи, які працюють, склали 50,0 %, пенсіонери за віком – 31,0 %, інваліди – 9,0 %, студенти – 11,0 %, тимчасово не працюють – 8,0 %.

За рівнем матеріального доходу респондентів поділили на наступні категорії: «не вистачає навіть на харчування» – 12,0 %, «грошей досить, щоб купити їжу, але не новий одяг» – 20,0 %, «грошей досить для купівлі їжі та одягу» – 45,0 %, «грошей досить для купівлі більш дорогих товарів» – 15,0 %, не знали, що відповісти – 8,0 %.

Реєстратура є основним структурним підрозділом з організації прийому пацієнтів у центрі ПМСД. Реєстратура регулює потік відвідувачів, інформує про час роботи лікарів і допоміжних діагностичних кабінетів. Від організації роботи реєстратури залежить значною мірою ритмічність роботи усіх підрозділів центру ПМСД, забезпечення найбільш оптимального розподілу потоків пацієнтів, зменшення витрат часу пацієнтів на відвідування поліклініки. Тому один із пунктів опитувальника стосувався задоволення респондентів роботою реєстратури. Частка респондентів, які задоволені роботою реєстратури, становила – 70,0 %; частка незадоволених – 30,0 %. Важливим елементом роботи реєстратури є запис пацієнтів на прийом до лікаря. Ми запитали в учасників дослідження, яким чином вони записувалися на прийом до лікаря. Були отримані такі відповіді: по телефону – 25,0 %; при особистому зверненні в реєстратуру – 50,0 %; через лікуючого лікаря – 15,0 %; через Інтернет – 3,0 %; через медичну сестру – 7,0 %.

Одним із важливих аспектів інноваційних медико-соціальних технологій у сестринській справі на рівні первинної ланки охорони здоров'я є навчання населення основним питанням здорового способу життя. Середній медичний персонал повинен старатися встановити довірчі відносини з пацієнтом і домагатися, щоб пацієнти були активними учасниками планування і збереження свого здорового життя.

Один із пунктів нашого опитувальника стосувався джерела отримання інформації про профілактичні огляди, при цьому респонденти мали можливість вибрати декілька варіантів відповіді. Ми отримали такі варіанти відповідей: від сімейного лікаря – 45,0 %; від лікаря іншої спеціальності – 5,0 %; від знайомого лікаря – 10,0 %; від медичної сестри – 30,0 %; від друзів – 10,0 %; від сусідів – 5,0 %; від родичів – 9,0 %; із ЗМІ – 7,0 %; з Інтернету – 8,0%; з плакатів, листівок, брошур – 4,0%; інше – 1,5% (рис. 1).

В умовах реформування системи охорони здоров'я медичний персонал, а конкретніше медичні сестри, є одним із ключових показників надання лікувально-профілактичної допомоги та хорошої діяльності поліклінічного закладу [8]. Середній медичний персонал, який володіє новими сестринськими технологіями, може приймати самостійні рішення, звільняючи лікаря від зайвих консультацій, викликів додому до пацієнтів із хронічними захворюваннями, тобто вивільняє час лікаря на прийом пацієнтів, яким дійсно потрібна саме його консультація. На питання: «Чи були у Вас випадки, коли медсестра могла вирішити Вашу проблему без жодних консультацій з лікарем?» позитивно відповіли 60,0 % респондентів, негативно – 37,0 %, інше відзначили – 3,0 % опитаних.

Медична сестра ПМСД має виконувати усі етапи сестринського процесу, своєчасно і якісно виконувати профілактичні та лікувально-діагностичні процедури, вводити лікарські препарати, виписувати ре-

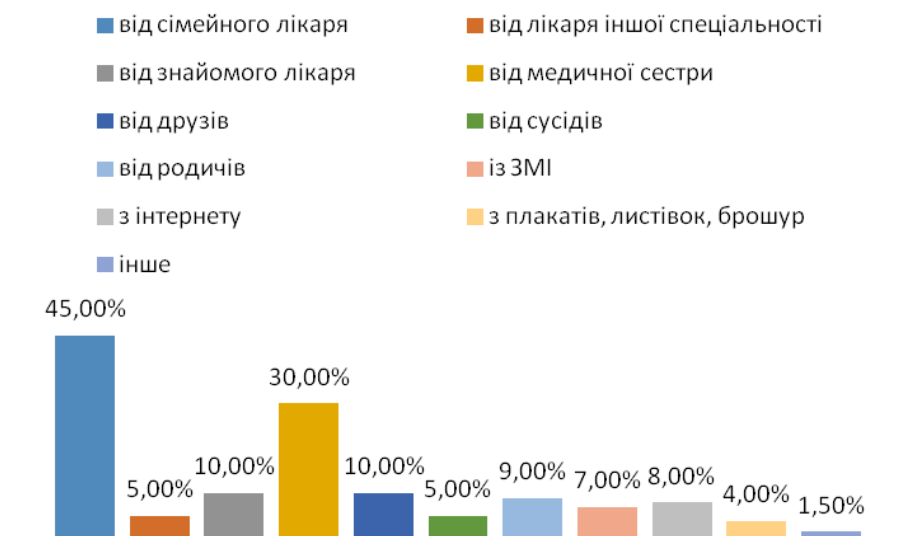


Рис. 1. Джерела отримання інформації про профілактичні огляди.

цепти на лікарські засоби за призначенням лікаря, здійснювати патронаж вдома, проводити вимірювання артеріального тиску, проводити антропометричні вимірювання, підрахунок пульсу, числа дихальних рухів, надавати долікарську допомогу пацієнту.

Наступне питання нашої анкети стосувалося тих чи інших маніпуляцій, які проводить середні медичні працівники. При цьому респонденти обирали кілька варіантів відповіді. Були отримані такі відповіді. Вимірювання артеріального тиску, пульсу – 70,0 %, вимірювання зросту, маси тіла – 48,0 %, реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) – 24,0 %, проведення щеплення – 25,0 %, виписка рецептів, направлень – 45,0 %, обслуговування вдома – 28,0 %, обслуговування по телефону – 26,0 %, ін'єкції – 50,0 %, вимірювання рівня цукру, рівня холестеролу в крові – 14,0 %, допомога психологічного характеру (бесіда, роз'яснення) – 25,0 % (рис. 2).

На питання: «Чи можете Ви довірити медсестрі свої проблеми, пов'язані зі здоров'ям, стосунками в сім'ї, з дітьми, близькими родичами і т. д.?» були отримані такі відповіді: так – 45,0 %, ні – 50,0 %, не знаю, що відповісти, – 5,0 %.

Наступне питання нашого опитувальника стосувалося впливу тих чи інших факторів на ефективність лікування. У категорії «абсолютно згодний» серед факторів, що впливають на ефективність лікування, рівень професійної підготовки медичної сестри обрала 45,0 % респондентів, людські якості медичної сестри – 36,0 %, практичний досвід медичної сестри – 35,0 %, партнерська взаємодія пацієнта та медичної сестри – 25,0 %, умови догляду – 25,0 % (рис. 3).

Ми запитали учасників дослідження, чи згодні вони на упровадження самостійного прийому медичних сестер у центрах ПМСД. Були отримані такі відповіді: так – 58,0 %, ні – 42,0 % (рис. 4).

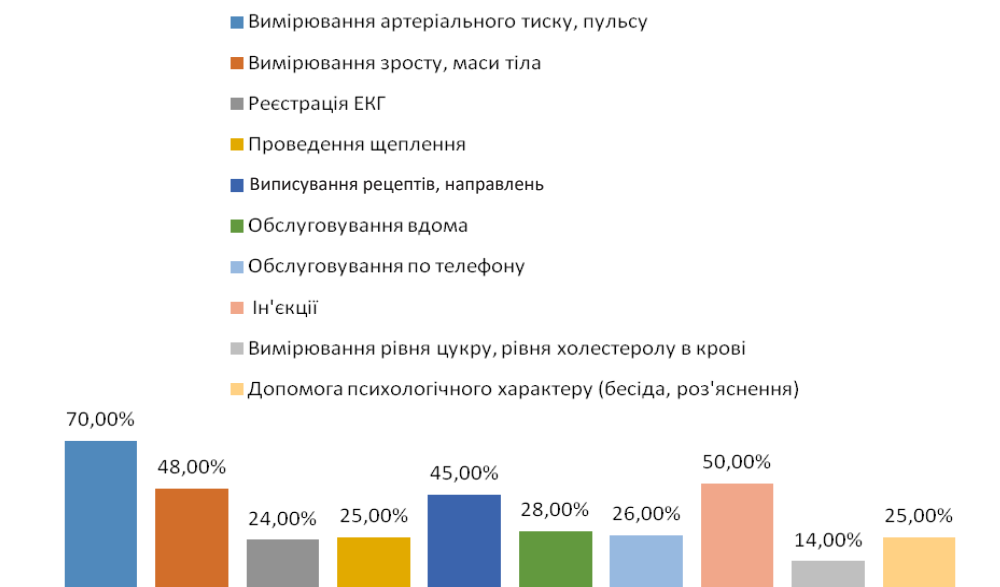


Рис. 2. Маніпуляції, які виконує медична сестра загальної практики.

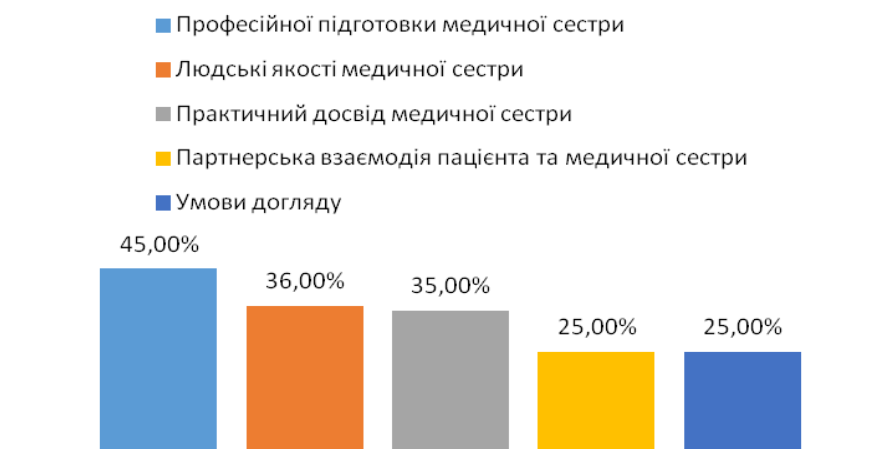


Рис. 3. Фактори, які на думку респондентів, впливають на ефективність лікування.

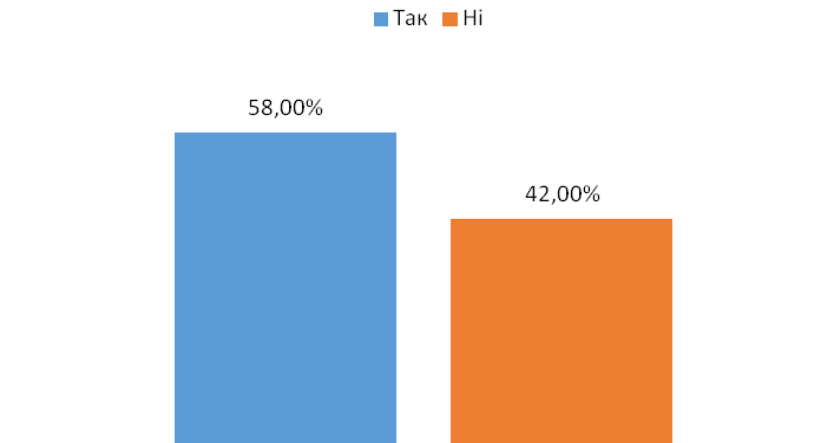


Рис. 4. Думка пацієнтів щодо упровадження самостійного прийому медичних сестер у центрах первинної медико-санітарної допомоги.

Система сучасної медицини зумовлює перегляд надання спектра комплексу діагностичних, лікувальних, реабілітаційних послуг, створення умов для упровадження нових інноваційних технологій, які стають необхідним компонентом і найбільш вірогідним методом дій надання медичної допомоги. Трансформація традиційних моделей надання медичних послуг служби первинної медико-санітарної допомоги вимагає здійснення цілого ряду комплексу заходів, що включають заходи з профілактики та зміцнення здоров'я [4, 9]. Середній медичний персонал, який володіє новими сестринськими технологіями, може приймати самостійні рішення, звільняючи лікаря від зайвих консультацій, викликів додому до пацієнтів із хронічними захворюваннями, тобто вивільняє час лікаря на прийом пацієнтів, яким дійсно потрібна саме його консультація [10].

На думку учасників дослідження, самостійно вирішити проблему пацієнта без жодних консультацій із лікарем у більшості випадків могли середні медичні працівники. При цьому більша половина респондентів згідна на упровадження самостійного прийому медичних сестер у центрах ПМСД. Варто вказати, що упровадження самостійного прийому пацієнтів медичною сестрою загальної практики

потребує безперервної професійної освіти середнього медичного персоналу; створення алгоритмів діяльності медичної сестри в лікувально-діагностичному процесі; відпрацювання системи взаємодії медичних сестер із лікарем загальної практики і лікарями-фахівцями поліклініки; створення власних і адаптацію вже наявних технологічних стандартів; розвиток інституту наставництва та адаптації на робочому місці серед медичних сестер; створення інформаційної підтримки сестринського процесу; розробки системи диференційованої оплати праці, з метою мотивації, орієнтований на результат роботи команди «лікар-медична сестра».

ВИСНОВКИ

На думку пацієнтів, медична сестра загальної практики — це рівноправний учасник поряд із лікарем загальної практики усіх видів лікувально-профілактичної роботи в центрі первинної медико-санітарної допомоги. Перевагами самостійного виду прийому медичними сестрами загальної практики є перерозподіл функцій між лікарями та медичними сестрами, посилення позицій медсестринського персоналу на усіх рівнях медичного обслуговування, підвищення соціального статусу і професійної ролі медичної сестри.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кабанцова А. В. Сучасний стан медсестринського процесу : огляд літератури / А. В. Кабанцова // Медсестринство. – 2012. – № 3. – С. 35–38.
2. Юристовська Н. Напрямки державного забезпечення рівноправності у доступі до медичних послуг сільського населення у процесі реформування системи охорони здоров'я / Н. Юристовська // Ефективність державного управління. – 2017. – Вип. 4 (53). – С. 121–129.
3. Абзалова Р. А. Потенциальные возможности специалистов сестринского дела в оказании первичной медико-санитарной помощи / Р. А. Абзалова, А. А. Исакова //

Психиатрия, психотерапия наркология. Специальный выпуск. – 2014. – № 2–3(39). – С. 7–8.

4. Nursing practice in primary care and patients' experience of care / R. Borgès Da Silva, I. Brault, R. Pineault [et al.] // Journal of Primary Care and Community Health. – 2018. – Vol. 9. – P. 1–7.

5. Substitution of physicians by nurses in primary care: a systematic review and meta-analysis / N. A. Martínez-González, S. Djalali, R. Tandjung [et al.] // BMC Health Serv. Res. – 2014. – Vol. 14. – P. 214.

6. Changing nursing practice within primary health care

innovations: the case of advanced access model / S. Abou Malham, M. Breton, N. Touati [et al.] // BMC Nurs. – 2020. – Vol.19. – P. 115.

7. Bodenheimer T. Rethinking the primary care workforce – an expanded role for nurses. / T. Bodenheimer, L. Bauer // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375 (11). – P. 1015–1017.

8. Чернявська Л. І. Стан здоров'я студентів, проблеми та шляхи їх вирішення / Л. І. Чернявська, І. Я. Криницька, О. П. Мялюк // Медсестринство. 2017. – №1. – С. 24–27.

9. Дячук Д. Д. Реалізація профілактичних стратегій в первинній ланці охорони здоров'я. Можливості та перспективи розвитку безперервної професійної освіти в медичній сфері / Д. Д. Дячук, Т. С. Ласиця // Інновації в медицині. – 2012. – № 9–10. – С. 39–40.

10. Task shifting of antiretroviral treatment from doctors to primary-care nurses in South Africa (STRETCH): a pragmatic, parallel, cluster randomised trial / L. Fairall, M. O. Bachmann, C. Lombard [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 889–898.

REFERENCES

1. Kabantsova AV. [The current state of the nursing process (literature review)]. Medses. 2012;3: 35-8. Ukrainian.

2. Yuristovska N. [Directions of state provision of equality in access to medical services of the rural population in the process of reforming the health care system]. Efekt derzh upravl. 2017;4(53): 121-9. Ukrainian.

3. Abzalova RA, Iskakova AA. [Potential opportunities for nursing professionals in providing primary health care]. Psykh psykhoterap, narkol. Spets vyp. 2014;2-3(39): 7-8. Russian.

4. Borgès Da Silva R, Brault I, Pineault R, Chouinard MC, Prud'homme A, D'Amour D. Nursing practice in primary care and patients' experience of care. Journal of Primary Care and Community Health. 2018;9: 1-7.

5. Martínez-González NA, Djalali S, Tandjung R, Huber-Geismann F, Markun S, Wensing M, Rosemann T. Substitution of physicians by nurses in primary care: a systematic review and meta-analysis. BMC Health Serv Res. 2014;14: 214.

6. Abou Malham S, Breton M, Touati N, Maillet L, Duhoux A, Gaboury I. Changing nursing practice within primary health care innovations: the case of advanced access model. BMC Nurs. 2020;19(1): 115.

7. Bodenheimer T, Bauer L. Rethinking the primary care workforce – an expanded role for nurses. N Engl J Med. 2016;375(11): 1015-7.

8. Chernyavska LI, Krynytska IYa, Myalyuk OP. [The state of health of students, problems and ways to solve them]. Medses. 2017;1: 24-7. Ukrainian.

9. Dyachuk DD, Lasitsa TS. Implementation of prevention strategies in primary care. [Opportunities and prospects for the development of continuing professional education in the medical field]. Innov v med. 2012;9-10: 39-40. Ukrainian.

10. Fairall L, Bachmann MO, Lombard C, Timmerman V, Uebel K, Zwarenstein M, Boule A, et al. Task shifting of antiretroviral treatment from doctors to primary-care nurses in South Africa (STRETCH): a pragmatic, parallel, cluster-randomised trial. Lancet. 2012;380(9845): 889-98.

Отримано 01.04.21

ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ПІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ПОДРІБНЕНОГО СУБСТРАТУ ЛЮФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОШКІРИ

Гістологічні зміни надниркових залоз у пізні терміни після експериментальної термічної травми та застосування подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри

В. В. Кульбіцька, З. М. Небесна, О. Я. Шутурма

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

Резюме. Термічні травми за поширеністю, ускладненнями та летальністю займають лідируючі позиції серед інших захворювань у світі. Проте морфофункціональні зміни в надниркових залозах у пізні терміни після опікової травми не достатньо вивчені. На сьогоднішнім важливим завданням є пошук ефективних чинників лікування опікових уражень. Одним із сучасних методів є використання ліофілізованої ксеношкіри.

Мета дослідження – встановити структурну реорганізацію компонентів надниркових залоз у пізні терміни після термічної травми та за умов застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри.

Матеріали і методи. Експериментальна термічна травма змодельована на 20 лабораторних білих щурах-самцях. Опік III ступеня наносили під тіопенталнатрієвим наркозом мідними пластинами, нагрітими у кип'яченій воді до температури 97–100 °С. Розміри ділянки ураження склали 18–20 % поверхні тіла тварин. Мікроскопічне дослідження структурних компонентів надниркових залоз вивчали за допомогою світлового мікроскопа MICROMed SEO SCAN.

Результати. Згідно з проведеними гістологічними дослідженнями надниркових залоз після експериментальної термічної травми за умов застосування субстрату ксеношкіри на 14 добу експерименту виявлено, що в кірковій речовині кількість некротично і деструктивно змінених клітин менша, порівняно із попередніми мікроскопічними дослідженнями надниркових залоз після опіку, які ми провели. Спостерігаються в невеликій кількості деструктивно змінені клітини з ознаками інтра- і перичелюлярного набряку. В мозковій речовині органа встановлені ознаки незначної деструкції хромафіноцитів, для гемокapілярів характерні розширені просвіти та помірне кровонаповнення. Результати гістологічного дослідження надниркових залоз на 21 добу показали, що структурна організація зон кори органа наближена до норми. Набряк стромального компоненту та паренхіми незначний. Виявлялись

Histological changes of the adrenal gland in the late period after experimental thermal injury and application of lyophilized xenograft skin substrate

V. V. Kulbitska, Z. M. Nebesna, O. Ya. Shuturma

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: kulbitska@tdmu.edu.ua

Summary. Thermal injury in terms of prevalence, complications and mortality occupy a leading position among other diseases in the world. However, morphofunctional changes of the adrenal gland in the late period after thermal injury have not been sufficiently studied. Today, an important task is to find effective factors in the treatment of burns. One of the modern methods is the use of lyophilized xenograft skin substrate.

The aim of the study – to establish the structural reorganization of the adrenal gland components in the late period after thermal injury and under the conditions of application of the lyophilized xenograft skin substrate.

Materials and Methods. The experimental thermal injury was carried out on 20 white adult male laboratory rats. Third degree burns were applied under thiopental-sodium anesthesia with copper plates heated in boiling water to a temperature of 97–100°C. The size of the lesions was 18–20 % of the animals' body surface. Microscopic examination of the adrenal gland structural components was performed by light microscope MICROMed SEO CCAN.

Results. According to histological examinations of the adrenal gland after experimental thermal trauma under conditions of application of the lyophilized xenograft skin substrate on the 14th day of the experiment, it was found that the number of necrotic cells in the cortex is less compared to our previous microscopic examinations of the adrenal gland after burns. Destructively altered cells with signs of intra- and pericellular edema are observed singly. There are signs of slight destruction of chromafinocytes in the medulla of the organ; hemocapillaries characterized by dilated lumens and moderate blood supply. Histological examination of the adrenal gland on the 21st day of experiment showed that the structural organization of the cortex is close to normal condition. Swelling of the stromal component and parenchyma is insignificant. Single endocrinocytes with signs of damage were detected. Endocrinocytes of the adrenal gland medulla are slightly

поодинокі ендокриноцити з ознаками ушкодження. Ендокриноцити мозкової речовини залоз малозмінені. Крововиливів та периваскулярного набряку не спостерігалось, також не виявлялися явища стазу та дистрофічні порушення.

Висновки. У пізні терміни експерименту за умов корекції відбувається відносна нормалізація структурної організації надниркових залоз, що свідчить про активізацію обмінних процесів в організмі.

Ключові слова: надниркові залози; гістологічні зміни; термічна травма; ліофілізована ксеношкіра.

ВСТУП

У наш час проблема термічної травми за поширеністю, ускладненнями та летальністю займає лідируючі позиції в світі серед інших видів травматичних уражень [1–3]. Термічний опік шкіри є головним чинником розвитку опікової хвороби, в патогенезі якої значну роль відіграють надниркові залози, виділяючи гормони, що призводять до мобілізації захисних функцій та розвитку пристосувально-компенсаторних реакцій організму [4–6]. Водночас, морфофункціональні зміни залоз у пізні терміни після термічної травми, коли унаслідок різкого порушення метаболізму виникає поліорганна недостатність, недостатньо вивчені [7]. На сьогоднішній важливим завданням є пошук ефективних чинників лікування опікових уражень [8, 9]. Зокрема, для закриття опікової рани використовують подрібнений субстрат ліофілізованої ксеношкіри, який завдяки високим адсорбційним властивостям поглинає значну кількість токсинів, сприяє видаленню їх з рани та проникненню в кровообіг, тим самим забезпечуючи ефективну регенерацію не тільки ранової поверхні, але й відновлення морфофункціонального стану всіх органів організму, зокрема надниркових залоз [10–12].

Метою дослідження було встановити гістологічні зміни надниркових залоз у пізні терміни після експериментальної термічної травми та за умов застосування подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальне дослідження проведено на 20 статевозрілих щурах-самцях. Тварин утримували у віварії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Утримання та маніпуляції з тваринами проведено відповідно рекомендацій Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та відповідно до Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухваленим Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Опік III

altered. Hemorrhage and perivascular edema were not observed. The phenomena of stasis and dystrophic disorders were not detected.

Conclusions. In the late period of the experiment under conditions of correction there is relative normalization of the adrenal gland structural organization, which indicates the activation of metabolic processes in the body.

Key words: adrenal gland; histological changes; thermal trauma; lyophilized xenograft skin.

ступеня моделювали під тіопентал-натрієвим наркозом мідними пластинами, нагрітими у воді до температури 97–100 °C на епільовану поверхню шкіри спини тварин протягом 15 с. Загальна площа опіку склала 18–20 % поверхні тіла щурів. Тварин декапітували на 14 та 21 доби після моделювання термічної травми, що відповідає стадії пізньої токсемії та септитоксемії опікової хвороби. Після декапітації дослідних тварин здійснювали забір надниркових залоз для гістологічного дослідження [13, 14].

Шматочки надниркових залоз фіксували в 96° спирті та в 10 % нейтральному розчині формаліну, заливали в парафінові блоки. Виготовлені на санному мікромомі гістологічні зрізи товщиною 5–6 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином. Мікропрепарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа MICROMed SEO SCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення з гістологічних препаратів.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з проведеними гістологічними дослідженнями надниркових залоз дослідних тварин у пізні терміни після експериментальної термічної травми та за умов застосування подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри на 14 добу експерименту виявлено, що капсула помірної товщини, під якою чітко розрізнялась кіркова і мозкова речовини органа (рис. 1).

У клубочковій зоні надниркових залоз кортикоцити великих розмірів розташовувались компактно, мали слабо оксифільну цитоплазму та великі гіперхромні ядра, контури плазмолем добре виражені. Проте визначалась незначна кількість клітин із зонами просвітленої цитоплазми та ознаками набряку. Ядра клітин великі, округлі, нормохромні. Кількість некротично змінених клітин з пікнотизованими ядрами невелика.

У даний термін експерименту пучкова зона була розширена, в ній виявлялись клітини збільшеної площі з прозорою пінистою цитоплазмою та чисельними дрібними вакуолями. Проте більшість кортикоцитів цієї зони характеризувались темною цитоплазмою. Змінені клітини з явищами дистрофії

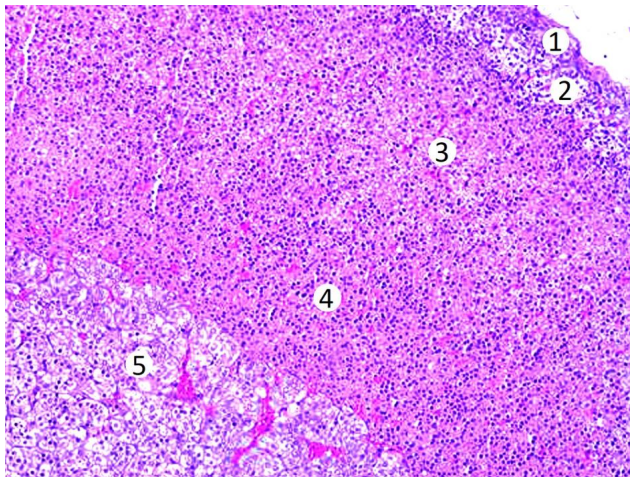


Рис. 1. Гістологічні зміни надниркової залози на 14 добу після експериментальної термічної травми та за умов корекції субстратом ліофілізованої ксеношкіри: 1 – сполучнотканинна капсула, 2 – клубочкова зона, 3 – пучкова зона, 4 – сітчаста зона, 5 – мозкова речовина. Забарвлення гематоксилином та еозином. x100.

поодинокі. Ядра більшості клітин нормохромні, з чіткими ядерцями (рис. 2). Сітчаста зона кори залоз містила великі полігональні кортикоцити з слабо оксифільною світлою вакуолізованою цитоплазмою та округлими базофільними ядрами.

На 14 добу експерименту в мозковій речовині органа встановлені ознаки відновлення структури як хромафіноцитів, так і елементів мікроциркуляторного русла. Клітини з явищами набряку цитоплазми практично відсутні, проте зустрічались поодинокі дистрофічно змінені клітини (рис. 3). Переважно спостерігались округлі великі клітини з світлою цитоплазмою та чисельними дрібними вакуолями, з добре помітними ядерцями в ядрах. У мозковій речовині органа спостерігались гемокапіляри з широкими просвітами, з ендотеліальними клітинами, що були фрагментарно ушкоджені. Озна-

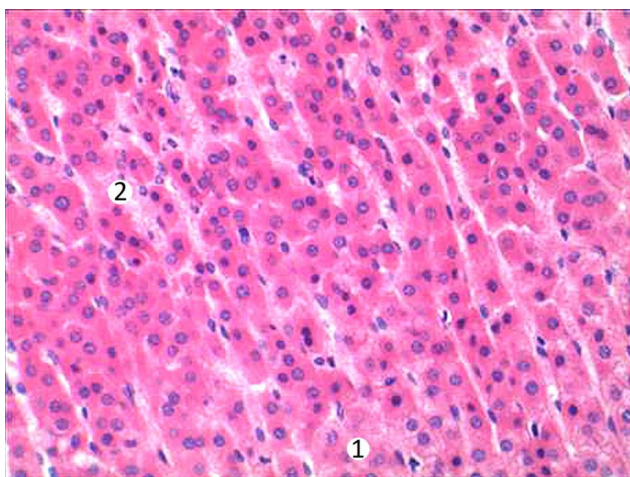


Рис. 2. Мікроскопічні зміни пучкової зони кори надниркової залози на 14 добу експерименту після корекції субстратом ксеношкіри: 1 – деструктивно змінені клітини, 2 – кровонаповнені гемокапіляри. Забарвлення гематоксилином та еозином. x400.

ки набряку інтерстицію слабовиражені, відсутні явища діapedезу еритроцитів.

На 14 добу дослідження в прошарках сполучної тканини відмічались гемокапіляри з неширокими просвітами та нерівномірним кровонаповненням. Ендотеліальне вистелення судин суцільне, без ознак відшарування та ушкодження. Деякі капіляри виглядали оптично порожніми. Деякі судини були розширені та кровонаповнені з незначною перивазальною інфільтрацією лейкоцитами, особливо у сітчастій зоні. Сполучна тканина навколо судин була з ознаками помірного набряку.

Результати гістологічних досліджень надниркових залоз на 21 добу експерименту показали, що структурна організація зон кори органа наближається до норми. Однак у клубочковій зоні виявлялись поодинокі ендокриноцити з ознаками деструкції, вони мали нерівні контури плазмолем та набряку цитоплазми, гіперхромні темні ядра з нерівними контурами каріолем.

Незначна вакуолізація спостерігалась в деяких клітинах пучкової зони, яка була помірно потовщена. Набряк стромального компонента та паренхіми практично відсутній. Клітини переважно видовженої призматичної форми, розташовувались у вигляді поздовжніх тяжів. Цитоплазма більшості кортикоцитів світла з чисельними дрібними вакуолями. Ядра містили переважно еухроматин та великі базофільно забарвлені ядерця (рис. 4). У сітчастій зоні переважали компактні клітини з чіткими контурами. Мікросудини цієї зони були помірно кровонаповнені з цілою стінкою та відсутня інфільтрація лейкоцитами.

Результати мікроскопічних досліджень мозкової речовини надниркових залоз на 21 добу після експериментальної термічної травми та застосуванні коригувального чинника показали, що більшість ендокриноцитів була малозмінена (рис. 5). Цито-

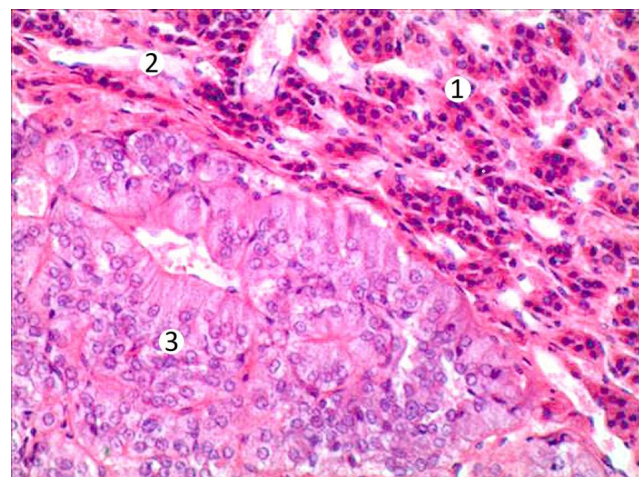


Рис. 3. Гістологічний стан мозкової речовини надниркової залози на 14 добу після експериментальної термічної травми та корекції субстратом ксеношкіри: 1 – ендокриноцити сітчастої зони, 2 – гемокапіляри, 3 – ендокриноцити мозкової речовини. Забарвлення гематоксилином та еозином. x200.

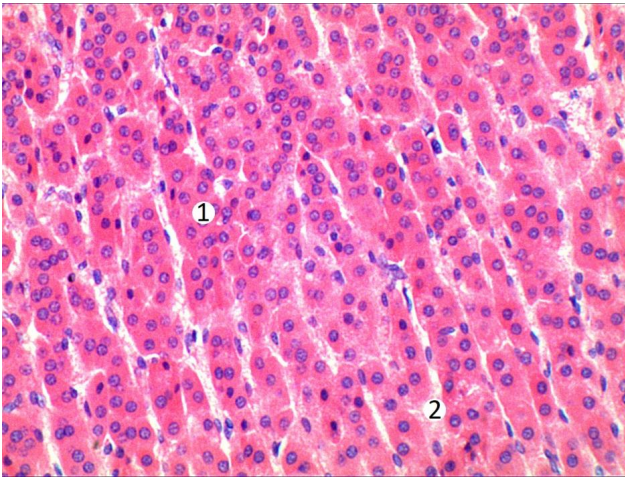


Рис. 4. Мікроскопічна будова пучкової зони кори надниркової залози на 21 добу після термічної травми та корекції подрібненим субстратом ліофілізованої ксеношкіри: 1 – ендокриноцити, 2 – капіляри. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

плазма більшості епінєфроцитів світла, з дрібними вакуолями та добре помітними темними ядерцями. Норепінєфроцити характеризувались темнішою цитоплазмою, в якій також містились вакуолі. В мозковій речовині крововиливів та периваскулярного набряку не спостерігалось, не було виявлено дистрофічних порушень стінки судин, явища стазу були поодинокі. Деякі капіляри були повнокровні, в них виявлялися еритроцити. Ендотелій судин без ушкоджень та відшарування.

Мікроскопічно встановлено, що за умов застосування коригувального чинника на 21 добу після експерименту структура судин органа покращується порівняно з попереднім терміном дослідження. Надмірно кровонаповнені судини практично відсутні, периваскулярний набряк стінки судин та сполучної тканини органа незначний. Стінки судин збережені та добре структуровані. Стінка гемокapілярів не потовщена, без ознак набряку інтерстицію.

Результати експерименту є основою для подальших морфометричних та субмікроскопічних досліджень структурних компонентів кіркової та мозкової речовин залоз та їх мікроциркуляторного русла при термічній травмі та за умов корекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Нетюхайло Л. Г. Патогенез опікової хвороби (в 2 частинах) / Л. Г. Нетюхайло, С. В. Харченко, А. Г. Костенко // Світ медицини та біології. – 2011. – № 1. – С. 127–35.
2. Burns: Pathophysiology of systemic complications and current management / С. В. Nielson, N. С. Duethman, J. M. Howard [et al.] // J. Burn Care Res. – 2017. – Vol. 38 (1). – P. 469-81. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000355
3. Burn injury / M. G. Jeschke, M. E. van Baar, M. A. Choudhry [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2020. – Vol. 6 (1). – P. 11. DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5

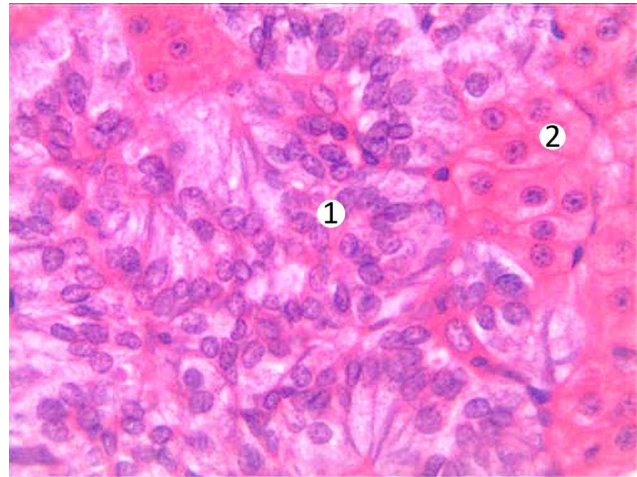


Рис. 5. Мікроскопічна будова мозкової речовини надниркової залози на 21 добу після експериментальної термічної травми та корекції подрібненим субстратом ліофілізованої ксеношкіри: 1 – хромафіноцити мозкової речовини, 2 – кортикоцити сітчастої зони кіркової речовини. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 400$.

ВИСНОВКИ

1. Результати мікроскопічних досліджень свідчать про те, що проведення ранньої некректомії уражених тканин після змодельованої термічної травми та подальше закриття рани подрібненим субстратом ліофілізованої ксеношкіри створюють умови для активного перебігу регенераторних процесів в органі та запобігають дії патогенного фактора на організм.

2. У пізні терміни експерименту (14 та 21 доби) за умов застосування коригувального фактора відбувається відносна нормалізація структурної організації надниркових залоз, число деструктивно змінених клітин зменшується, інтра- та периваскулярний набряк практично відсутній, товщина капсули органа та архітектоніка зон кори наближається до норми.

3. Після проведеної експериментальної термічної травми та подальшої її корекції субстратом ксеношкіри відновлюється структура судин мікроциркуляторного русла надниркових залоз, що свідчить про активізацію обмінних процесів в організмі. Кровонаповнення, стаз та ендотеліальне відшарування судин виявляються рідко.

4. Структурні зміни органів нейроімуноендокринної системи при експериментальній опіковій хворобі та її інфузійної терапії / І. В. Гунас, О. І. Ковальчук, Е. В. Черкасов [та ін.] // Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. – 2013. – № 4(43). – С. 27–35.

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

6. Ryan C. M. Functional outcomes following burn injury /

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

7. Multiple organ failure as a cause of death in patients with severe burns / O. Kallinen, K. Maisniemi, T. Bohling [et al.] // *J. Burn. Care Res.* – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 206–211. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3182331e73

8. Acute and perioperative care of the burn-injured patient / E. A. Bittner, E. Shank, L. Woodson, J. A. Martyn // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 122. – P. 448–464. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000559.

9. Young A. W. Rehabilitation of burn injuries / A. W. Young, W. S. Dewey, B. T. King // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 30 (1). – P. 111–132. DOI: 10.1016/j.pmr.2018.08.004

10. П'ятницький О. Ю. Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей субстрату кріоконсервованої шкіри свині / О. Ю. П'ятницький, Л. В. Яковлева,

О. Ю. Кошова // *Клін. фармація*. – 2013. – № 17(1). – С. 56–62.

11. Цимбалюк А. В. Використання подрібненого субстрату ліофілізованого ксенодермоімплантата для місцевого лікування опікових хворих з інфікованими ранами III-IV ступенів / А. В. Цимбалюк, Н. В. Гуда, О. О. Кирик // *Шпитальна хірургія*. – 2013. – № 1. – С. 81–84.

12. Skin xenotransplantation: Historical review and clinical potential / T. Yamamoto, H. Iwase, T. W. King [et al.] // *Burns*. – 2018. – Vol. 44. – P. 1738–1749. DOI: 10.1016/j.burns.2018.02.029

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

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

REFERENCES

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

2. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood JG. Burns: Pathophysiology of systemic complications and current management. *J Burn Care Res*. 2017;38(1): 469-81. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000355

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

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

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

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

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

8. Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JA. Acute and

perioperative care of the burn-injured patient. *Anesthesiology*. 2015;122: 448-64. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000559.

9. Young AW, Dewey WS, King BT. Rehabilitation of burn injuries. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2018;30(1): 111-32. DOI:10.1016/j.pmr.2018.08.004

10. Pyatnytsky OYu, Yakovleva LV, Koshova OY. [Experimental study of pharmacological properties of the cryopreserved swine skin substrate]. *Klin Farmatsiia*. 2013;17(1): 56-62. Ukrainian.

11. Tsymbalyuk AV, Guda NV, Kyryk OO. [The use of crushed substrate of lyophilized xenograft skin substrate for local treatment of burn patients with infected wounds of III-IV degrees]. *Shpytalna khirurgiia*. 2013;1: 81-4. Ukrainian.

12. Yamamoto T, Iwase H, King TW, Hara H, Cooper DK. Skin xenotransplantation: Historical review and clinical potential. *Burns*. 2018;44: 1738-49. DOI: 10.1016/j.burns.2018.02.029.

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

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

Отримано 11.03.21

УДК 612.015.1:616.61:616.711/.714-001.1-036.7:618.11-089.87]-092.9
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12338

I. I. Луців, А. А. Гудима, Д. В. Попович

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

ВПЛИВ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ НА ДИНАМІКУ ЕНЗИМНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КІРКОВОМУ І МОЗКОВОМУ ШАРАХ НИРКИ ЗА УМОВ ДВОБІЧНОГО ВИДАЛЕННЯ ГОНАД У ПЕРІОД ПІЗНІХ ПРОЯВІВ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ

Вплив краніоскелетної травми на динаміку ензимної ланки антиоксидантного захисту в кірковому і мозковому шарах нирки за умов двобічного видалення гонад у період пізніх проявів травматичної хвороби

I. I. Луців, А. А. Гудима, Д. В. Попович

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

Резюме. Останніми роками відмічають значне зростання частки жінок у постменопаузальному періоді. Природня інволюція, в основі якої лежить зниження рівня естрогенів, суттєво змінює реактивність і резистентність організму жінки до різноманітних факторів навколишнього середовища. Однак до останнього часу поза увагою дослідників залишається дослідження ролі дефіциту естрогенів у порушенні антиоксидантного захисту за умов травматичної хвороби, що сприяло б пошуку напрямків патогенетично обґрунтованої корекції.

Мета дослідження – з'ясувати вплив двобічної овариоектомії на ензимну ланку антиоксидантного захисту в кірковому і мозковому шарах нирки у пізній період краніоскелетної травми (КСТ).

Матеріали і методи. Експерименти виконано на 54 нелінійних білих щурах-самках масою 200–220 г. Гіпоестрогенний стан виконували шляхом оперативного видалення гонад із подальшим моделювання КСТ. Через 1 і 2 місяці посттравматичного періоду в кірковому та мозковому шарах нирки визначали супероксиддисмутазу (СОД) та каталазну активність.

Результати. Через 1 місяць посттравматичного періоду в тварин без гонадектомії СОД- і каталазна активність кіркового і мозкового шарів нирки істотно знижувалися порівняно з контролем. Через 2 місяці експерименту досліджувані ензими нормалізувалися, що вказує на домінування в організмі саногенних механізмів. Нанесення травми гонадектомованим тваринам супроводжувалося більшим пригніченням СОД- і каталазної активності кіркового і мозкового шарів нирки через 1 місяць посттравматичного періоду. На такому ж рівні досліджувані ензими залишалися й через 2 місяці експерименту.

Висновки. В умовах краніоскелетної травми через 1 місяць посттравматичного періоду в кірковому і мозковому шарах нирки відмічають порушення ензимної

©I. I. Луців та ін., 2021

The influence of cranoskeletal injury on the dynamics of the enzyme link of antioxidant protection in the renal cortex and medulla under bilateral removal of the gonades during late manifestations of traumatic disease

I. I. Lutsiv, A. A. Hudyma, D. V. Popovych

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: arsgudyma@gmail.com.

Summary. In recent years, there has been a significant increase in the share of women in the postmenopausal period. Natural involution, which is based on lower estrogen levels, significantly changes the reactivity and resistance of a woman's body to various environmental factors. However, until recently, researchers have ignored the study of the role of estrogen deficiency in the violation of antioxidant protection in the conditions of traumatic illness, which would contribute to the search for directions of pathogenetically justified correction.

The aim of the study – to determine the effect of bilateral ovariectomy on the enzymatic link of antioxidant protection in the renal cortex and medulla in the late period of cranoskeletal injury (CSI).

Materials and Methods. The experiments were performed on 54 nonlinear white female rats weighing 200–220 g. The hypoestrogenic state was performed by surgical removal of the gonads with subsequent simulation of CSI. After 1 and 2 months of the post-traumatic period, superoxide dismutase (SOD) and catalase activity were determined in the cortex and cerebral layers of the kidney.

Results. After 1 month of the post-traumatic period in animals without gonadectomy SOD and catalase activity of the renal cortex and medulla was significantly reduced compared with the control. After 2 months of the experiment, the studied enzymes were normalized, which indicates the dominance of sanogenic mechanisms in the body. Injury to gonadectomized animals was accompanied by greater inhibition of SOD and catalase activity of the renal cortex and medulla after 1 month of the post-traumatic period. The studied enzymes remained at the same level after 2 months of the experiment.

Conclusions. In the conditions of cranoskeletal trauma after 1 month of the post-traumatic period in the renal cortex and medulla there is a violation of the enzymatic link of

ланки антиоксидантного захисту, яке виявляють зниженням, порівняно з контролем, СОД- та каталазної активності. В гонадектомованих щурів виявлені порушення суттєво більші й не стихають через 2 місяці експерименту, що вказує на вагомую роль антиоксидантної дії естрогенів у патогенезі травматичної хвороби.

Ключові слова: гонадектомія; краніоскелетна травма; супероксиддисмутаза; каталаза; нирки.

ВСТУП

Останніми роками у високорозвинених країнах світу відмічають значне зростання частки жінок у постменопаузальному періоді. Природна інволюція, в основі якої лежить зниження рівня естрогенів, суттєво змінює реактивність і резистентність організму жінки до різноманітних факторів навколишнього середовища [1]. Одночасно відмічають і зростання рівня травматизму, який належить до основної причини смерті серед чоловіків працездатного віку, а невдовзі, за даними ВООЗ, торкнеться осіб різної статі усіх вікових груп [2]. Як стверджують автори, сучасна травма характеризується зростанням частки тяжких поєднаних і множинних ушкоджень, які характеризуються розвитком травматичної хвороби з ураженням систем і органів, віддалених від місця безпосереднього ураження. Причиною смерті за таких умов є розвиток поліорганної недостатності [3].

Пусковим моментом розвитку дисфункції життєво важливих органів за умов травматичної хвороби є активація процесів вільнорадикального окиснення, яка за умов виснаження антиоксидантного захисту призводить до системної мембранопатії з втратою мембранозалежних функцій [4, 5].

В поодиноких експериментальних дослідженнях показано, що за умов гіпоестрогенного стану, зумовленого двобічною оваріектомією, нанесення краніоскелетної травми супроводжувалося посиленням процесів ліпідної пероксидації в печінці на тлі виснаження антиоксидантного захисту й не стихало в період пізніх проявів травматичної хвороби [6]. Однак до останнього часу поза увагою дослідників залишається вивчення ролі дефіциту естрогенів у порушенні антиоксидантного захисту за умов травматичної хвороби, що сприяло б пошуку напрямків патогенетично обґрунтованої корекції.

Метою дослідження було з'ясувати вплив двобічної оваріектомії на ензимну ланку антиоксидантного захисту в кірковому і мозковому шарах нирки у пізній період краніоскелетної травми.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експерименти виконано на 54 нелінійних білих щурах-самках масою 200–220 г. Модель гіпоестрогенного стану виконували шляхом оперативного

antioxidant protection, which is manifested by a decrease compared to the control of SOD and catalase activity. In gonadectomized rats, the detected disorders are significantly larger and do not subside after 2 months of the experiment, which indicates the important role of the antioxidant action of estrogen in the pathogenesis of traumatic disease.

Key words: gonadectomy; craniocskelatal injury; superoxide dismutase; catalase; kidneys.

видалення гонад [7]. Через 1 місяць з моменту видалення гонад у тварин моделювали краніоскелетну травму шляхом поступового нанесення дозованого удару по черепу з досягненням закритої черепно-мозкової травми середнього ступеня тяжкості та дозованого удару по стегну ударним пристроєм з клиноподібною насадкою з досягненням закритого перелому стегна [8]. У групі порівняння зазначені травми моделювали у здорових тварин. Контрольну групу склали інтактні тварини та тварини із остеопорозом через 1 місяць після видалення гонад, яких не травмували.

У контрольній групі та через 1 і 2 місяці посттравматичного періоду в кірковому та мозковому шарах нирки дослідних тварин визначали супероксиддисмутазну активність (СОД-активність) [9] та каталазну активність [10], які належать до першої ланки знешкодження активних форм кисню (АФО).

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами відповідно до правил Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою (Страсбург, 1986). Усі оперативні втручання та нанесення травм здійснювалося в умовах тіопентал-натрієвого наркозу (40 мг·кг⁻¹). Евтаназію щурів проводили методом тотального кровопускання з серця.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням критерію Манна – Уїтні у програмному пакеті STATISTICA 10.0 («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1 у контрольній групі щурів без видалення гонад відмінності СОД-активності у кірковому і мозковому шарах нирки були статистично не значущі ($p > 0,05$). Разом з тим, у групі тварин із видаленими гонадами СОД-активність у мозковому шарі нирки була статистично вірогідно меншою, ніж у кірковому (на 13,1 %, $p < 0,05$).

Через 1 місяць після моделювання краніоскелетної травми у тварин без видалення гонад СОД-активність кіркового шару нирок, порівняно з контролем, знижувалася (на 54,0 %, $p < 0,05$), проте через 2 місяці експерименту показник зростав (на 45,8 %

Таблиця 1. Активність СОД у кірковому та мозковому шарах нирки (ум.од.-мг⁻¹) в динаміці краніоскелетної травми у тварин із двобічною оварієктомією (Me (LQ; UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Умови експерименту	Вид травми	Контроль	Термін спостереження	
			1 місяць	2 місяць
Без видалення гонад	Кірковий шар	0,75 (0,69; 0,81) (n=6)	0,48* (0,45; 0,51) (n=6)	0,70^ (0,68; 0,75) (n=9)
	Мозковий шар	0,83 (0,82; 0,86) (n=6)	0,45* (0,42; 0,47) (n=6)	0,76^ (0,75; 0,78) (n=9)
Видалення гонад	Кірковий шар	0,61 (0,61; 0,63) (n=6)	0,46* (0,45; 0,47) (n=7)	0,48* (0,46; 0,48) (n=6)
	Мозковий шар	0,53# (0,49; 0,58) (n=6)	0,38# (0,37; 0,40) (n=7)	0,39# (0,37; 0,40) (n=6)
p_1		<0,05	>0,05	<0,05
p_2		<0,05	<0,05	<0,05

Примітки: тут і в табл. 2:

1) * – відмінності показника стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$);

2) # – відмінності показника між кірковим і мозковим шаром нирки у групах тварин із видаленням гонад і без видалення статистично вірогідні ($p < 0,05$);

3) ^ – відмінності показника між 1 і 2 місяцями експерименту статистично вірогідні ($p < 0,05$);

4) p_1 – вірогідність відмінностей показника у кірковому шарі нирки між групами тварин із видаленням гонад і без видалення;

5) p_2 – вірогідність відмінностей показника у мозковому шарі нирки між групами тварин із видаленням гонад і без видалення.

порівняно з попереднім терміном спостереження, $p < 0,05$) і досягав рівня контролю ($p > 0,05$). У мозковому шарі нирок динаміка СОД-активності була подібною: через 1 місяць показник знижувався, порівняно з контролем (на 45,8 %, $p < 0,05$), в подальшому зростав і через 2 місяці експерименту перевищував попередній термін на 68,9 % ($p < 0,05$), проте не досягав рівня контролю ($p < 0,05$). Порівняння СОД-активності між кірковим і мозковим шарами нирки в динаміці посттравматичного періоду в тварин без видалення гонад не виявило істотних відмінностей ні через 1, ні через 2 місяці експерименту ($p > 0,05$).

У групі тварин з видаленням гонад у кірковому шарі нирок СОД-активність через 1 місяць посттравматичного періоду знижувалася, порівняно з контролем, на 24,6 % ($p < 0,05$) й залишалася на практично такому ж рівні й через 2 місяці експерименту ($p > 0,05$). У мозковому шарі нирки виявлено аналогічну закономірність: через 1 місяць посттравматичного періоду показник, порівняно з контролем, знижувався (на 28,3 %, $p < 0,05$) й на такому ж рівні залишався до 2 місяця експерименту ($p > 0,05$). Порівняння СОД-активності між кірковим і мозковим шарами нирки в динаміці посттравматичного періоду у тварин з видаленням гонад виявило, що у мозковому шарі нирки досліджуваній показник був істотно меншим, ніж у кірковому в усі терміни посттравматичного періоду (відповідно на 17,4 та 18,8 %, $p < 0,05$).

Звертає на себе увагу той факт, що за умов видалення гонад, порівняно з тваринами без видалення

гонад, СОД-активність у кірковому шарі нирки була статистично вірогідно меншою у контролі та через 2 місяці посттравматичного періоду (відповідно на 18,6 та 31,4 %, $p_1 < 0,05$), а у мозковому шарі – у контролі та в усі терміни посттравматичного періоду (відповідно на 36,1; 15,6 та 48,7 %, $p_2 < 0,05$).

Результати аналізу каталазної активності показали (табл. 2), що у контролі в тварин без видалення гонад каталазна активність була істотно більшою у мозковому шарі порівняно з кірковим (на 12,8 %, $p < 0,05$). Водночас, у щурів із видаленими гонадами каталазна активність у мозковому шарі нирки, навпаки, була істотно меншою, ніж у кірковому (на 13,8 %, $p < 0,05$).

Після моделювання краніоскелетної травми каталазна активність у щурів без видалення гонад у кірковому і мозковому шарах нирки, порівняно з контролем, істотно знижувалася (відповідно на 23,9 та 43,2 %, $p < 0,05$). Через 2 місяці посттравматичного періоду показник в обох досліджуваних шарах нирки істотно зростав, порівняно з попереднім терміном спостереження (відповідно на 16,8 та 68,0 %, $p < 0,05$), та досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Порівняння каталазної активності у кірковому і мозковому шарах нирки в ході посттравматичного періоду у тварин без видалення гонад показало, що через 1 місяць експерименту відмінності виявилися статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Водночас, через 2 місяці експерименту каталазна активність у мозковому шарі нирки ставала істотно більшою, ніж у мозковому (на 21,2 %, $p < 0,05$).

Таблиця 2. Активність каталази у кірковому та мозковому шарах нирки (мккат·кг⁻¹) в динаміці краніоскелетної травми у тварин із двобічною оваріектомією (Me (LQ; UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Умови експерименту	Вид травми	Контроль	Термін спостереження	
			1 місяць	2 місяць
Без видалення гонад	Кірковий шар	1,17 (1,06; 1,24) (n=6)	0,89* (0,79; 0,93) (n=6)	1,04^ (0,92; 1,08) (n=9)
	Мозковий шар	1,32# (1,29; 1,42) (n=6)	0,75* (0,59; 0,78) (n=6)	1,26#^ (1,20; 1,32) (n=9)
Видалення гонад	Кірковий шар	0,94 (0,88; 1,08) (n=6)	0,61* (0,58; 0,68) (n=7)	0,59* (0,52; 0,60) (n=6)
	Мозковий шар	0,81# (0,79; 0,94) (n=6)	0,52*# (0,49; 0,54) (n=7)	0,54* (0,51; 0,56) (n=6)
p_1		>0,05	<0,05	<0,05
p_2		<0,05	<0,05	<0,05

У групі щурів із видаленими гонадами каталазна активність у кірковому і мозковому шарах нирки через 1 місяць посттравматичного періоду, порівняно з контролем, теж знижувалася (відповідно на 35,1 та 35,8 %, $p < 0,05$) й залишалася на такому ж рівні до 2 місяця експерименту ($p > 0,05$). Порівняння каталазної активності у кірковому і мозковому шарах нирки в ході посттравматичного періоду в тварин із видаленими гонадами показало, що через 1 місяць експерименту величина досліджуваного показника у мозковому шарі нирки була статистично вірогідно меншою, ніж у кірковому (на 14,8 %, $p < 0,05$), проте через 2 місяці відмінності були не істотними ($p > 0,05$). Вони виявилися статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

Порівняння каталазної активності у кірковому шарі нирки залежно від наявності гонад показало, що величина досліджуваного показника за умов видалення гонад істотно не відрізнялася у контролі ($p_1 > 0,05$), проте була істотно меншою через 1 і 2 місяці після моделювання краніоскелетної травми (відповідно на 31,4 та 43,3 %, $p_1 < 0,05$). Водночас, у мозковому шарі нирки і в контролі й в усі досліджувані терміни посттравматичного періоду каталазна активність за умов видалення гонад була меншою (відповідно на 38,6; 30,7 та 57,1 %, $p_2 < 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що у контролі без видалення гонад активність досліджуваних ензимів антиоксидантного захисту була більшою у мозковому шарі нирки, порівняно з кірковим, що виявилось статистично значущим за активністю каталази. Підвищена активність ензимів мозкового шару, порівняно з кірковим, очевидно пов'язана з вищими енергетичними потребами мозкового шару нирки, в каналцевому апараті якого відбувається активна реабсорбція компонентів первинної сечі [4].

Це створює передумови утворення АФО, посилення процесів ліпідної пероксидації й компенсаторного підвищення активності ензимів першої ланки, спрямованих на нейтралізацію АФО та їх метаболітів. Аналогічні результати отримані й іншими авторами [4, 5].

Проте звертає на себе увагу той факт, що через 1 місяць після видалення гонад СОД- та каталазна активність у мозковому шарі нирки, навпаки, знижувалися. Це вказує на розвиток порушень антиоксидантного захисту тканин нирки й, очевидно, пов'язане зі зниженням вмісту естрогенів, яким притаманна фізіологічна антиоксидантна дія [1].

Через 1 місяць посттравматичного періоду в тварин без гонадектомії СОД- і каталазна активність кіркового і мозкового шарів нирки істотно знижувалися порівняно з контролем. Останнє, вірогідно, зумовлено впливом патогенних чинників травматичної хвороби (порушенням мікроциркуляції, розвитком гіпоксії, активізацією вільнорадикальних процесів) й зустрічається в ряді публікацій, присвячених дослідженню патогенетичних особливостей періоду пізніх проявів травматичної хвороби [11, 12]. Через 2 місяці експерименту досліджувані ензими нормалізувалися, що вказує на домінування саногенних механізмів.

Нанесення травми гонадектомованим тваринам супроводжувалося більшим пригніченням СОД- і каталазної активності кіркового і мозкового шарів нирки через 1 місяць посттравматичного періоду. На такому ж рівні досліджувані ензими залишалися й через 2 місяці експерименту. В усі терміни після нанесення травми СОД- та каталазна активність були суттєво меншими в мозковому шарі нирки.

Отже, антиоксидантні властивості естрогенів відіграють вагомий роль у патогенезі періоду пізніх

прояві травматичної хвороби. Унаслідок видалення гонад і зниження фізіологічного вмісту естрогенів настає більше виснаження чинників антиоксидантного захисту в функціональних шарах нирки, зумовлене краніоскелетною травмою. Виявлені порушення не стихають до 2 місяців експерименту, що необхідно враховувати при розробці заходів корекції травматичної хвороби за умов фізіологічної чи клінічно зумовленої гіпоестрогенії. У перспективі варто дослідити ефективність гормональної замісної терапії у корекції виявлених порушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Хара М. Р. Статеві відмінності метаболічних змін у міокарді щурів з експериментальним гіпотиреозом, викликаних гонадектомією та корегованих замісною гормонотерапією / М. Р. Хара, В. М. Михайлюк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. XI, № 2 (40). – С 152–158.
2. Гур'єв С. О. Аналіз безпосередніх причин смерті у постраждалих із політравмою та пошкодженням скелета / С. О. Гур'єв, А. Ю. Філь, О. М. Танасієнко // Травма. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 7–10.
3. Борис Р. М. Морфологічні і біохімічні зміни внутрішніх органів при експериментальній краніоскелетній травмі : монографія / Р. М. Борис. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. – 142 с.
4. Шацький В. В. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу кіркового і мозкового шарів нирки після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та його корекція карбацетамом / В. В. Шацький, А. А. Гудима, Л. Я. Федонюк // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2019. – № 4. – С. 144–153.
5. Мерлев Д. І. Особливості антиоксидантно-прооксидантного стану кіркового шару нирки в умовах скелетної, черепно-мозкової травм та їх поєднання / Д. І. Мерлев, А. А. Гудима // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2013. – № 2. – С. 140–142.
6. Машевський А. С. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу у тканині печінки в пізній період після скелетної і поєднаної краніоскелетної травм в умовах овариоектомії в щурів / А. С. Машевський // Вісник морської медицини. – 2016. – № 3. – С. 47–51.
7. Камышников В. С. Клинико-лабораторный мо-

REFERENCES

1. Khara MR, Mykhayliuk VM. [Sex differences in metabolic changes in the myocardium of rats with experimental hypothyroidism caused by gonadectomy and corrected with hormone replacement therapy]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*. 2012;XI;2(40): 152-8. Ukrainian.
2. Huryev SO, Fil AYU, Tanasiyenko OM. [Analysis of direct causes of death in victims with polytrauma and skeletal damage]. *Travma*. 2015;16(4): 7-10. Ukrainian.
3. Borys RM. [Morphological and biochemical changes of internal organs at experimental craniocerebral trauma: monograph. [Морфологічні і біохімічні зміни внутрішніх органів при експериментальній краніоскелетній травмі: монографія] Ternopil: Ukrmedknyha; 2013. Ukrainian.
4. Shatsky VV, Gudyma AA, Fedoniuk LYa. [Dynamics of

ВИСНОВКИ

В умовах краніоскелетної травми через 1 місяць посттравматичного періоду в кірковому і мозковому шарах нирки відмічають порушення ензимної ланки антиоксидантного захисту, яке виявляють зниженням СОД- та каталазної активності порівняно з контролем. У гонадектомованих щурів виявлені порушення суттєво більші й не стихають через 2 місяці експерименту, що вказує на вагому роль антиоксидантної дії естрогенів у патогенезі травматичної хвороби.

нитинг биохимических маркеров остеопороза в эксперименте / В. С. Камышников, Ю. Д. Коваленко, Н. Н. Кохнович // Достижения медицинской науки Беларуси [Электронный ресурс]. – 2003. – Режим доступа: http://med.by/dmn/book.php?book=03-18_10.

8. Борис Р. М. Динаміка показників пероксидного окиснення ліпідів у період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби за умов експериментальної краніоскелетної травми та її корекції клітинною терапією / Р. М. Борис, А. І. Гоженко, А. А. Гудима // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т. XII, № 2 (44). – С. 31–34.

9. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

10. Метод определения активности каталазы / М. А. Корольюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

11. Придруга С. М. Динаміка вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів в печінці щурів у період пізніх проявів травматичної хвороби та корекції відхилень тіотриазоліном / С. М. Придруга // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т. 1, № 4. – С. 244–247.

12. Близнюк Р. В. Антиоксидантно-прооксидантний баланс у тканині печінки, кірковому та мозковому шарі нирки у тварин з хронічним гепатитом на тлі полі травми / Р. В. Близнюк, А. А. Гудима // Здобутки клініч. і експерим. медицини : підсумкова науково-практична конференція, 21 трав. 2014 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – С. 103.

antioxidant-prooxidant balance of renal cortex and medulla after acute blood loss complicated by ischemia-reperfusion of the extremity, and its correction with carbacetam]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2019;4: 144-53. Available from: 10.11603/1811-2471.2019.v.i4.10815 Ukrainian.

5. Merlev DI, Hudyma AA. [Features of antioxidant-prooxidant state of the renal cortex in the conditions of skeletal, craniocerebral injuries and their combination]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2013;2: 140-2. Ukrainian.

6. Mashevskiy AS. [Features antioxidant-prooxidant balance in liver tissue late in skeletal after injury and combined craniocerebral under ovariectomy in rats]. *Visnyk morskoi medytsyny*. 2016;3: 47-51. Ukrainian.

7. Kamyshnikov VS, Kovalenko YuD, Kokhnovich NN. [Clinical and laboratory monitoring of biochemical markers of osteoporosis in the experiment]. Dostizheniya meditsinskoy nauki Belarusi. 2003. Available from: http://med.by/dmn/book.php?book=03-18_10. Russian.
8. Borys RM, Gozhenko AI, Gudyma AA. [The dynamics of lipid peroxidation indices during early and late manifestations of traumatic disease under conditions of experimental cranoskeletal injury and its correction by cell therapy]. Klinichna ta eksperymentalna patolohiya. 2013;XII:2(44): 31-4. Ukrainian.
9. Chevari S, Chaba I, Sokey Y. [The role of superoxide dismutase in the oxidative processes of the cell and the method for its determination in biological materials]. Laboratornoye delo. 1985;11: 678-81. Russian.
10. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VYe. [Method for determining the activity of catalase]. Laboratornoye delo. 1988;1: 16-9. Russian.
11. Prydruha SM. [Dynamics of the content of lipid peroxidation products in the liver of rats during the late manifestations of traumatic disease and correction of deviations by thiotriazoline]. Bull Probl Biol Med. 2012;1;4: 244-7. Ukrainian.
12. Bliznyuk RV, Hudyma AA. [Antioxidant-prooxidant balance in liver tissue, cortical and cerebral layer of the kidney in animals with chronic hepatitis on the background of the field of injury]. Achievements of clinical and experimental medicine: final scientific-practical conference, May 21. Ternopil: TNMU; 2014. Ukrainian.

Отримано 02.04.21

УДК 616.36-007:616.153.478.6:616.441-008.61/.64]-092.9
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12339

В. М. Нечипорук¹, З. М. Небесна², О. В. Ковальчук¹, Л. О. Пентюк¹, М. М. Корда²

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова¹
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ НА ТЛІ ГІПО- ТА ГІПЕРТИРЕОЗУ

Ультроструктурні зміни печінки при експериментальній гіпергомоцистеїнемії на тлі гіпо- та гіпертиреозу

В. М. Нечипорук¹, З. М. Небесна², О. В. Ковальчук¹, Л. О. Пентюк¹, М. М. Корда²

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова¹

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²

Резюме. Гормони щитоподібної залози відіграють вирішальну роль у підтриманні метаболічного гомеостазу протягом усього життя. Загальновідомо, що печінка та щитоподібна залоза тісно пов'язані між собою, при цьому тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у ліпогенезі *de novo*, бета-окисненні жирних кислот, обміні холестеролу та вуглеводному обміні. Високий рівень циркулюючого гомоцистеїну (ГЦ) (гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ)) є незалежним фактором розвитку атеросклерозу, індукує завершення клітинного циклу, пришвидшує процеси старіння, викликає апоптоз в ендотеліальних клітинах та нейронах.

Мета дослідження – встановити реорганізацію структурних компонентів печінки за умов змодельованої гіпергомоцистеїнемії, гіпер- та гіпотиреозу та при їх поєднаному впливові.

Матеріали і методи. Тіолактонову ГГЦ моделювали введенням тваринам екзогенного ГЦ у вигляді тіолактону в дозі 100 мг/кг маси тіла один раз на добу протягом 28 днів. Гіпертиреоз моделювали шляхом щоденного введення L-тироксину в дозі 200 мкг/кг протягом 21-ї доби, гіпотиреоз – шляхом щоденного введення мерказолілу в дозі 10 мг/кг упродовж 21-ї доби. Окремій групі тварин вводили L-тироксин і мерказоліл паралельно з ГЦ.

Результати. Встановлено, що за умов змодельованої ГГЦ, гіпо- та гіпертиреозу в печінці дослідних тварин спостерігаються розлади мікроциркуляції, що на субмікроскопічному рівні проявляється складжаними та стазами формених елементів крові у розширених просвітах синусоїдів, ушкодження ультроструктури ендотеліальних клітин, розширені окремі каналці ендоплазматичної сітки, вакуолі й каналці комплексу Гольджі, поодинокі мітохондрії із гомогенним, світлим матриксом і лізованими кристами, розширені простори Діссе, в яких наявні клітини Купфера, просвітлена,

Ultrastructural changes in the liver in experimental hyperhomocysteinemia on the background of hypothyroidism and hyperthyroidism

V. M. Nechiporuk¹, Z. M. Nebesna², O. V. Kovalchuk¹, L. O. Pentiuk¹, M. M. Korda²

M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: nechiporuk@vnmu.edu.ua

Summary. Thyroid hormones play a crucial role in maintaining metabolic homeostasis throughout life. It is well known that the liver and thyroid gland are closely related, with thyroid hormones playing an important role in *de novo* lipogenesis, beta-oxidation of fatty acids, cholesterol metabolism and carbohydrate metabolism. High levels of circulating homocysteine (HC) (hyperhomocysteinemia (HHC)) are an independent factor in the development of atherosclerosis, induce the completion of the cell cycle, accelerate the aging process, cause apoptosis in endothelial cells and neurons.

The aim of the study – to establish the reorganization of the structural components of the liver under the conditions of simulated HHC, hyper- and hypothyroidism and their combined effects.

Materials and Methods. Thiolacone HHC was simulated by administering to animals exogenous HC in the form of thiolacone at a dose of 100 mg/kg body weight once a day for 28 days. Hyperthyroidism was simulated by daily administration of L-thyroxine at a dose of 200 µg/kg on day 21, hypothyroidism – daily administration of mercaptozyl at a dose of 10 mg/kg on day 21. Separate groups of animals were administered L-thyroxine and mercaptozyl in parallel with HC.

Results. It was found that under the conditions of simulated HHC, hypo- and hyperthyroidism in the liver of experimental animals there are disorders of microcirculation, which at the submicroscopic level were manifested by sludge-phenomenon, stasis of blood cells in dilated lumens of sinusoids, damage of the endothelial cells ultrastructure, of some endoplasmic reticulum tubules, vacuoles and dilated cisterns of the Golgi complex, mitochondria were solitary with homogeneous, light matrix and lysed crystae, Disse spaces were mostly expanded, they had Kupffer cells, cytoplasm of sinusoid endothelial cells was enlightened, swollen and destructively changed, and the blood cells and vacuole-like structures were present in the lumen of sinusoids.

набрякла та деструктивно змінена цитоплазма ендотеліоцитів синусоїдів, в просвітах яких наявні форми елементи крові, вакуолоподібні структури.

Висновки. Результати дослідження показали, що і ГЦ, і гіпо- чи гіпертиреоз окремо та особливо їх поєднання зумовлюють розвиток деструктивних та некротичних змін у печінці. Розвиваються незворотні ушкодження компонентів ядер та органел гепатоцитів, що призводить до порушення синтетичних, енергетичних та детоксикаційних процесів у печінці.

Ключові слова: гіпертиреоз; гіпотиреоз; гіпергомоцистеїнемія; печінка.

ВСТУП

Гормони щитоподібної залози є регуляторами клітинного розвитку, росту та обміну речовин у ссавців [24] та контролюють ряд метаболічних процесів у клітинах, пов'язаних з анаболізмом або катаболізмом макромолекул, включаючи вуглеводи, білки, ліпіди [11]. Дисбаланс рівнів тиреоїдних гормонів в організмі пов'язаний із множинними хронічними захворюваннями, включаючи цукровий діабет, серцево-судинні захворювання та печінкові розлади [7]. Печінка бере участь у синтезі білків-носіїв та метаболізмі різних гормонів. Хвороби печінки поширені в усьому світі, у тому числі й Україні зростатимуть у майбутньому [18]. Було показано, що захворювання печінки пов'язані з різними ендокринними порушеннями [14]. Печінка відіграє важливу роль у метаболізмі гормонів щитоподібної залози та статевих залоз, таких, як кон'югація, екскреція, периферійне йодування та синтез тиреоглобуліну та глобуліну, що зв'язує статеві гормони [20]. При різних хворобах печінки порушується функція щитоподібної залози, що пов'язана з тяжкістю захворювання печінки. Було встановлено, що гостра печінкова недостатність, пов'язана зі збільшенням циркулюючих ендотоксинів та прозапальних медіаторів і цілком схожа на клінічний стан сепсису, призводить до дисфункції залоз внутрішньої секреції, зокрема до еутиреоїдного синдрому та гіпогонадізму [10, 25]. Також було показано, що стан гіпотиреозу при стабільному цирозі печінки корелює із повільним прогресуванням стадії цирозу, а функції щитоподібної залози та статевих залоз покращуються після трансплантації печінки.

Відомо, що гомоцистеїн (ГЦ) є атерогенним та тромбогенним фактором ризику [13]. ГЦ – це сірковмісна амінокислота, яка в основному синтезується та катаболізується в печінці [19]. Його підвищена концентрація в крові може сприяти судинним ускладненням, пов'язаним з цирозом печінки. Велика кількість доведень показує, що ГЦ опосередковує серцево-судинні проблеми, впливаючи на серцево-судинний ендотелій та клітини гладких м'язів [12]. Існують дані, які підтверджують, що ГЦ може брати участь у розвитку фіброзу печінки [3]. Зміна концентрації ГЦ, ймо-

Conclusions. Both HHCy and hypo- or hyperthyroidism separately and especially under the conditions of their synergistic action caused the presence of "light" and "dark" hepatocytes in the liver lobules, as a manifestation of adaptive-compensatory, destructive and development of necrotic changes in the body. Irreversible damage to the components of the nuclei and organelles of hepatocytes develops, which leads to disruption of synthetic, energetic and detoxification processes in cells and, consequently, in the organs.

Key words: hyperthyroidism; hypothyroidism; hyperhomocysteinemia; homocysteine; liver.

вірно, має місце при захворюваннях печінки, оскільки багато ферментів, що беруть участь у метаболізмі ГЦ (метіонінсинтаза, бетаїн-гомоцистеїн-S-метилтрансфераза, цистатіонін-β-синтази), мають високу активність у печінці (близько 75 % загальної здатності організму до трансметилування і синтезу ГЦ). Концентрація ГЦ у плазмі залежить: (I) від клітинного синтезу ГЦ з метіоніну через S-аденозил-метіонін та S-аденозил-гомоцистеїн; (II) елімінації ГЦ, що відбувається шляхом транссульфування цистатіоніну до цистеїну; (III) реметилування ГЦ метіонінсинтазою або бетаїнгомоцистеїн-метилтрансферазою; (IV) клітинного викиду ГЦ у плазму; і (V) виведення ГЦ з плазми крові нирками [2].

У наших попередніх дослідженнях показано, що експериментальний гіпотиреоз викликає підвищення вмісту в крові ГЦ, а гіпертиреоз, навпаки, призводить до зниження рівня останнього, що пов'язано зі змінами активності ферментів метаболізму ГЦ, метіоніну та цистеїну [15].

Метою дослідження було встановити реорганізацію субмікроскопічних структурних компонентів печінки за умов змодельованої гіпергомоцистеїнемії, гіпер- та гіпотиреозу та при їх поєднаному впливі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліди проведено на 50 безпородних білих щурах-самцях масою 180–200 г. Щурів утримували при стандартному світловому дні на звичайному харчовому раціоні. Усі дослідження було виконано з дотриманням вимог гуманного ставлення до дослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Усіх тварин поділили на 6 груп: перша – інтактні щури. Цій групі тваринам внутрішньошлунково вводили 1% розчин крохмалю; друга – тварини з тіолактоною ГЦ, яку викликали внутрішньошлунковим

введенням ГЦ у вигляді тіолактону в дозі 100 мг/кг маси тіла на 1% розчині крохмалю один раз на добу протягом 28 діб. Дозу, шляхи та тривалість введення тіолактону запозичено з літературних даних, що не викликали загибелі тварин [22]; третя – щури з гіпертиреозом, яким щоденно протягом 21-ї доби вводили внутрішньошлунково L-тироксин в дозі 200 мкг/кг на 1% розчині крохмалю [15]; четверта – тварини з тіолактоновою ГГЦ, яким щоденно упродовж 21-ї доби вводили внутрішньошлунково L-тироксин в дозі 200 мкг/кг на 1% розчині крохмалю; п'ята – щури з гіпотиреозом, яким щоденно протягом 21-ї доби вводили внутрішньошлунково мерказоліл на 1% розчині крохмалю в дозі 10 мг/кг маси [15]; шоста – тварини з тіолактоновою ГГЦ, яким щоденно упродовж 21-ї доби вводили внутрішньошлунково мерказоліл у дозі 10 мг/кг на 1% розчині крохмалю. Щурів виводили з експерименту через 24 год після останнього введення обраних речовин. Забір матеріалу для електронномікроскопічного дослідження печінки проводили згідно із загальноприйнятими правилами [8]. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,2–7,4, приготовленому на фосфатному буфері. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію, після чого проводили його дегідратацію в спиртах і пропілен оксиді та заливали в суміш епоксидних смол. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція), забарвлювали 1 % водним розчином ураніацетату, контрастували цитратом свинцю згідно з методом Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених субмікроскопічних досліджень печінки групи інтактних тварин показали, що в гепатоцитах наявні округлі ядра, які розміщені

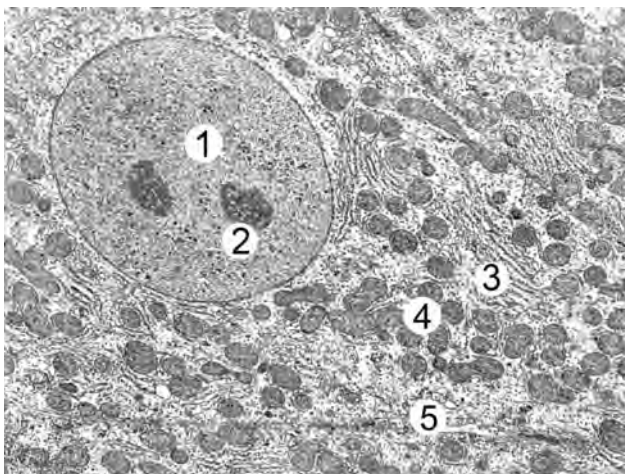


Рис. 1. Ультраструктурна організація гепатоцита печінки тварини інтактної групи: 1 – округле ядро, 2 – ядерце, 3 – каналці ендоплазматичної сітки, 4 – мітохондрії, 5 – жовчний капіляр. $\times 12\ 000$.

переважно в центрі клітини. Мембрани каріолеми чіткі, спостерігається багато ядерних пор. Каріоплазма помірної електронної щільності, визначаються ядерця, що містять фібрилярний і гранулярний компоненти. Присутні також двоядерні клітини. Цитоплазма гепатоцитів функціонально розподілена, тому наявні ділянки з каналцями гранулярної ендоплазматичної сітки, цистернами комплексу Гольджі, вакуолями, мікропухирцями, мітохондріями та грудками глікогену. По всій площі цитоплазми виявляються поодинокі осміофільні лізосоми, пероксисоми, велика кількість невеликих округлих мітохондрій. Гепатоцити обмежені чіткими плазматичними мембранами, в зонах жовчних капілярів наявні осміофільні, щільні замикальні контакти та десмосоми, а в просвіті – мікроворсинки (рис. 1).

Поверхня клітин, яка обернена до гемокапіляра, тобто в простір Діссе, містить добре розвинені мікроворсинки. Стінка синусоїдів сформована ендотеліальними клітинами з фенестрованою цитоплазмою та слабовираженою базальною мембраною, яка містить широкі пори (рис. 2).

За умов експериментальної ГГЦ у складі часточок печінки субмікроскопічно встановлено ознаки деструкції паренхіматозних компонентів на тлі судинних розладів. Синусоїдні капіляри мають звужені або розширені просвіти, в яких виявляються стази та складжі еритроцитів, між якими наявні лімфоцити, нейтрофіли. Цитоплазма ендотеліальних клітин містить незначну кількість змінених органел. Мітохондрії невеликих розмірів, із просвітленим матриксом та частково фрагментованими кристами. Для периферійних цитоплазматичних ділянок характерне зменшення мікропіноцитозних міхурців і кавеол, люменальна поверхня ендотеліоцитів нечітка, містить мало невисоких мікроворсинок. Ядра клітин овальної форми, містять в каріо-



Рис. 2. Ультраструктурна організація гемокапіляра печінки тварини інтактної групи: 1 – просвіт капіляра із еритроцитом, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – простір Діссе з мікроворсинками, 4 – цитоплазма гепатоцита. $\times 17\ 000$.

плазмі переважно гетерохматин, каріолема нерівна, з інвагінаціями та нечіткими мембранами (рис. 3).

Ушкоджувальний вплив гіпергомоцистеїнемії визначив наявність у стінці та перисинусоїдному просторі активованих макрофагальних клітин Купфера. Простори Діссе мали звужені й широкі зони, мікрворсинок у них небагато, вони нечіткі.

У часточках органа наявні гепатоцити з локально оптично світлою цитоплазмою, яка бідна на органели. Мембрани плазмолем клітин подекуди гомогенні, нечіткі. Наявне порушення цілості міжклітинних контактів, навіть у ділянці жовчних капілярів, визначається мало мікрворсинок у їх просвітах, вони нечіткі.

Ультраструктурна реорганізація органел проявляється набряком та вакуолізацією мітохондрій із просвітленням матриксу та редуцією крист. Непротяжні та розширені канальці гранулярної ендоплазматичної сітки виявляються переважно навколо ядра, мало рибосом на їх поверхні. Агранулярна ендоплазматична сітка представлена значно потовщеними канальцями, аж до формування великих вакуолей. Виявляється зменшення кількості рибосом, скупчення розеток глікогену також нечисельні. По всій площі клітин виявляються первинні та вторинні лізосоми, пероксисоми. Комплекс Гольджі розміщений у білярних поверхнях клітин і представлений погано вираженими цистернами та поодинокими міхурцями та вакуолями (рис. 4).

У попередніх гістологічних дослідженнях ми встановили, що ГГЦ також проявляє руйнівний вплив на тканини печінки – викликає гістіо-лейкоцитарну інфільтрацію перипортальних ділянок, гіперплазію зірчастих клітин, некроз гепатоцитів, фіброз у портальних зонах та навколо центральних вен [16]. Взаємозв'язок між ГГЦ та розвитком цирозу печінки було показано в роботі [6]. Автори встановили, що зміни метаболізму ГЦ в організмі людини можуть бути частково пов'язані

з помітним зменшенням експресії основних генів, що беруть участь у його метаболізмі (метіонінсинтази, бетаїногмоцистеїнметилтрансферази та цистатіонін-бетасинтази) та асоціюються з тяжкістю перебігу захворювання печінки. Автори припускають, що порушення метаболізму ГЦ при цирозі може бути пов'язане зі зменшенням доступності або використанням вітамінів B₆, B₁₂ чи B₉. D. Zhang et al., 2015 [29] виявили взаємозв'язок між рівнем циркулюючих фолатів і ГЦ та ризиком розвитку раку печінки. Автори прийшли до висновку, що етнічна приналежність, генетичні поліморфізми та рівень вітаміну B₁₂ сприяють канцерогенезу, а використання фолієвої кислоти для запобігання раку необхідно індивідуалізувати, беручи до уваги дієту, звички, рівень фолату та поліморфізм MTHFR. У роботі [28] також встановлено, що однією з причин розвитку ГГЦ можуть бути захворювання печінки або її дисфункція, що викликає дисбаланс у внутрішньоклітинному ліпідному обміні. У дослідженні [27] було показано, що ГЦ пригнічує проліферацію гепатоцитів, підвищуючи рівень регулювання білка p53, а також рівні мРНК і білка p21Cip1 у первинних культивованих гепатоцитах. Автори встановили, що протеїни як TRB3 (Tribbles pseudokinase 3), так і p21Cip1 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1) є критично важливими молекулами в сигнальному каскаді обміну ГЦ та забезпечують механістичне пояснення порушення регенерації печінки при ГГЦ.

У печінці тварин за умов експериментального гіпертиреозу також виявляються ознаки порушення ультраструктури клітинних елементів та мікросудин. Гепатоцити містять деструктивно змінену цитоплазму й органели та мають місце порушення субмікроскопічної організації структурних компонентів ядра. Характерним є розширення, фрагментація та вакуолізація канальців ендоплазматичної сітки та цистерн комплексу Гольджі, зменшення кількості пухирців. Більшість мітохондрій збільшена в розмірах, з

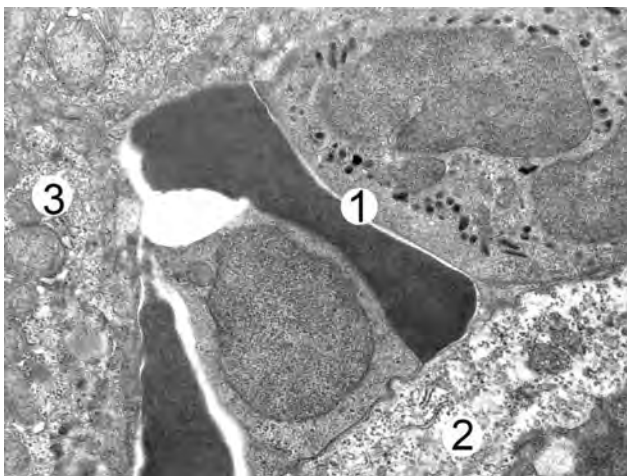


Рис. 3. Ультраструктурні зміни печінки тварини за умов гіпергомоцистеїнемії: 1 – просвіт капіляра з форменими елементами крові, 2 – розширений простір Діссе, 3 – цитоплазма гепатоцита. $\times 17\ 000$.

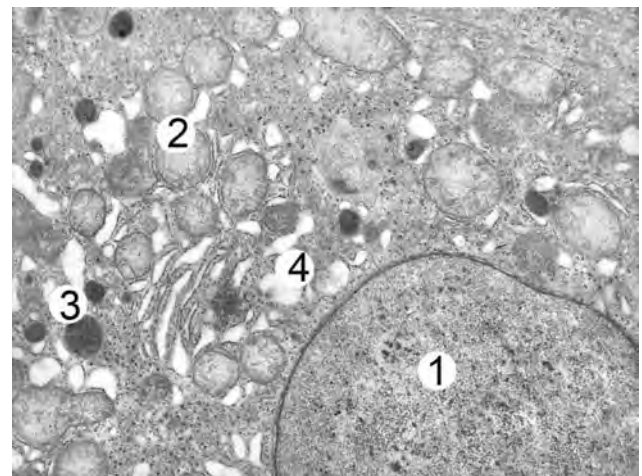


Рис. 4. Субмікроскопічні зміни гепатоцита печінки тварини за умов гіпергомоцистеїнемії: 1 – округле ядро, 2 – мітохондрії, 3 – лізосоми, 4 – розширені канальці ендоплазматичної сітки. $\times 18\ 000$.

гомогенним, осміофільним матриксом та частковим або повним лізісом крист. Про підвищену деструкцію та дистрофію свідчить зростання числа осміофільних лізосом та пероксисом в цитоплазмі клітин. Ядра клітин округло-овальної форми з нечіткими, нерівними контурами мембран каріолеми та інвагінаціями, утворюються розширені перинуклеарні простори. В каріоплазмі переважає еухроматин, проте наявні осміофільні скупчення гетерохроматину, рідко виявляються ядерця. Просвіти жовчних капілярів розширені, мікроворсинок мало (рис. 5).

Простори Діссе на певних ділянках значно розширені, в яких мікроворсинки поодинокі або частково редуковані. Виявляються активовані клітини Купфера. Змодельований гіпертиреоз призвів до розладів мікроциркуляції, що на субмікроскопічному рівні проявляється сладжами, стазами формених ементів крові у розширених просвітах синусоїдів, ушкодженням ультраструктури ендотеліальних клітин (рис. 6).

У дослідженні [26] також було відзначено порушення функції печінки у пацієнтів із хворобою Грейвса. Автори встановили, що 65 % осіб із даною патологією щитоподібної залози мали порушення функцій печінки (гепатоцелюлярні ушкодження та застій жовчі), а найчастішим симптомом була підвищена активність лужної фосфатази. Після лікування щитоподібної залози функція печінки нормалізувалась частіше, порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування.

За умов поєднаного впливу експериментального гіпертиреозу та ГГЦ встановлено більший ушкоджувальний вплив на субмікроскопічну організацію гепатоцитів порівняно з попередніми групами спостереження. За цих умов наявне значне ушкодження ультраструктури синусоїдів, більшість із них кровонаповнена з проявами тромбоутворення. Ендотеліоцити капілярів мають пікнотичні, осміофільні ядра, електроннощільну, гомогенну цитоплазму, деструктивно змінені, фрагментовані орга-

нели, а в периферійних, цитоплазматичних ділянках небагато мікропіноцитозних міхурців. Простори Діссе в складі стінки гемокапілярів мають значно розширені зони, мікроворсинки в них ушкоджені, нечіткі та нечисельні. В стінці синусоїдів та рідше просторах Діссе визначаються активні макрофаги, клітини Купфера, які містять в цитоплазмі численні осміофільні первинні й вторинні лізосоми (рис. 7).

Виявлені фагосоми в клітинах вказують на значний патогенний вплив вказаних факторів на ультраструктуру клітин органа та процеси фагоцитозу та аутолізу.

Для гепатоцитів у складі часточок органа характерні гетерогенні зміни, що проявляються наявністю «темних» клітин із значною осміофілією цитоплазми та «світлих» з просвітленою гіалоплазмою. «Темні» клітини характеризуються глибокими, деструктивними змінами органел. Наявна порушена цілість та фрагментація цистерн комплексу Гольджі та каналців ендоплазматичної сітки. Мітохондрії темні, з електроннощільним матриксом, погано визначаються кристи. Також мало вільних та фіксованих до мембран каналців ендоплазматичної сітки рибосом. Виявляються первинні лізосоми та великі вторинні фагосоми, які визначаються значною мірою у біліарних частинах гепатоцитів. У цитоплазмі також наявні округлі форми та нерівномірної осміофільності ліпідні включення (рис. 8). Жовчні капіляри мали звужені просвіти або надміру розширені з поодинокими мікроворсинками.

У «світлому» гепатоциті гіалоплазма оптично просвітлена, бідна на органели. Виявляються окремі каналці ендоплазматичної сітки, вакуолі й розширені каналці комплексу Гольджі, мітохондрії поодинокі з гомогенним, світлим матриксом і лізованими кристами. Цілком вірогідно, що такий напрямок змін у структурних компонентах гепатоцитів може бути пояснений порушенням кровопостачання та мета-

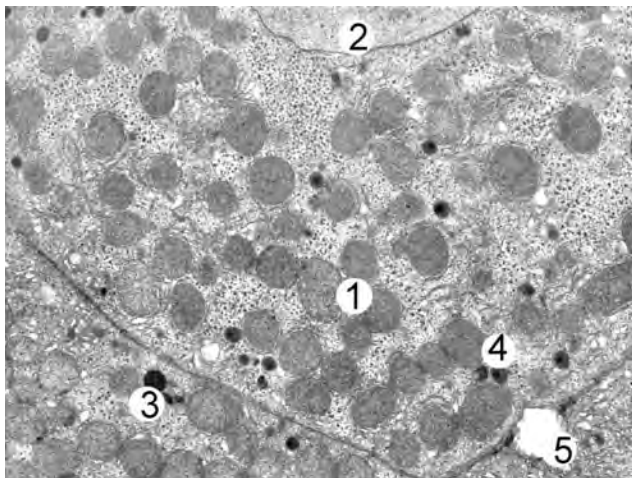


Рис. 5. Субмікроскопічні зміни печінки тварини за умов гіпертиреозу: 1 – мітохондрії, 2 – фрагмент ядра, 3 – осміофільні лізосоми, 4 – пероксисоми, 5 – жовчний капіляр. $\times 14\ 000$.

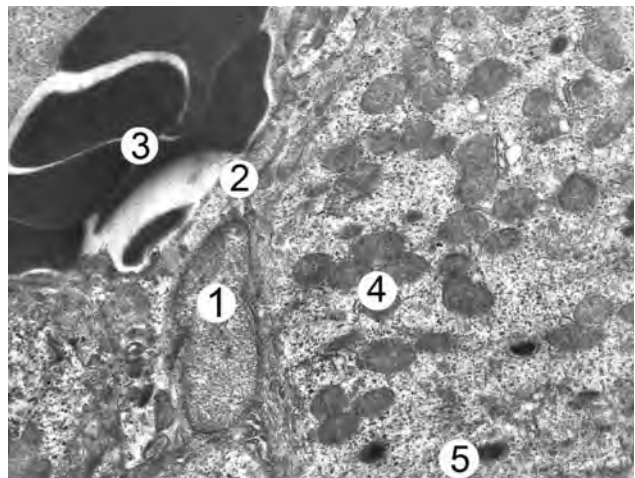


Рис. 6. Ультраструктурні зміни печінки тварини за умов гіпертиреозу: 1 – ядро, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – стаз еритроцитів у просвіті капіляра, 4 – мітохондрії, 5 – пероксисоми. $\times 14\ 000$.

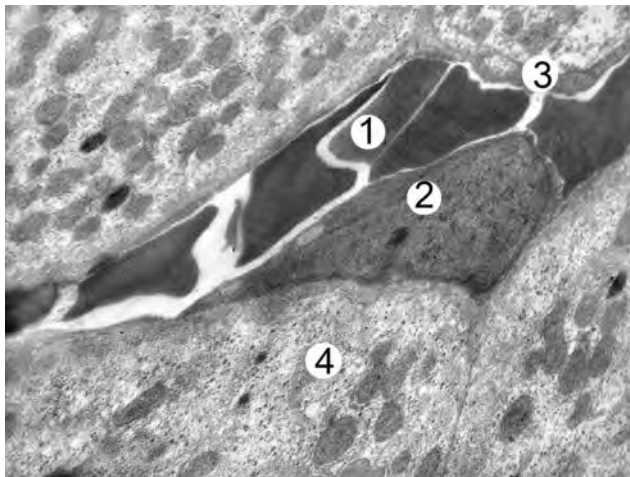


Рис. 7. Ультраструктурні зміни гемокапіляра печінки за умов гіпертиреозу та гіпергомоцистеїнемії: 1 – еритроцити в просвіті капіляра, 2 – пікнотичне ядро, 3 – деструктивно змінена цитоплазма ендотеліоцита, 4 – цитоплазма гепатоцита. $\times 14\ 000$.

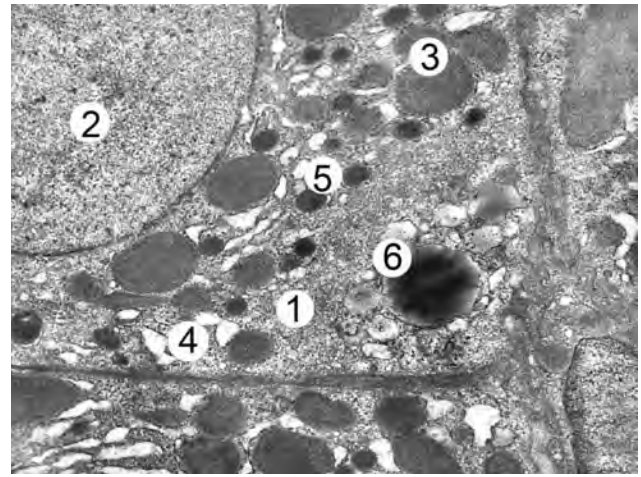


Рис. 8. Ультраструктурні зміни гепатоцитів печінки тварини за умов поєданого впливу експериментальних гіпертиреозу та гіпергомоцистеїнемії: 1 – електроннощільна гіалоплазма «темного» гепатоцита, 2 – ядро, 3 – осміофільні мітохондрії, 4 – розширені канальці ендоплазматичної сітки, 5 – лізосоми, 6 – ліпідне включення. $\times 12\ 000$.

болічними затратами печінки, що розвиваються в умовах підвищеного серцевого викиду [9], а правощуночкова серцева недостатність, викликана тиреогенною міокардіодистрофією, може посилити ушкодження печінки. Крім того, надлишок тиреоїдних гормонів супроводжується збільшенням мітохондріального обміну через мітофагію, що призводить до появи мітохондріальних дисфункцій [4]. I. Selicharová et al., 2013 [21] щоб простежити вплив ГЦ, обробляли гепатоцити розчином ГЦ (0,1 мМ та 2 мМ) та паралельно використовували специфічний інгібітор бетаїнгомоцистеїнметилтрансферази (БГМТ). Автори встановили, що високі концентрації ГЦ з паралельним інгібуванням БГМТ призводять до суттєвих дегенеративних змін у протеомах та секретомі гепатоцитів, викликають зростання активності фосфатидилетаноламінкарбоксікінази, орнітин амінотрансферази, що вказує на втручання ГЦ у метаболічні процеси в клітинах та ураження печінки.

Результати нещодавніх досліджень на мишах показали, що підвищений циркулюючий рівень ГЦ асоціюється з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Було встановлено, що ГЦ викликає неправильне згортання білка в ендоплазматичному ретикулумі. Метіонінова дієта збільшує співвідношення вмісту жиру до маси тіла, зростає рівень тригліцеридів у плазмі крові та знижується рівень ліпопротеїнів високої щільності. Було виявлено, що дієта з високим вмістом метіоніну викликає дегенеративні зміни в організмі мишей, а саме, високе співвідношення рівня величини печінки до маси тіла, зростання активності аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, що підтверджувалося морфологічними спостереженнями (накопичення печінкових тригліцеридів у тканині печінки, а також первинних гепатоцитів). Автори прийшли до висно-

вків про те, що підвищений рівень ГЦ є критичним фактором у патогенезі НАЖХП. Активація реакції на стрес ендоплазматичного ретикулуму може бути пов'язана з індукованим ГЦ стеатозом печінки [1].

Ультраструктура компонентів печінки за умов змодельованого гіпотиреозу також зазнавала змін, що полягають у реорганізації гепатоцитів та гемокапілярів. Цитоплазма клітин неоднорідна, помірної електронної щільності, мітохондрії містять електроннощільний матрикс, нечіткі, фрагментовані або редуковані кристи, деформовану зовнішню мембрану. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки незначно розширені, на їх мембранах нерівномірно розміщені рибосоми, зменшена кількість полісом та включень глікогену в гіалоплазмі. Слабовиражені канальці гладкої ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі. В цитоплазмі також виявляються ліпідні включення різних розмірів і електронної щільності. В ядрах клітин нуклеоплазма розріджена, гетерохроматин скупчується у вигляді грудок біля каріолеми, яка має нечітко виражені мембрани та нерівномірно розширений перинуклеарний простір (рис. 9). Просвіти жовчних капілярів переважно розширені, проте цілість замикальних контактів збережена, виявляється редукція мікрворсинок.

Простори Діссе також переважно розширені, в них наявні активовані макрофаги – клітини Купфера, в цитоплазмі яких виявляються осміофільні лізосоми та фагосоми. Цитоплазма ендотеліоцитів синусоїдів просвітлена, набрякла, містить деструктивно змінені, нечисельні органели та мало піноцитозних пухирців і кавеол у периферійних ділянках. У просвітах наявні формені елементи крові, вакуолеподібні структури (рис. 10). Встановлено, що у тварин з первинним гіпотиреозом дифузна дрібнокраплинна жирова дистрофія печінки може бути інтерпретована як наслідок

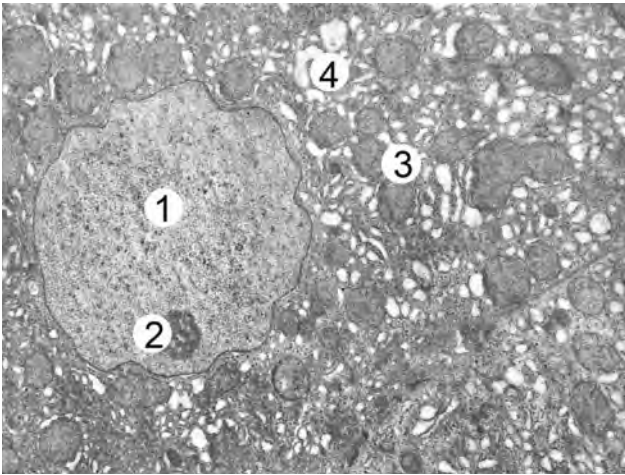


Рис. 9. Ультраструктурні зміни гепатоцитів печінки тварини за умов експериментального гіпотиреозу: 1 – кругле ядро, 2 – ядрце гепатоцита, 3 – мітохондрії, 4 – розширені каналці ендоплазматичної сітки. $\times 17\ 000$.

розвитку інсулінорезистентності на тлі зниження функцій щитоподібної залози, що тягне за собою надходження через порталну систему печінки вільних жирних кислот і, як результат, накопичення нейтрального жиру в цитоплазмі гепатоцитів [23]. Ядра клітин мали розріджену нуклеоплазму, гетерохроматин скупчується у вигляді грудок біля каріолеми, має нечітко виражені мембрани з нерівномірно розширеним перинуклеарним простором. Встановлено, що простори Діссе були переважно розширені, в них наявні клітини Купфера. При гіпотиреозі цитоплазма ендотеліоцитів синусоїдів була просвітлена, набрякла та деструктивно змінена, а в просвітах були наявні формені елементи крові, вакуолеподібні структури. Подібні результати отримали також Хуеїе Donget al., 2016 [5], які спостерігали у пацієнтів із гіпотиреозом високі рівні ГЦ та ліпопротеїнів низької щільності у плазмі крові. Автори зауважили, що високий рівень ГЦ у плазмі крові при гіпотиреозі позитивно корелює з рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Очевидно, що у пацієнтів із гіпотиреозом підвищення рівня ГЦ є наслідком порушення його обміну та зниження кліренсу нирками через прямий вплив гормонів щитоподібної залози на метаболізм ГЦ у печінці та кліренсу останнього нирками. Лікування левотироксином призвело до значного зниження індексу маси тіла, загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів, аполіпропротеїну В та рівня ГЦ. Крім того, зниження рівня ГЦ у пацієнтів з гіпотиреозом позитивно корелювало зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності після лікування левотироксином.

Результати проведених електронномікроскопічних досліджень печінки тварин, яким моделювали гіпотиреоз та ГЦ, встановили найбільш значні деструктивно-дегенеративні зміни гемокапілярів та клітинних, паренхіматозних компонентів. Виявляють-

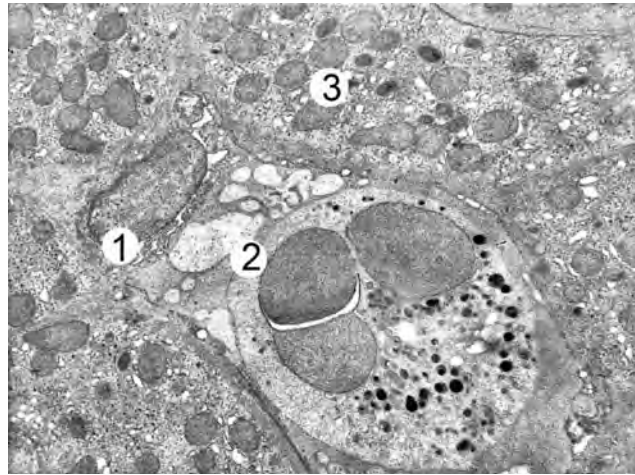


Рис. 10. Субмікроскопічний стан гемокапіляра печінки тварини за умов експериментального гіпотиреозу: 1 – ендотеліоцит, 2 – просвіт капіляра з нейтрофільним гранулоцитом, 3 – гепатоцит. $\times 9000$.

ся синусоїдні капіляри, які мають розширені, кровонаповнені просвіти, в яких, крім формених елементів крові, наявні великі вакуолі, некротичні маси. Про розвиток альтеративних та дегенеративних змін свідчить збільшення кількості макрофагальних клітин Купфера в стінці капілярів, у цитоплазмі яких визначаються численні лізосоми та вторинні фагосоми.

Часто в стінці капілярів спостерігаються значно деструктуризовані ендотеліальні клітини. Ядра клітин осміофільні, пікнотично змінені, в каріолемі виявляються глибокі інвагінації, визначаються ділянки відмежування зовнішньої мембрани каріолеми. В ядерній зоні виявляються значно змінені, поодинокі, вакуолізовані або фрагментовані органели. У периферійних, цитоплазматичних ділянках – поодинокі мікропіноцитозні міхурці та везикули (рис. 11). Простори Діссе переважно звужені, нечіткі, мікроворсинок мало, вони погано контуруються.

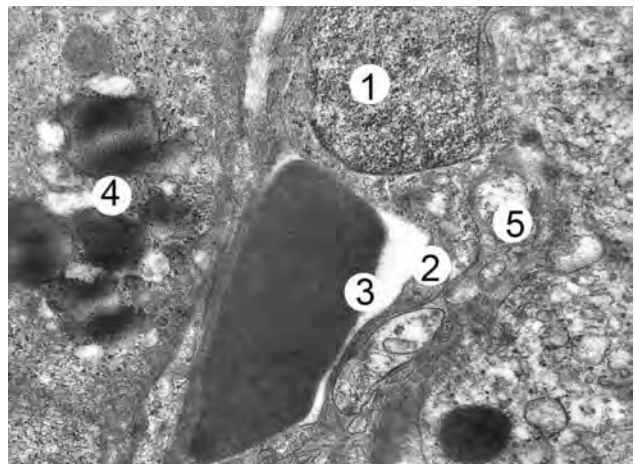


Рис. 11. Субмікроскопічні зміни печінки тварини за умов гіпотиреозу та гіпергомоцистеїнемії: 1 – ядро, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – еритроцит у просвіті капіляра, 4 – ліпідні включення в цитоплазмі гепатоцита, 5 – простір Діссе. $\times 21\ 000$.

Для гепатоцитів характерні поліморфні зміни, що на субмікроскопічному рівні визначаються наявністю «темних» та «світлих» клітин. Цитоплазма «темних» клітин оптично темна, осміофільна. Органели таких клітин значно змінені, ушкоджені, фрагментовані. В цитоплазмі «світлих» клітин виявляються поодинокі органели, вакуолеподібні структури.

Цистерни комплексу Гольджі та каналці ендоплазматичної сітки значно розширені, вакуолізовані, порушена цілість їх мембран. Вільних та фіксованих до мембран каналців ендоплазматичних рибосом мало. Мітохондрії також значно змінені, частина з них гіпертрофована, з електроннопрозорим матриксом та лізісом крист. Інші – темні, невеликі за розмірами, з нечіткими кристами. Виявляються численні осміофільні лізосоми, яких більше в гіалоплазмі «темних» клітин, а також наявні пероксисоми. Цитоплазма гепатоцитів включає жирові включення, різні за розмірами та оптичною щільністю. Ядра клітин округлі, містять нечіткі мембрани каріолеми, із розширеним перинуклеарним простором, в каріоплазмі переважно маргінально розміщений осміофільний гетерохроматин, практично не визначаються ядерця (рис. 12). Жовчні капіляри були з вузькими, нечіткими просвітами, проте виявлялися капіляри із широкими просвітами, в яких було мало або відсутні мікрворсинки.

ВИСНОВКИ

Результати проведених субмікроскопічних досліджень печінки показали, що і ГГЦ, особливо її поєднання з гіпер- чи гіпотиреозом призводять до значних розладів мікроциркуляції та порушення

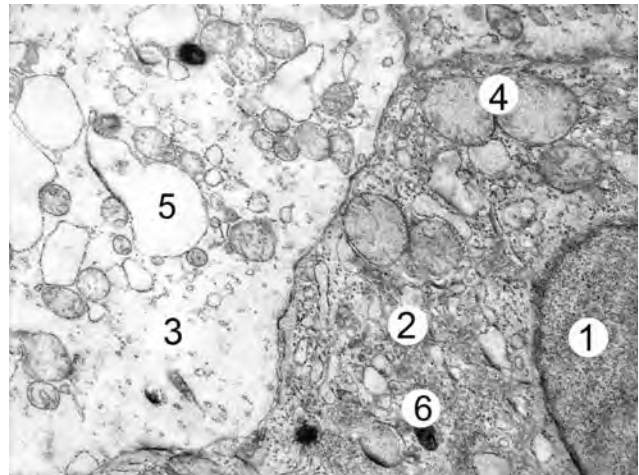


Рис. 12. Ультраструктурні зміни гепатоцитів печінки тварини за умов гіпотиреозу та гіпергомоцистеїнемії: 1 – ядро, 2 – осміофільна цитоплазма «темного» гепатоцита, 3 – оптично прозора цитоплазма «світлого» гепатоцита, 4 – мітохондрії, 5 – вакуолі, 6 – лізосоми. $\times 12\ 000$.

транскарілярного обміну, ушкодження ультраструктурної організації ядер і цитоплазми гепатоцитів, ендотеліоцитів та інших клітинних елементів. Вплив ушкоджувальних чинників окремо та особливо за умов їх синергічної дії зумовив наявність в часточках печінки «світлих» та «темних» гепатоцитів як прояв пристосувально-компенсаторних, деструктивних та некротичних змін в органі. Розвиваються незворотні ушкодження компонентів ядер та органел гепатоцитів, що призводить до порушення синтетичних, енергетичних та детоксикаційних процесів у клітинах, а відповідно й органі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Homocysteine induces hepatic steatosis involving ER stress response in high methionine diet-fed mice / Y. Ai, Z. Sun, C. Peng [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 1, No. 9 (4). – P. 346.
2. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical insights / F. Al Mutairi // *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* – 2020. – Vol. 12. 1179573520962230.
3. Azzini E. Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups / E. Azzini, S. Ruggeri, A. Polito // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21 (4). – P. 1421.
4. Molecular functions and clinical impact of thyroid hormone-triggered autophagy in liver-related diseases / H. C. Chi, C. Y. Tsai, M. M. Tsai [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2019. – Vol. 26 (1). – P. 24.
5. Potential harmful correlation between homocysteine and low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypothyroidism / X. Dong, Z. Yao, Y. Hu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95 (29). – P. 4291.
6. Hyperhomocysteinemia in liver cirrhosis: mechanisms and role in vascular and hepatic fibrosis / E. R. García-Tevijano, C. Berasain, J. A. Rodríguez [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38 (5). – P. 1217–1221.
7. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging /

8. B. R. Gauthier, A. Sola-García, M. Á. Cáliz-Molina [et al.] // *Aging Cell*. – 2020. – Vol. 19 (11). – P. 13260.
9. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. – Вид. 3-є, випр. і допов. : навч. посіб. / Л. П. Горальський, В. Т. Хомич, О. І. Кононський ; за ред. Л. П. Горальського. – Житомир : Полісся, 2015. – 286 с.
10. Liver enzyme profile and progression in association with thyroid autoimmunity in Graves' disease / A. Hsieh, S. Adelstein, S. V. McLennan [et al.] // *Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2019. – Vol. 2 (4). – P. 00086.
11. Clinicopathological and biochemical findings of thyroid amyloid in hereditary transthyretin amyloidosis with and without liver transplantation / G. Huang, M. Ueda, M. Tasaki [et al.] // *Amyloid*. – 2017. – Vol. 24 (1). – P. 24–29.
12. Kalra S. Thyroid dysfunction and dysmetabolic syndrome: The need for enhanced hyrovigilance strategies / S. Kalra, S. Aggarwal, D. Khandelwal // *Int. J. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 9641846.
13. Larsson S. C. Homocysteine and small vessel stroke: A mendelian randomization analysis / S. C. Larsson, M. Traylor, H. S. Markus // *Ann. Neurol.* – 2019. – Vol. 85 (4). – P. 495–501.

13. Latteri S. Homocysteine serum levels as prognostic marker of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis / S. Latteri, G. Malaguarnera, V. E. Catania // *Curr. Mol. Med.* – 2019. – Vol. 19 (7). – P. 532–538.

14. Lin Y. H. Thyroid hormone in hepatocellular carcinoma: Cancer risk, growth regulation, and anticancer drug resistance / Y. H. Lin, K. H. Lin, C. T. Yeh // *Front Med. (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 7. – P. 174.

15. Nechiporuk V. Sulphur-containing amino acids metabolism in experimental hyper- and hypothyroidism in rats / V. Nechiporuk, N. Zaichko, M. Korda // *Georgian Med News.* – 2017. – Vol. 271. – P. 96–102.

16. Nechiporuk V. Morphological changes of the liver under conditions of hyperhomocysteinemia in the background of hypo- and hyperthyroidism / V. Nechiporuk, M. Korda, O. Kovalchuk // *Reports of Morphology [Internet]*. – 2020. – Vol. 26 (2). – P. 19–25.

17. Metabolism of cysteine in experimental hyper- and hypothyroidism in rats / V. M. Nechiporuk, M. M. Korda // *MCCh [Internet]*. – 2018. – Vol. 4. – P. 32–40.

18. Netyazhenko V. Thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: problem and ways to solve it / V. Netyazhenko, A. Liakhotska // *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal [Internet]*. – 2020. – Vol.16 (4). – P. 333–336.

19. Dysregulated hepatic methionine metabolism drives homocysteine elevation in diet-induced nonalcoholic fatty liver disease / T. Pacana, S. Cazanave, A. Verdianelli [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (8). – P. 0136822.

20. A study of thyroid dysfunction in cirrhosis of liver and correlation with severity of liver disease / P. Puneekar, A. K. Sharma, A. Jain // *Indian J. Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol. 22(5). – P. 645–650.

21. Effects of hyperhomocysteinemia and betaine-homocysteine S-methyltransferase inhibition on hepatocyte metabolites and the proteome / I. Selicharová, M. Kořínek,

Z. Demianová // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1834 (8). – P. 1596–1606.

22. Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats / G. I. Stangl, K. Weisse, C. Dinger [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. – 2007. – Vol. 232 (1). – P. 81–87.

23. Hypothyroidism-induced nonalcoholic fatty liver disease (HIN): Mechanisms and emerging therapeutic options / D. M. Tanase, E. M. Gosav, E. Neculae [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21 (16). – P. 5927.

24. Teixeira P. F. D. S. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome / P. F. D. S. Teixeira, P. B. Dos Santos, C. C. Pazos-Moura // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 11. – P. 2042018820917869.

25. Liver cirrhosis and thyroid function: Friend or foe? / S. Vincken, H. Reynaert, J. Schiettecatte [et al.] // *Acta Clin. Belg.* – 2017. – Vol. 72 (2). – P. 85–90.

26. Risk factors of hepatic dysfunction in patients with Graves' hyperthyroidism and the efficacy of 131iodine treatment / R. Wang, J. Tan, G. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96 (5). – P. 6035.

27. Homocysteine inhibits hepatocyte proliferation via endoplasmic reticulum stress / X. Yu, J. Lv, Y. Zhu [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 54265.

28. Hyperhomocysteinemia results from and promotes hepatocellular carcinoma via CYP450 metabolism by CYP2J2 DNA methylation / D. Zhang, J. Lou, X. Zhang [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8 (9). – P.15377–15392.

29. Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35,758 individuals / D. Zhang, X. Wen, W. Wu [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – P. 0123423.

REFERENCES

1. Ai Y, Sun Z, Peng C, Liu L, Xiao X, Li J. Homocysteine induces hepatic steatosis involving ER stress response in high methionine diet-fed mice. *Nutrients.* 2017;9(4): 346. DOI: 10.3390/nu9040346. PMID: 28368295; PMCID: PMC5409685.

2. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical insights. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020;12: 1179573520962230. DOI: 10.1177/1179573520962230. PMID: 33100834; PMCID: PMC7549175.

3. Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4): 1421. DOI: 10.3390/ijms21041421. PMID: 32093165; PMCID: PMC7073042.

4. Chi HC, Tsai CY, Tsai MM, Yeh CT, Lin KH. Molecular functions and clinical impact of thyroid hormone-triggered autophagy in liver-related diseases. *J Biomed Sci.* 2019;26(1): 24. DOI: 10.1186/s12929-019-0517-x. PMID: 30849993; PMCID: PMC6407245.

5. Dong X, Yao Z, Hu Y, Yang N, Gao X, Xu Y, Wang G. Potential harmful correlation between homocysteine and low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypothyroidism. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29): e4291. DOI: 10.1097/MD.0000000000004291. PMID: 27442671; PMCID: PMC5265788.

6. García-Tevijano ER, Berasain C, Rodríguez JA, Corrales FJ, Arias R, Martín-Duce A, Caballería J, Mato JM, Avila MA. Hyperhomocysteinemia in liver cirrhosis: mechanisms and role in vascular and hepatic fibrosis. *Hypertension.* 2001;38(5): 1217-21. DOI: 10.1161/hy1101.099499. PMID: 11711526.

7. Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, Martín-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell.* 2020;19(11): e13260. DOI: 10.1111/acer.13260. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33048427; PMCID: PMC7681062.

8. Goralskiy LP, Homich VT, Kononkiy OI. Fundamentals of histological technique and morphofunctional methods of research in norm and in pathology. [Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології] Zhytomyr: Polissia; 2011. Ukrainian.

9. Hsieh A, Adelstein S, McLennan SV, Williams PF, Chua EL, Twigg SM. Liver enzyme profile and progression in association with thyroid autoimmunity in Graves' disease. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;2(4): e00086. DOI: 10.1002/edm2.86. PMID: 31592447; PMCID: PMC6775470.

10. Huang G, Ueda M, Tasaki M, Yamashita T, Misumi Y, Masuda T, Suenaga G, Inoue Y, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Tsuda Y, Nomura T, Obayashi K, Ando Y.

- Clinicopathological and biochemical findings of thyroid amyloid in hereditary transthyretin amyloidosis with and without liver transplantation. *Amyloid*. 2017;24(1): 24-9. DOI: 10.1080/13506129.2016.1276440. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28081656.
11. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid dysfunction and dysmetabolic syndrome: The need for enhanced thyrovigilance strategies. *Int J Endocrinol*. 2021;29;2021: 9641846. DOI: 10.1155/2021/9641846. PMID: 33859689; PMCID: PMC8024090.
12. Larsson SC, Traylor M, Markus HS. Homocysteine and small vessel stroke: A mendelian randomization analysis. *Ann Neurol*. 2019;85(4): 495-501. DOI: 10.1002/ana.25440. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30785218; PMCID: PMC6594149.
13. Latteri S, Malaguarnera G, Catania VE, La Greca G, Bertino G, Borzi AM, Drago F, Malaguarnera M. Homocysteine serum levels as prognostic marker of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Curr Mol Med*. 2019;19(7): 532-8. DOI: 10.2174/1566524019666190610120416. PMID: 31187711.
14. Lin YH, Lin KH, Yeh CT. Thyroid hormone in hepatocellular carcinoma: Cancer risk, growth regulation, and anticancer drug resistance. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7: 174. DOI: 10.3389/fmed.2020.00174. PMID: 32528965; PMCID: PMC7258858.
15. Nechiporuk V, Zaichko N, Korda M, Melnyk A, Koloshko O. Sulphur-containing amino acids metabolism in experimental hyper- and hypothyroidism in rats. *Georgian Med News*. 2017;(271): 96-102. PMID: 29099709.
16. Nechiporuk V, Korda M, Kovalchuk O. Morphological changes of the liver under conditions of hyperhomocysteinemia in the background of hypo- and hyperthyroidism. *Reports of Morphology [Internet]*. 2020;26(2): 19-25. Available from: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/416>.
17. Nechiporuk VM, Korda MM. Metabolism of cysteine in experimental hyper- and hypothyroidism in rats. *MCC [Internet]*. 2018;11(4): 32-40. Available from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/8433>.
18. Netyazhenko V, Liakhotska A. Thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: problem and ways to solve it. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal [Internet]*. 2020;16(4): 333-6. Available from: <http://iej.zaslavsky.com.ua/article/view/208487>
19. Pacana T, Cazanave S, Verdianelli A, Patel V, Min HK, Mirshahi F, Quinlivan E, Sanyal AJ. Dysregulated hepatic methionine metabolism drives homocysteine elevation in diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2015;31;10(8): e0136822. DOI: 10.1371/journal.pone.0136822. PMID: 26322888; PMCID: PMC4556375.
20. Puneekar P, Sharma AK, Jain A. A study of thyroid dysfunction in cirrhosis of liver and correlation with severity of liver disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(5): 645-50. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_25_18. PMID: 30294575; PMCID: PMC6166553.
21. Selicharová I, Kořínek M, Demianová Z, Chrudinová M, Mládková J, Jiráček J. Effects of hyperhomocysteinemia and betaine-homocysteine S-methyltransferase inhibition on hepatocyte metabolites and the proteome. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834(8): 1596-606. DOI: 10.1016/j.bbapap.2013.05.009. Epub 2013 May 18. PMID: 23689031.
22. Stangl GI, Weisse K, Dinger C, Hirche F, Brandsch C, Eder K. Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007;232(1): 81-7. PMID: 17202588.
23. Tanase DM, Gosav EM, Neculae E, Costea CF, Ciocoiu M, Hurjui LL, Tarniceriu CC, Floria M. Hypothyroidism-induced nonalcoholic fatty liver disease (HIN): Mechanisms and emerging therapeutic options. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16): 5927. DOI: 10.3390/ijms21165927. PMID: 32824723; PMCID: PMC7460638.
24. Teixeira PFDS, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11: 2042018820917869. DOI: 10.1177/2042018820917869. PMID: 32489580; PMCID: PMC7238803.
25. Vincken S, Reynaert H, Schiettecatte J, Kaufman L, Velkeniers B. Liver cirrhosis and thyroid function: Friend or foe? *Acta Clin Belg*. 2017;72(2): 85-90. DOI: 10.1080/17843286.2016.1215641. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27553585.
26. Wang R, Tan J, Zhang G, Zheng W, Li C. Risk factors of hepatic dysfunction in patients with Graves' hyperthyroidism and the efficacy of 131iodine treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(5): e6035. DOI: 10.1097/MD.00000000000006035. PMID: 28151911; PMCID: PMC5293474.
27. Yu X, Lv J, Zhu Y, Duan L, Ma L. Homocysteine inhibits hepatocyte proliferation via endoplasmic reticulum stress. *PLoS One*. 2013;8(1): e54265. DOI: 10.1371/journal.pone.0054265. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23349842; PMCID: PMC3551933.
28. Zhang D, Lou J, Zhang X, Zhang L, Wang F, Xu D, Niu N, Wang Y, Wu Y, Cui W. Hyperhomocysteinemia results from and promotes hepatocellular carcinoma via CYP450 metabolism by CYP2J2 DNA methylation. *Oncotarget*. 2017;8(9): 15377-92. DOI: 10.18632/oncotarget.14165. PMID: 28030819; PMCID: PMC5362492.
29. Zhang D, Wen X, Wu W, Guo Y, Cui W. Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35,758 individuals. *PLoS one*. 2015;810: e01234

Отримано 12.03.21

УДК 612.827:611.817.1-02:616-001.17]-092.9
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12340

Н. В. Огінська, З. М. Небесна

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

МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ НЕЙРОЦИТІВ КОРИ МОЗОЧКА В ДИНАМІЦІ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ

Мікроскопічні зміни нейрокитів кори мозочка в динаміці за умов експериментальної термічної травми

Н. В. Огінська, З. М. Небесна

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

Резюме. Термічна травма як стрес-чинник екзогенного походження, при якому відбувається розвиток поліорганної недостатності та порушення функціонування органів та систем організму. Нервова система одна із перших сприймає і дає відповідь на больові імпульси. Важливим є реорганізація усіх структурних компонентів мікроциркуляторного русла та нейрокитів у результаті ендогенної інтоксикації, яка розвивається при термічній травмі. Мішенню при ураженні виступає мозочок як поліфункціональний орган центральної нервової системи.

Мета дослідження – встановити мікроскопічну реорганізацію нейрокитів кори мозочка у динаміці за умов експериментальної термічної травми шкіри.

Матеріали і методи. Експериментальне дослідження виконано на 24 статевозрілих білих щурів-самцях масою 180–200 г. Моделювання опіку III ступеня здійснювали мідними пластинами, які нагріті у кип'ячній воді до температури 97–100° на епільовану поверхню шкіри тіла тварин під тіопентал-натрієвим наркозом. Розміри ділянок ураження склали 18–20 % тіла щурів. Забір матеріалу для мікроскопічного дослідження проводили відповідно до загальноприйнятих методик. Гістологічні зрізи, отримані на санному мікроскопі товщиною 5–6 мкм, забарвлювали гематоксилином та еозином, толуїдиновим синім за методом Ніссля. Напівтонкі зрізи, виготовлені на ультрамікроскопі LKB-3, забарвлювали метиленовим синім. Мікропрепарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення з гістологічних препаратів.

Результати. Мікроскопічні дослідження показали взаємозалежність між терміном експерименту та порушеннями у структурних компонентах нейрокитів усіх шарів кори мозочка. У ранні терміни дослідження відбуваються реактивні зміни, які носять пристосувально-компенсаторний характер із початковими деструктивними ушкодженнями. На 14 добу, а особливо через 21 добу спостерігаються поліморфізм, значна дегене-

Microscopic changes in the neurocytes of the cerebellar cortex in dynamics under conditions of experimental thermal injury

N. V. Ohinska, Z. M. Nebesna

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: nebesna_zm@tdmu.edu.ua

Summary. Thermal injury as a stress factor of exogenous origin, in which the development of multiple organ failure and dysfunction of organs and systems of the body occur. The nervous system is one of the first to perceive and respond to pain impulses. It is important to reorganize all the structural components of the microcirculatory tract and neurons as a result of endogenous intoxication, which develops during thermal trauma. The target of lesions is the cerebellum, as a multifunctional organ of the central nervous system.

The aim of the study – to establish the microscopic reorganization of neurocytes of the cerebellar cortex in the dynamics under conditions of experimental thermal trauma to the skin.

Materials and Methods. The experimental study was performed on 24 adult white male rats weighing 180–200 g. Simulation of third-degree burns was performed with copper plates heated in boiled water to a temperature of 97–100° on the epilated surface of the skin of animal bodies under thiopental sodium. The size of the affected areas was 18–20 % of the body of rats. Collection of material for microscopic examination was performed in accordance with generally accepted methods. Histological sections obtained on a sled microtome 5–6 μm thick were stained with hematoxylin and eosin, toluidine blue by the method of Nissl. Semi-thin sections made on an ultramicrotome LKB-3 were stained with methylene blue. The micropreparations were studied using a MICROmed SEO SCAN light microscope and photodocumented using a Vision CCD Camera with a histological image output system.

Results. Microscopic studies have shown an interdependence between the duration of the experiment and abnormalities in the structural components of neurons in all layers of the cerebellar cortex. In the early stages of the experiment there are reactive changes, which are adaptive-compensatory in nature with initial destructive damage. On day 14, and especially after 21 days, polymorphism is observed, significant cell degeneration, manifested by pyknosis of the nuclei, the development of intra- and pericellular edema in neurons of the granular, ganglionic and granular layers of the cerebellar cortex.

рація клітин, що проявляється пікнозом ядер, виявляється розвиток інтра- та перичелюлярних набряків у нейронах зернистого, гангліонарного та зернистого шарів кори мозочка.

Висновки. Встановлено, що за умов експериментальної термічної травми відбувається реорганізація нейроцитів кори мозочка. На 1 і 7 добу досліджується зміна форми перикаріонів нейронів, гіперхромія ядер, внутрішньоклітинний набряк. У віддалені терміни відбувається наростання деструктивно-дегенеративних змін, що проявлялися вакуолізацією цитоплазми, ущільненням ядер та їх пікнозом, переважання гіперхромних та різко гіперхромних клітин Пуркінє, значною дезорганізацією та порушенням закономірної локалізації нейронів у всіх шарах кори мозочка.

Ключові слова: кора мозочка; нейроцити; клітини Пуркінє; термічна травма; мікроскопічні зміни.

ВСТУП

Термічна травма є стрес-чинником екзогенного походження [1, 3]. Безпосередньо, при ушкодженні шкірного покриву відбувається значна плазмолізис, зростає токсичність сироватки крові, що у результаті призводить до синдрому ендогенної інтоксикації [2, 4]. Згідно із дослідженнями, опікові токсини розносяться із кровотоком, викликають реактивні зміни в органах та системах організму [5–8]. Центральна нервова система виступає однією із провідних ланок відповіді на термічне ураження та сприймає надмірну больову імпульсацію. У результаті виникають морфологічні та функціональні зміни органів нервової системи, зокрема мозочка, який бере активну участь в процесах стрес-реактивності [9, 10]. Відбувається структурна перебудова нейроцитів, їх часткова загибель та дегенерація волокон. Вивчення морфофункціонального стану мозочка за умов різних станів і, зокрема термічної травми, залишається актуальним питанням у нейроморфології [11]. Зв'язок мозочка із багатьма відділами головного мозку і складна система обробки й аналізу інформації, яка поступає в його кору, роблять орган унікальним та багатофункціональним.

Метою дослідження було встановити перебіг мікроскопічної реорганізації нейроцитів кори мозочка у динаміці за умов експериментальної термічної травми шкіри.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводили на 24 статевозрілих білих щурах-самцях, яких утримували у стандартних умовах віварію на збалансованому харчовому раціоні. Догляд за тваринами та всі маніпуляції проводили відповідно до Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), які є

Conclusions. It is established that under the conditions of experimental thermal trauma there is a reorganization of neurocytes of the cerebellar cortex. On day 1 and 7 of the experiment there is a change in the shape of the perikaryons of neurons, hyperchromia of the nuclei, intracellular edema. In the long term there is an increase in destructive-degenerative changes, manifested by vacuolation of the cytoplasm, compaction of nuclei and their pyknosis, the predominance of hyperchromic and sharply hyperchromic Purkinje cells, significant disorganization and violation of the regular localization of neurons in all layers of the cerebellar cortex.

Key words: cerebral cortex; neurocytes; Purkinje cells; thermal trauma; microscopic changes.

узгодженими з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1986).

Опікову травму наносили мідними пластинами, нагрітими у кип'яченій воді до температури 97–100° на епільовану поверхню шкіри спини та бічних поверхонь тіла тварин під тіопентал-натрієвим наркозом протягом 15 с. Тварин декапітували на 1, 7, 14 та 21 доби, що згідно із сучасною класифікацією відповідає стадіям опікового шоку, ранньої та пізньої токсемії, септикотоксемії опікової хвороби. Забір матеріалу для мікроскопічного дослідження проводили згідно із загальноприйнятою методикою [14]. Шматочки мозочка фіксували в 96° етиловому спирті та 10 % нейтральному розчині формаліну, проводили дегідратацію у спиртах зростаючої концентрації, заливали у парафінові блоки. Для отримання напівтонких зрізів (1–2 мкм) шматочки тканини мозочка фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду, постфіксували 1 % розчином тетраоксиду осмію на фосфатному буфері. Подальшу обробку проводили згідно із загальноприйнятою методикою [14]. Напівтонкі зрізи, виготовлені на ультрамікромомі LKB-3, забарвлювали метиленовим синім. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксином та еозином, толуїдиновим синім за методом Ніссля та вивчали за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN і фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Гістологічні дослідження кори мозочка встановили, що на 1-шу добу після термічної травми більшість нейроцитів має збережену структуру, чітко диференційовані молекулярний, гангліонарний та зернистий шари кори мозочка. Зірчасті нейрони містять ядра, які мають не чіткі контури. Кошикоподібні нейроцити залягають у нижній третині молекулярного шару, мають полігональну форму. В деяких клітинах через

1 добу експерименту спостерігається незначний перицелюлярний набряк та зміна форми. Клітини Пуркінє гангліонарного шару розташовані однорядно, наявні нормохромні нейроцити, проте переважають гіпохромні із зменшенням розмірів грудочок субстанції Ніссля (рис. 1). Деякі нейрони мають незначні ознаки набряку та периферійного тигролізу. Гіпохромні клітини Пуркінє змінюють форму із грушеподібної на округлу із внутрішньоклітинним набряком, відростки на деяких ділянках просвілені та потовщені. У цитоплазмі ядра гіпохромні іноді ексцентрично зміщені, в ядерцях збільшені та ущільнені. Клітини-зерна щільно розташовані у зернистому шарі, у деяких відзначається зміна форми перикаріонів. Ядро таких нейроцитів чітко контуроване і займає центральне положення.

Через 7 діб експерименту встановлено наростання морфологічних змін у шарах кори мозочка. У нейроцитах присутні ознаки альтерації. Зірчасті та молекулярні клітини мають видовжену форму, їх ядра мають збережену структуру. Деякі нейроцити молекулярного шару характеризуються перицелюлярним набряком. В гангліонарному шарі виявляється порушення розташування нейронів у один ряд. Гетерогенність нейроцитів цього шару проявляється наявністю поодиноких нормохромних із збільшеними зміненої форми ядрами. Переважають нейроцити різко гіпохромні із тотальним тигрозілом та відсутністю у нейроплазмі базифільної речовини. Спостерігається незначна кількість гіперхромних клітин Пуркінє, в яких за рахунок інтенсивного забарвлення цитоплазми, ядро і ядерце погано контуруються. Також визначаються різко гіперхромні нейрони, у яких нейроплазма і ядерні структури інтенсивно забарвлюються (рис. 2). У нейроцитах спостерігається перицелюлярний та внутрішньоклітинний набряк. Нейрони зернистого шару мають

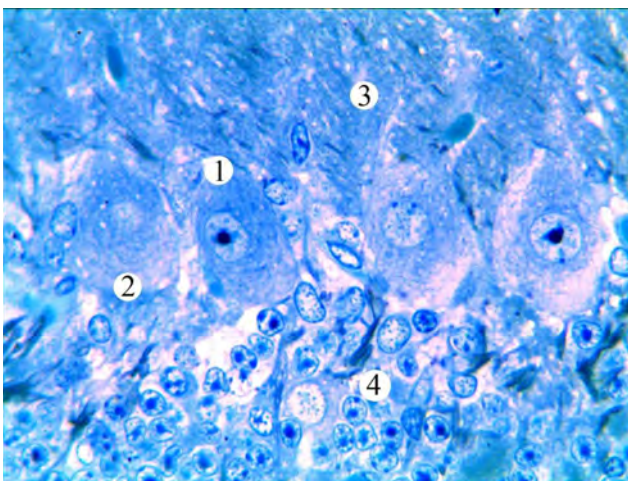


Рис. 1. Мікроскопічні зміни кори мозочка через 1 добу після експериментальної термічної травми: 1 – нормохромні та 2 – гіпохромні клітини Пуркінє, 3 – молекулярний шар, 4 – зернистий шар кори мозочка. Забарвлення метиленовим синім. x400.

дещо змінену форму, в яких також наявний інтра- та перицелюлярний набряк.

Мікроскопічні дослідження через 14 діб після експериментальної термічної травми встановили поліморфізм змін нейроцитів кори мозочка. У молекулярному шарі спостерігався перицелюлярний набряк зірчастих та кошикоподібних клітин. Їх перикаріони мали змінену форму, відростки дезоранізовані. Клітини Пуркінє гангліонарного шару в стані тигролізу, який у більшості носить тотальний характер. У нейроплазмі таких гіпохромних та різко гіпохромних клітин містилося мало, невеликих грудочок хроматофільної субстанції Ніссля або їх відсутність, що свідчить про виснаження нейроцитів. Також виявляється велика популяція гіперхромних та різко гіперхромних нейроцитів, що характеризувалися інтенсивно забарвленою нейроплазмою, перикаріони сплющеної форми, їх відростки витончені або частково потовщені. Зазначені зміни, які виникають у нейронах, підтверджуються науковими даними дослідників [12] і пов'язують з ендогенною інтоксикацією, що виникає після тяжкої опікової травми. Наявні ділянки у гангліонарному шарі кори мозочка, де клітини Пуркінє розміщені щільно або значно розріджено. Зернистий шар втрачає свою структурованість нейроцитів, у більшості клітин-зерен наявні гіперхромні ядра, цитоплазма просвітлена, набрякла, вакуолізована (рис. 3). У цей термін досліду зберігається перицелюлярний набряк.

На 21 добу досліду виявлені значні деструктивні та дегенеративні зміни нейроцитів кори мозочка експериментальних тварин. Порушене пошарове розташування шарів. Спостерігається потовщення молекулярного шару, зірчасті та кошикоподібні клітини якого мають змінену форму із пікнотизованими, ущільненими ядрами, відзначається перицелюлярний набряк. Відзначається втрата однорядного розташування клітин Пуркінє в гангліонарному

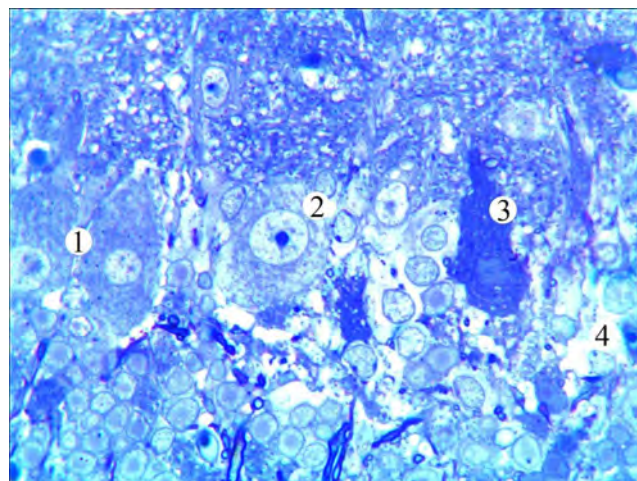


Рис. 2. Мікроскопічні зміни кори мозочка через 7 діб після експериментальної термічної травми: 1 – нормохромні, 2 – гіпохромні та 3 – гіперхромні клітини Пуркінє, 4 – перицелюлярний набряк клітин-зерен зернистого шару кори мозочка. Забарвлення метиленовим синім. x400.

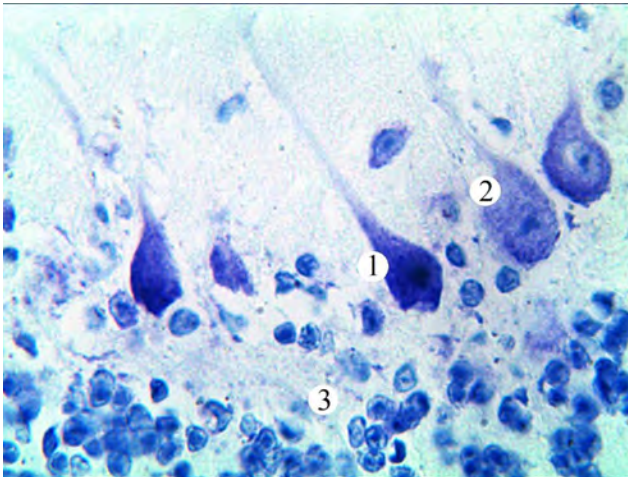
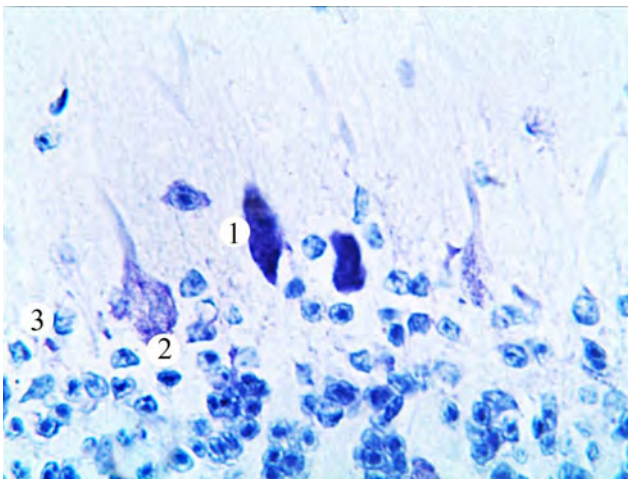
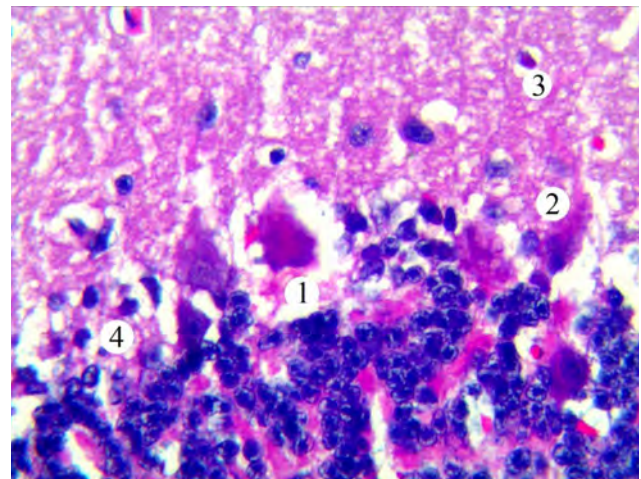


Рис. 3. Мікроскопічні зміни кори мозочка через 14 діб після експериментальної термічної травми: 1 – різко гіперхромні та 2 – гіпохромні клітини Пуркінє, 3 – розрідження зернистого шару. Забарвлення толуїдиновим синім за методом Ніссля. x400.



А



Б

Рис. 4. Мікроскопічні зміни кори мозочка через 21 добу після експериментальної термічної травми: А. 1 – різко гіперхромні та 2 – гіпохромні клітини Пуркінє, 3 – міграція клітин-зерен. Забарвлення толуїдиновим синім за методом Ніссля. x400; Б. 1 – гіперхромні й різко гіперхромні клітини Пуркінє, 2 – перичелюлярний набряк нейроцитів 3 – молекулярного і 4 – зернистого шарів кори мозочка. Забарвлення гематоксилином та еозином. x400.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що у динаміці після експериментальної термічної травми мікроскопічні зміни в нейроцитах кори мозочка у ранні терміни носять пристосувально-компенсаторний характер та початкові деструктивні процеси на фоні ендогенної інтоксикації. Спостерігається поліморфізм клітин Пуркінє, який полягає у переважанні гіпохромних, різко гіпохромних та гіперхромних нейроцитів. У

пізні терміни порушення, які відбувалися у нейроцитах, носили незворотні деструктивні та дегенеративні зміни. Встановлено наростання інтра- та перичелюлярного набряку в усіх нейроцитах шарів кори мозочка. Підтвердженням незворотних порушень, які відбуваються в корі мозочка є наявність вакуолізованих «кулястих» клітини Пуркінє та клітин-«тіней».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ye H. Thermal injury of skin and subcutaneous tissues: A review of experimental approaches and numerical models / H. Ye, S. De // *Burns*. – 2017. – Vol. 43 (5). – P. 909–932. DOI: 10.1016/j.burns.2016.11.014.
2. Ковальчук О. І. Патогенез опікової хвороби: сучасні аспекти / О. І. Ковальчук // *Наук. вісник НМУ ім. О.О. Богомольця*. – 2013. – № 2 (41). – С. 64–69.
3. Pruitt B. A. An historical perspective on advance in

burn care over the past 100 years / B. A. Pruitt, S. E. Wolf // Clin. Plast. Surg. 2009. – Vol. 36. – P. 527–545. DOI: 10.1016/j.cps.2009.05.007

4. Modelling early thermal injury using an ex vivo human skin model of contact burns / A. Liu, E. Ocotl, A. Karim [et al.] // Burns. – 2020. – Vol. 47 (3). – P. 611–620. DOI: 10.1016/j.burns.2020.08.011

5. Kramar S. B. Morphometric studies of the damaged skin area after experimental thermal trauma and during correction with cryo-lyophilized xenograft skin substrate / S. B. Kramar, K. S. Volkov, Z. M. Nebesna // Reports of Morphology. – 2018. – Vol. 24 (4). – P. 22–28. DOI: 10.31393/morphology-journal-2018-24(4)-03.

6. Крамар С. Б. Мікроскопічні та гістохімічні зміни шкіри після експериментальної термічної травми при застосуванні криоліофілізованого ксенодермального субстрату / С. Б. Крамар, К. С. Волоков, С. О. Литвинюк // Вісник морфології. – 2015. – № 1(1). – С. 6–9.

7. Submicroscopic changes of the respiratory alveolar macrophages at the late period after experimental thermal injury and in combined use of lyophilized xenograft substrate and surfactant / Z. M. Nebesna, K. S. Volkov, P. Ya. Vodnar [et al.] // Світ біології та медицини. – 2018. – Т. 2 (64). – С. 165–169.

8. Особливості ультраструктурної реорганізації передсердних кардіоміоцитів при експериментальній термічній травмі та за умов застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів / І. Б. Гетманюк, З. М. Небесна, П. Г. Лихацький, О. Я. Штурма // Вісник наукових досліджень. – 2019. – № 2(95). – С. 105–109. doi 10.11603/2415-8798.2019.2.10273.

9. Білаш С. М. Сучасні погляди на процеси реомодельовання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин / С. М. Білаш, О. М. Проніна, Б. С. Кононов // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – № 1(155). – 20–25. doi: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-20-25.

10. Coert J. H. Pathophysiology of nerve regeneration and nerve reconstruction in burned patients / J. H. Coert // Burns. – 2010. – Vol. 36 (5). – P. 593–598. DOI: 10.1016/j.burns.2009.10.007

11. Brain and cognitive impairments from burn injury in rats / M.-P. Halm, D. Poquin, P. Lestaevel, [et al.] // Burns. – 2006. – Vol. 32 (5). – P. 570–576. DOI: 10.1016/j.burns.2005.12.005.

12. Lytvynuk S. O. Morphofunctional modifications of neurocytes of the rat hippocampal CA3 area after experimental thermal trauma / S. O. Lytvynuk // Neurophysiology. – 2016. – Vol. 48. – P. 399–406.

13. Бекесевич А. М. Морфологічні особливості структури кори мозочка щура в нормі та за умов тривалого впливу опію / А. М. Бекесевич // Запорозь. мед. журн. – 2015. – № 3(90). – С. 82–85. doi:10.14739/2310-1210.2015.3.44505.

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

REFERENCES

1. Ye H, De S. Thermal injury of skin and subcutaneous tissues: A review of experimental approaches and numerical models. Burns. 2017;43(5): 909-32. DOI: 10.1016/j.burns.2016.11.014.

2. Kovalchuk OI. [Aetiology of burn disease: modern aspects]. Nauk. visnyk NMU im. O.O. Bohomoltsia. 2013;2(41): 64-9. Ukrainian.

3. Pruitt BA, Wolf SE. An historical perspective on advance in burn care over the past 100 years. Clin Plast Surg. 2009;36: 527-45. DOI: 10.1016/j.cps.2009.05.007

4. Liu A, Ocotl E, Karim A, Wolf JJ, Cox BL, Eliceiri KW, et al. Modelling early thermal injury using an ex vivo human skin model of contact burns. Burns. 2020;47(3): 611-20. DOI: 10.1016/j.burns.2020.08.011

5. Kramar SB, Volkov KS, Nebesna ZM. Morphometric studies of the damaged skin area after experimental thermal trauma and during correction with cryo-lyophilized xenograft skin substrate. Reports of Morphology. 2018;24(4): 22-8. DOI: 10.31393/morphology-journal-2018-24(4)-03.

6. Kramar SB, Volkov KS, Lytvynuk SO. [Microscopic and histochemical changes of the skin after experimental thermal trauma and application of cryo-lyophilized xenograft-skin substrate]. Visnyk morfolohii. 2015;1(1): 6-9. Ukrainian.

7. Nebesna ZM, Volkov KS, Vodnar PYa., Shuturma OYa., Kramar SB. Submicroscopic changes of the respiratory alveolar macrophages at the late period after experimental thermal injury and in combined use of lyophilized xenograft substrate and surfactant. World of Medicine and Biology. 2018;2(64): 165-9.

8. Getmanyuk IB, Nebesna ZM, Lykhatskyi PG, Shuturma OYa. [Peculiarities of atrial cardiomyocytes' ultrastructural reorganization at experimental thermal injury and in conditions of application of lyophilized xenograft substrate]. Visnyk naukovykh doslidzhen. 2019;2(95): 105-9. doi 10.11603/2415-8798.2019.2.10273. Ukrainian.

9. Bilash SM, Pronina OM, Kononov BS. [Modern representations about processes of re-modeling of structural components of the cerebellum under conditions of action of the complex of chemicals]. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2020;1(155): 20-5. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-20-25. Ukrainian.

10. Coert JH. Pathophysiology of nerve regeneration and nerve reconstruction in burned patients. Burns. 2010;36(5): 593-8. DOI: 10.1016/j.burns.2009.10.007

11. Halm M-P, Poquin D, Lestaevel P, Chancerelle Y, Graff C. Brain and cognitive impairments from burn injury in rats. Burns. 2006;32(5): 570-6. DOI: 10.1016/j.burns.2005.12.005.

12. Lytvynuk SO. Morphofunctional modifications of neurocytes of the rat hippocampal CA3 area after experimental thermal trauma. Neurophysiology. 2016;48: 399-406.

13. Bekesevych AM. [Morphological features of the structure of the cerebellar cortex of rats in the norm and under prolonged exposure to the opioid]. Zaporozh med zhurn. 2015;3(90): 82-85. doi:10.14739/2310-1210.2015.3.44505. Ukrainian.

14. Horalskyi LP, Khomych VT, Kononskyi OI. Fundamentals of histological technique and morphofunctional methods of research in normal and pathology. [Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології] Zhytomur: Polissia; 2011. Ukrainian.

Отримано 06.03.21

ВИЗНАЧЕННЯ ФАГОЦИТУВАННЯ ШТАМІВ ЗОЛОТИСТОГО СТАФІЛОКОКА (S. AUREUS), ВИДІЛЕНОГО У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА КІР

Визначення фагоцитування штамів золотистого стафілокока (*S. aureus*), виділеного у дітей, хворих на кір

Н. М. Олійник, Н. Я. Кравець

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

Резюме. Золотистий стафілокок – один із найпоширеніших у світі серед збудників інфекційних захворювань. Як відомо, розвитку інфекції сприяють різні чинники та фактори вірулентності стафілококів. Значно менш відомо про їх взаємодію один з одним та захисними механізмами імунної системи господаря. Важливе значення імунокомпетентних клітин у розвитку запального процесу було підставою для вивчення здатності до фагоцитування штамів золотистого стафілокока, виділеного з носоглотки дітей, хворих на кір.

Мета дослідження – визначити здатність до фагоцитування штамів золотистого стафілокока, виділеного у дітей, хворих на кір, нейтрофільними гранулоцитами і моноцитами периферійної крові.

Матеріали і методи. Фагоцитарну реакцію оцінювали за допомогою наступних показників: активності фагоцитозу або відсотка фагоцитарноактивних лейкоцитів, індексу фагоцитозу – середньої кількості поглинутих мікробів на один фагоцит. У процесі дослідження було сформовано дві групи: перша – дослідна (35 хворих на кір дітей); друга – контрольна (зразки нормальної мікрофлори від практично здорових людей – 15 осіб). Матеріал із ротоглотки брали стерильним тампоном, досліджували його бактеріологічним методом. Кількісний склад бактерій відображали у кількості колонієутворювальних одиниць (КУО) в перерахунку на розведення дослідного матеріалу. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за стандартними схемами. Дослідження фагоцитозу – за методом Кост і Стенко.

Результати. Під час дослідження було виявлено, що вагому роль у процесі фагоцитозу відіграють нейтрофільні гранулоцити. Фагоцитарна активність нейтрофілів відносно культури *S. aureus*, виділеної у дітей, хворих на кір, нижча на 46,9 %, моноцитів – на 38, 8 % порівняно із групою здорових осіб. Також спостерігалось зниження фагоцитарного індексу в фагоцитуючих лейкоцитах відносно культури *S. aureus*, виділеної у дітей, хворих на кір: нейтрофілів – на 31,7 %, моноцитів – на 38,6 %.

Висновки. Зниження здатності до фагоцитування культури золотистого стафілокока, виділеної у дітей, хворих на кір, фагоцитуючими клітинами у до-

Determination of phagocytic activity of *S. aureus* strains isolated from children with measles

N. M. Oliynyk, N. Ya. Kravets

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: kravecjn@tdmu.edu.ua

Summary. *S. aureus* is one of the world's most common pathogens of infectious diseases. It is known that the development of infection is facilitated by various factors and factors of virulence of staphylococci. Much less is known about their interaction with each other and the protective mechanisms of the host's immune system. The importance of immunocompetent cells in the development of the inflammatory process was the basis for studying the ability to phagocytose strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the nasopharynx of children with measles.

The aim of the study – to determine the ability to phagocytose *Staphylococcus aureus* strains isolated from children with measles by neutrophilic granulocytes and peripheral blood monocytes.

Materials and Methods. The phagocytic response was assessed using the following indicators: phagocytosis activity or the percentage of phagocytic-active leukocytes, phagocytosis index – the average number of absorbed microbes per phagocyte. During the study, two groups were formed: group 1 – experimental (35 patients with measles); group 2 – control (samples of normal microflora from almost healthy people – 15 persons). The material from the oropharynx was taken with a sterile swab, examined by bacteriological method. The quantitative composition of bacteria was reflected in the number of colony forming units (CFU) in terms of dilution of the test material. Identification of microorganisms was performed according to standard schemes. Phagocytosis studies were performed by the method of Kost and Stenko.

Results. During the study, it was found that neutrophilic granulocytes play an important role in the process of phagocytosis. Phagocytic activity of neutrophils isolated from children with measles and monocytes was less than 46.9 % and 38.8 % compared with the group of healthy individuals. There was also a decrease in the phagocytic index in phagocytic leukocytes relative to the culture of *S. aureus* isolated from children with measles: neutrophils – 31.7 %, monocytes – 38.6 %.

Conclusions. The decrease in the phagocytic ability of *Staphylococcus aureus* culture isolated from children with measles by phagocytic cells in the experimental group

слідній групі, очевидно спричинено наявністю факторів вірулентності збудника, що суттєво пригнічують фагоцитоз та зумовлюють здатність мікроорганізмів до тривалої персистенції у середині фагоцитів.

Ключові слова: золотистий стафілокок; *S. aureus*; фагоцитування; моноцити; нейтрофільні гранулоцити; індекс фагоцитозу.

ВСТУП

Актуальною проблемою у сучасній медицині є зростання кількості інфекційно-запальних процесів, які спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами, тобто збудниками гнійно-запальних процесів із низьким ступенем патогенності для людини, що проявляється лише при певних умовах. Інша назва цих збудників – «мікроби-опортуністи». Зокрема, у всьому світі неухильно загострюється проблема інфекцій, викликаних грампозитивними мікроорганізмами. Стафілококи – збудники значної частини позалікарняних і нозокоміальних бактеремій, пневмоній, інфекцій шкіри та слизових оболонок людини. Близько 20 % відсотків населення – постійні носії золотистого стафілокока, при цьому бактерія не викликає у них ніяких симптомів. Здорове носійство *S. aureus* в нижніх носових ходах спостерігається у 70–90 % обстежених. Для здорової людини стафілококи, які належать до мікрофлори її організму, не становлять небезпеки, але в разі зниження реактивності імунної системи, – стають збудниками різних захворювань [2].

Проблема полягає не лише в розповсюдженні й високій частоті виділення *S. aureus*, а в зростаючому рівні антибіотикорезистентності цього виду бактерій, інтенсивному використанні інвазивних методів діагностики і лікування, значному розповсюдженні серед пацієнтів набутих імунodefіцитних станів різноманітної етіології та різного ступеня тяжкості [1]. Попри те, що *S. aureus* є одними із найбільш вивчених представників умовно-патогенних мікроорганізмів, він і на сьогодні продовжує викликати увагу спеціалістів різної ланки [3].

Патогенність являє собою багатофакторну полідетермінантну властивість мікроорганізмів. Це генотипова ознака бактерій, фенотиповим проявом якої є вірулентність. Фактори патогенності зумовлюють здатність мікроорганізмів протистояти механізмам захисту організму господаря та розмножуватися в ньому. Зокрема, фактори вірулентності *S. aureus* суттєво пригнічують фагоцитоз, зумовлюють здатність збудника до тривалої персистенції у середині фагоцитів. До них відносять фактори адгезії (адгезини), які здатні зв'язувати фібрoneктин. Поверхневі білки виявляють гідрофобні властивості й забезпечують прикріплення стафілококів до клітин тканин. Наявність капсули або капсулоподібної (слизової оболонки) субстанції полісахаридної природи притаманні майже усім штамам *S. aureus*, оскільки гени, що детерміну-

is apparently due to the presence of virulence factors of the pathogen, which significantly inhibit phagocytosis and cause the ability of microorganisms to persist for a long time.

Key words: *Staphylococcus aureus*; phagocytosis; monocytes; neutrophilic granulocytes; phagocytosis index.

ють капсулоутворення, локалізовані на хромосомі. Біологічна активність капсульних полісахаридів визначає їх антифагоцитарні властивості й полягає в опсонізації інкапсульних стафілококів, тобто мікрокапсула захищає бактерії від поглинання поліморфно-ядерними лейкоцитами, сприяє адгезії та розповсюдженню мікроорганізмів у тканинах. Тейхоєві кислоти активують систему комплементу за альтернативним шляхом, а також полегшують адгезію бактерій до епітеліальних клітин і здатні інгібувати поглинальну активність фагоцитів [3, 4]. Ферменти проявляють різноспрямовану дію: каталаза руйнує пероксид водню, захищає бактерії від токсичних кисневих радикалів, b-лактамаза руйнує молекули b-лактамних антибіотиків, ліпаза полегшує адгезію та проникнення до тканин, зокрема здатна руйнувати сальні «пробки», що полегшує проникнення стафілококів у волосяні фолікули, коагулаза спричиняє згортання плазми крові. Сам фермент не взаємодіє з фібриногеном, а утворює тромбіноподібну речовину. Фібринозна плівка, що при цьому утворюється, відіграє роль додаткової капсули, яка захищає бактерії від фагоцитозу [6].

Ще один фактор захисту клітин *S. aureus* від дії макроорганізму – це їхня здатність синтезувати пероксидазу, яка перешкоджає фагоцитозу стафілококів поліморфно-ядерними нейтрофілами. Кількість активних лейкоцитів збільшується, а їхня поглинальна здатність знижується. Найбільш виражене зниження хемотаксису та бактерицидної активності фагоцитів спостерігається при хронічній стафілококовій інфекції, зокрема за рахунок синтезу лейкоцидинів та b-токсинів *S. aureus*. Лейкоцидини (токсин Пантона – Валентайна) порушують водно-електролітний баланс у клітині, викликають деструкцію лейкоцитів людини. Токсин синдрому токсичного шоку (TSST-1 – Toxic Shock Syndrome Toxin) – екзотоксин, який зумовлює розвиток специфічного симптомокомплексу. Мішені дії TSST-1 – нейтрофіли і, можливо, макрофаги [4].

Процес поглинання та інактивації стафілококів фагоцитами, значною мірою залежить від температурного режиму та концентрації мікроорганізмів. У разі коливання температури нижче 38 та вище 41 °C фагоцитарна активність знижується, а при температурі 4 °C дорівнює 6 % проти 96,1 % такої при 37 °C. При концентрації стафілококів 10–150 бактеріальних клітин на 1 фагоцит протягом 20 хв поглинається 78–86 % бактерій; при концентрації 400 клітин на 1 фагоцит – 56 % [3].

Імунна система людини забезпечує її біологічну індивідуальність та захищає організм від чужорідних агентів, антигенів. Вона представлена комплексом органів і клітин, здатних виконувати імунологічні функції, однією із яких є фагоцитоз. Фагоцитоз належить до вроджених консервативних і постійних імунних процесів в організмі людини. Єдиними клітинами, що володіють активним фагоцитозом, є нейтрофіли і моноцити, саме тому їх вважають професійними фагоцитами. Порівнюючи фагоцитарні властивості цих клітин, виявилось, що антимікробна здатність нейтрофілів вище, ніж у макрофагів [1]. Нейтрофільна відповідь – це сама перша відповідь при гострих запаленнях та інфекціях і завжди передре більш специфічній – лімфоцитарній. Нейтрофільні гранулоцити (НГ) одними з перших зустрічають патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми, які проникають через захисні бар'єри організму. Секреція широкого спектра цитокінів надає можливість НГ не тільки впливати на активність інших імунокомпетентних клітин, а також регулювати специфічну імунну відповідь. НГ займають одну з найбільш активних позицій у системі гуморально-клітинної кооперації крові, від їх фагоцитарної активності залежить елімінація збудника [7, 8].

Активною фагоцитарною функцією володіють моноцити. Це найбільші клітини периферійної крові, вони являються макрофагами, тобто здатні поглинати відносно великі частинки та клітини і, як правило, не гинуть після фагоцитування. Цим вони відрізняються від мікрофагоцитів, що здатні поглинати відносно невеликі частки і, як правило, гинуть після фагоцитування.

Важливе значення цих імунокомпетентних клітин у розвитку запального процесу було підставою для вивчення здатності до фагоцитування золотистого стафілокока, виділеного з носоглотки дітей, хворих на кір. На сьогодні спалахи даного захворювання викликають особливе занепокоєння в контексті ускладнень, що виникають унаслідок зниження імунного статусу під впливом вірусу кору та активізації гноєтворної мікрофлори, зокрема стафілокової, стрептокової, пневмокової тощо. Стафілококи є одними із найбільш вивчених представників умовно-патогенних мікроорганізмів, які володіють вираженими інвазивними властивостями, суттєво пригнічують фагоцитоз, здатні до тривалої персистенції у середині фагоцитів.

Метою дослідження було визначити здатність до фагоцитування золотистого стафілокока, виділеного у дітей, хворих на кір, нейтрофільними гранулоцитами і моноцитами периферійної крові.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Фагоцитарну реакцію оцінювали за допомогою наступних показників: активності фагоцитозу або

відсотка фагоцитарноактивних лейкоцитів (КФ), індекса фагоцитозу (ІФ) – середньої кількості поглинутих мікробів на один фагоцит [5].

У процесі дослідження було сформовано дві групи: перша – дослідна (35 хворих на кір дітей віком від 5 до 17 років); друга – контрольна (зразки нормальної мікрофлори від практично здорових людей – 15 осіб). Матеріал із ротоглотки брали стерильним тампоном, досліджували його бактеріологічним методом. Кількісний склад бактерій відображали у кількості колонієутворювальних одиниць (КУО) в перерахунку на розведення дослідного матеріалу. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за стандартними схемами. Дослідження фагоцитозу – за методом Кост і Стенко. Принцип методу полягає у використанні здатності лейкоцитів поглинати і перетравлювати мікроорганізми для оцінки їх функціональної активності. Для виготовлення суспензії живих мікроорганізмів у пробірку з одноденною культурою мікробів вносили незначну кількість фізіологічного розчину, перемішували та переносили розведену культуру мікробів піпеткою у хімічну пробірку. Фізіологічним розчином доводили вміст пробірки до ступеня мутності бактерійного стандарту 1 млрд мікробних тіл в 1 мл. У відалівську пробірку вносили 1 капіляр 4 % цитрату натрію, 2 капіляри крові, 1 капіляр одноденної живої культури з 1 млрд мікробних тіл в 1 мл. Зразки інкубували в термостаті при 37 °С протягом 1 год. Виготовляли на предметних скельцях тонкі мазки, фіксували та фарбували за Романовським – Гімзою. У пофарбованих мазках підраховували 100 лейкоцитів по периферії мазка із імерсійною системою. Відмічали відсоток фагоцитуючих нейтрофілів – показних фагоцитарної активності та середню кількість мікроорганізмів у кожному із фагоцитуючих лейкоцитів – фагоцитарний індекс [5].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення здатності до фагоцитування *S. aureus* наведені в таблиці. Під час дослідження було виявлено, що вагому роль в процесі фагоцитозу відіграють нейтрофільні гранулоцити. Фагоцитарна активність нейтрофілів відносно культури *S. aureus*, виділеної у дітей, хворих на кір, нижча на 46,9 %, моноцитів – на 38,8 % порівняно із групою здорових осіб. Також спостерігалось зниження фагоцитарного індексу в фагоцитуючих лейкоцитів відносно культури *S. aureus*, виділеної у дітей, хворих на кір: нейтрофілів – на 31,7 %, моноцитів – на 38,6 %.

Перспективами подальших досліджень є продовження вивчення особливостей функціонування клітинної ланки неспецифічної резистентності організму залежно від вираження патологічного процесу.

Таблиця. Результати вивчення здатності до фагоцитуювання *S. aureus*

Фагоцитуюча клітина	Показник	Одиниця виміру	Хворі на кір (n=35)	Практично здорові особи (контрольна група) (n=15)
Нейтрофіли	Фагоцитарна активність	%	54,3	79,8
	Фагоцитарний індекс	ум. од.	5,8	7,7
Моноцити	Фагоцитарна активність	%	55,4	76,9
	Фагоцитарний індекс	ум. од.	6,1	8,7

ВИСНОВКИ

Зниження здатності до фагоцитуювання культури золотистого стафілокока, виділеної у дітей, хворих на кір, фагоцитуючими клітинами у дослідній групі,

очевидно спричинено наявністю факторів вірулентності збудника, що суттєво пригнічують фагоцитоз та зумовлюють здатність мікроорганізму до тривалої персистенції у середині фагоцитів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абул К. Аббас Основи імунології: функції та розлади імунної системи : навч. посіб. / Абул К. Аббас, Ендрю Г. Ліхтман, Шив Піллай – пер. 6-го англ. вид. [наук. ред. пер.: Чоп'як В.] – К. : ВСВ «Медицина», 2020. – 328 с.
- Анохин В. А. Стафилококковая инфекция у детей и подростков / В. А. Анохин // Практическая медицина. – 2008. – № 7(31). – С. 8–14.
- Веклич К. А. Елімінація вірусу кору: вирішення питання та майбутні виклики / К. А. Веклич // Міжнародний медичний журнал. – 2019. – № 3. – С. 83–88.
- Характеристика стафілококів та їх роль у патології дітей / М. А. Гарифуліна, О. С. Воронкова, Т. М. Шевченко, А. І. Вінніков // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина. – 2014. – № 5 (9)12. – С. 115–120.
- Лабинская А. С. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований :

уч. пособ. – 4-изд. / А. С. Лабинская, Л. П. Блинкова, А. С. Ещина. – М. : Лань-Пресс, 2020. – 592 с.

6. Сравнительная характеристика гуморального иммунного ответа у больных ангины и инфекциями мягких тканей стафилококковой (группы а) этиологии / Д. А. Клейменов, Е. В. Глушкова, Н. Ф. Дмитриева [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – № 3. – С. 144–147.

7. Холодна Л. С. Імунологія : підручник / Л. С. Холодна, Г. А. Любченко, Д. М. Говорун. – К. : ВПЦ «Київський університет», 2017. – 350 с.

8. Bhattacharya G. Exposure to sub-inhibitory concentrations of gentamicin, ciprofloxacin and cefotaxime induces multidrug resistance and reactive oxygen species generation in methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* / G. Bhattacharya, D. Dey, S. Das, A. Banerjee // J. Med. Microbiol. – 2017. – Vol. 66 (6). – P. 762–769.

REFERENCES

- Abul K Abbas, Andrew HH. Lichtman, and Shiv Pillai Basic Immunology 6th Edition. Elsevier; 2020.
- Anokhin VA. [Staphylococcal infection in children and teenagers]. Prakt med. 2008;7(31): 8-14. Russian.
- Veklych KA. [Elimination of the measles virus: solving the issues and future challenges]. Mizhnar med. 2019;3: 83-8. Ukrainian.
- Haryfulina MA, Voronkova OS, Shevchenko TM, Vinnikov AI. [Characteristics of staphylococci and their role in pathology of children]. Visn Dnipropet univ: Biol, med. 2014;5(9)12: 115-20. Ukrainian.
- Labynskaia AS, Blynkova LP, Eshchyna AS. General and sanitary microbiology with the technique of microbiological research: textbook. manual, 4-ed. [Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований: уч. пособие] Moscow: Lan-Press; 2020. Russian.

6. Kleimenov DA, Hlushkova EV, Dmytryeva NF, Eshchyna AS, Tymofeev YuM, Aksenova AV, et al. [Comparative characteristics of the humoral immune response in patients with tonsillitis and soft tissue infections of staphylococcal (group a) etiology]. Med alman. 2012;3: 144-7. Russian.

7. Kholodna LS, Liubchenko HA, Hovorun DM. Immunology: a textbook. [Імунологія: підручник] Kyiv: VPTs, Kyiv University; 2017. Ukrainian.

8. Bhattacharya G, Dey D, Das S, Banerjee A. Exposure to sub-inhibitory concentrations of gentamicin, ciprofloxacin and cefotaxime induces multidrug resistance and reactive oxygen species generation in methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol. 2017;66(6): 762-9. Available from: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000492>.

Отримано 09.04.21

ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ПРОЦЕСІВ ЛІПІДНОЇ ПЕРОКСИДАЦІЇ У ТКАНИНАХ ТОНКОЇ КИШКИ ЗА УМОВ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUZІЇ КІНЦІВКИ, ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Динаміка активності процесів ліпідної пероксидації у тканинах тонкої кишки за умов ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та їх корекція

В. В. Стрельбицька, А. А. Гудима, К. А. Походун

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

Резюме. У структурі сучасного травматизму воєнного і мирного часу значно зросла частка вогнепальних уражень, які часто супроводжуються масивною зовнішньою крововтратою. Накладання за цих умов кровоспинного джгута вважається єдиним способом порятунку на полі бою. Гостра крововтрата та ішемія-реперфузія кінцівки стимулюють активізацію процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у внутрішніх органах. Однак порушення вільнорадикальних процесів у стінці тонкої кишки за цих умов вивчені недостатньо.

Мета дослідження – з'ясувати динаміку активності процесів ПОЛ у тканинах тонкої кишки за умов ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та оцінити ефективність карбацетаму в корекції виявлених порушень.

Матеріали і методи. Експерименти виконано на 108 нелінійних щурах-самцях масою 200–220 г. Усіх тварин поділили на п'ять груп: контрольну та чотири дослідних. Під тіопентал-натрієвим наркозом у першій дослідній групі моделювали ішемію-реперфузію кінцівки, у другій – гостру крововтрату, в третій – ці uszkodження поєднували. У четвертій дослідній групі тваринам із гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки внутрішньочеревно вводили карбацетам в дозі 5 мг на кілограм маси тварини. Через 1 і 2 год, а також через 1; 7 і 14 діб у гомогенаті тонкої кишки визначали вміст дієнових кон'югатів та реагентів до тіобарбітурової кислоти.

Результати. За умов ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати посилюються процеси ліпідної пероксидації у стінці тонкої кишки з максимумом через 1 добу експерименту. За умов моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ до 14 доби експерименту нормалізується, то під впливом крововтрати показник до 14 доби залишався суттєво більшим порівняно з контролем. Поєднання ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати вже з 2 год експерименту супроводжу-

Dynamics of activity of lipid peroxidation processes in small intestine tissues under conditions of limb ischemia-reperfusion, acute blood loss and their correction

V. V. Strelbytska, A. A. Hudyma, K. A. Pokhodun

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: arsgudyma@gmail.com.

Summary. The share of gunshot wounds in the structure of modern war and peacetime injuries has significantly increased, which is often accompanied by massive external blood loss. Applying a tourniquet under these conditions is considered the only way to escape on the battlefield. Acute blood loss and ischemia-reperfusion of the limb stimulate the activation of lipid peroxidation (LPO) in the internal organs. However, violations of free radical processes in the wall of the small intestine under these conditions are insufficiently studied.

The aim of the study – to determine the dynamics of the activity of LPO processes in the tissues of the small intestine under conditions of ischemia-reperfusion of the limb, acute blood loss, and to evaluate the effectiveness of carbacetam in the correction of identified disorders.

Materials and Methods. The experiments were performed on 108 nonlinear male rats weighing 200–220 g. All animals were divided into five groups: control and four experimental. Under thiopental-sodium anesthesia in the first experimental group was simulated ischemia-reperfusion of the limb, in the second – acute blood loss, in the third – these injuries were combined. In the fourth experimental group, animals with acute blood loss and ischemia-reperfusion of the limb were intraperitoneally administered carbacetam at a dose of 5 mg per kilogram of animal weight. After 1 and 2 hours, as well as after 1, 7 and 14 days, the content of diene conjugates and thiobarbituric acid reagents in the small intestine homogenate was determined.

Results and Discussion. Under conditions of ischemia-reperfusion of the limb and acute blood loss, the processes of lipid peroxidation in the wall of the small intestine are intensified with a maximum after 1 day of the experiment. Under the conditions of modeling only ischemia-reperfusion of the limb, the content of primary and secondary products of LPO up to 14 days of the experiment is normalized, then under the influence of blood loss, the figure up to 14 days remained significantly higher than the control. The combination of ischemia-reperfusion of the limb and acute

ється більшим накопиченням продуктів ПОЛ, які до 14 доби статистично значуще перевищують інші дослідні групи. Карбацетам супроводжується позитивною антиоксидантною дією, який вже при семиденному застосуванні супроводжувався істотним зниженням вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ у стінці тонкої кишки, що вказує на перспективність цього препарату за умов модельованої патології як засобу зниження проявів поліорганної дисфункції.

Висновки. Моделювання ішемії-реперфузії кінцівки на тлі гострої крововтрати супроводжується сумацією прооксидантного впливу обох патологічних втручань і викликає статистично вірогідно більше зростання вмісту ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ у стінці тонкої кишки, починаючи з 2 год експерименту. Застосування карбацетаму, порівняно з тваринами без корекції, вже через 7 діб реперфузійного періоду викликає істотне зниження активності ПОЛ у стінці тонкої кишки.

Ключові слова: тонка кишка; крововтрата; ішемія-реперфузія кінцівки; ліпідна пероксидація; карбацетам.

ВСТУП

У структурі сучасного травматизму воєнного і мирного часу значно зросла частка вогнепальних уражень. З них у понад 60 % випадків виникає ураження кінцівок, яке супроводжується масивною зовнішньою крововтратою. Своєчасність надання першої допомоги, зокрема накладання кровоостановлюючого джгута, належить до основних методів рятування життя на полі бою [1, 2]. Безпечний термін повної ішемії-реперфузії кінцівки становить до двох годин.

Як свідчать результати досліджень окремих авторів, повне знекровлення кінцівки протягом цього терміну здатне викликати біохімічні та структурні порушення м'яких тканин як під джгутом, так і в зоні ішемії [3], які поглиблюються після реперфузії [4], і зумовлюють сукупність не тільки локальних, але й системних порушень. У їх механізмі лежить надходження в неуряжені органи і тканини токсичних метаболітів з кінцівки, які здатні активізувати процеси ліпідної пероксидації у різних органах і тканинах, зокрема печінці [5, 6], нирці [7, 8], легенях [9]. Все це створює передумови для розвитку дисфункції внутрішніх органів, яка поглиблюється при гострій крововтраті й неадекватній корекції може ускладнюватися поліорганною недостатністю та неспроможністю й зумовлювати загибель організму [10].

Однак активність процесів ліпідної пероксидації у тканинах тонкої кишки за умов ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати вивчено недостатньо. Не досліджена за цих умов ефективність карбацетаму, який, як свідчать дані ряду авторів, здатен знизити прояви ішемічно-реперфузійного синдрому та гострої крововтрати [7, 9, 11].

blood loss from 2 hours of the experiment is accompanied by a greater accumulation of LPO products, which up to 14 days are statistically significantly higher than other experimental groups. Carbacetam is accompanied by a positive antioxidant effect, which when used for seven days was accompanied by a significant reduction in the content of primary and secondary products of LPO in the small intestinal wall, which indicates the viability of this drug in simulated pathology as a means of reducing multiple dysfunction.

Conclusions. Simulation of limb ischemia-reperfusion on the background of acute blood loss is accompanied by the summation of the prooxidant effect of both pathological interventions and causes a statistically significant increase in the content of DC and TBA-active products of LPO active products in the small intestinal wall starting from the second hour of experiment. The use of carbacetam compared to animals without correction after 7 days of the reperfusion period causes a significant decrease in the activity of the POL in the wall of the small intestine.

Key words: small intestine; blood loss; ischemia-reperfusion of the limb; lipid peroxidation; carbacetam.

Метою дослідження було з'ясувати динаміку активності процесів ліпідної пероксидації у тканинах тонкої кишки за умов ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та оцінити ефективність карбацетаму в корекції виявлених порушень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В експериментах використано 108 нелінійних щурів-самців масою 180–200 г, яких поділили на п'ять груп: контрольну та чотири дослідних (по 6 щурів у групі). Усі втручання виконані під тіопентал-натрієвим наркозом у дозі 40 мг·кг⁻¹. У першій дослідній групі тваринам моделювали ішемію-реперфузію кінцівки. З цією метою на ліву лапку проксимально накладали смужку еластичного джгута «SWAT-T» (США) шириною 10 мм, який повністю припиняв кровотік протягом 120 хв. У другій дослідній групі шляхом пересікання стегнової вени моделювали гостру крововтрату (20 % від об'єму циркулюючої крові). У третій дослідній групі ці ушкодження поєднували. В четвертій дослідній групі тваринам із гострою крововтратою та ішемією-реперфузією кінцівки, з корегувальною метою внутрішньочеревно вводили карбацетам (Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії імені Л. М. Литвиценка НАН України, Київ) в дозі 5 мг на кілограм маси тварини [11]. У контрольній групі тварин тільки вводили в наркоз, застосовуючи еквівалентну дозу тіопенталу натрію.

Через 1 і 2 год, а також через 1; 7 і 14 діб в умовах тіопентал-натрієвого наркозу дослідних тварин виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця. В гомогенаті тонкої кишки визначали вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти (ТБК-активних продуктів ПОЛ) [12] та дієнових кон'югатів (ДК) [13].

Під час роботи з лабораторними тваринами додержувались міжнародних вимог про гуманне поводження з ними відповідно до правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою (Страсбург, 1986).

Оцінку вірогідності відмінностей між експериментальними групами проводили з використанням непараметричного критерію Манна – Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, внаслідок моделювання ішемії-реперфузії кінцівки вміст ДК у стінці тонкої кишки, порівняно з контролем, вже з 1 год експерименту зростав на 34,8 % ($p < 0,05$), досягав максимуму через 1 добу експерименту (у 2,20 рази, $p < 0,05$). В цей термін показник перевищував результат 1 год на 61,8 % ($p < 0,05$), 2 год – на 25,5 % ($p < 0,05$). У подальшому показник знижувався й до 14 доби повертався до рівня контрольної групи ($p > 0,05$) та був статистично вірогідно меншим порівняно з результатом 2 год, 1 та 7 діб експерименту ($p < 0,05$).

Після моделювання гострої крововтрати вміст ДК у стінці тонкої кишки через 1 год експерименту, порівняно з контролем, збільшувався на 64,3 % ($p < 0,05$), теж досягав максимальної величини через 1 год експерименту (у 3,44 рази, $p < 0,05$) й поступово знижувався до 14 доби. У цей термін показник ставав меншим від результату 2 год, 1 і 7 діб (відповідно на 23,6; 43,0 та 30,4 %, $p < 0,05$), проте залишався істотно більшим, ніж у контролі (на 96,4

%, $p < 0,05$). В усі терміни експерименту за умов моделювання гострої крововтрати вміст ДК у стінці тонкої кишки був статистично вірогідно більшим, ніж за умов моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки ($p_{1-2} < 0,05$).

Ускладнення гострої крововтрати ішемією-реперфузією кінцівки супроводжувалося найбільшими порушеннями. Через 1 год експерименту вміст ДК у стінці тонкої кишки зріс на 85,7 % ($p < 0,05$), через 2 год – у 3,27 рази ($p < 0,05$). Через 1 добу показник досягав максимуму, в 4,25 рази був більшим від контролю ($p < 0,05$), істотно перевищував результат попередніх термінів спостереження ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p < 0,05$). Через 14 діб вміст ДК у стінці тонкої кишки знижувався і ставав істотно меншим, порівняно з результатом 1 год, 1 і 7 діб експерименту (відповідно на 11,5; 31,9 та 30,8 %, $p < 0,05$), та залишався у 2,89 рази більшим від контролю ($p < 0,05$). За умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, вміст ДК у стінці тонкої кишки у всі терміни спостереження був статистично вірогідно більшим, ніж у групі, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки ($p_{1-3} < 0,05$), та, починаючи з 2 год експерименту, порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрату ($p_{2-3} < 0,05$).

У свою чергу, вміст у стінці тонкої кишки ТБК-активних продуктів ПОЛ (табл. 2) після моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки, порівняно з контролем, теж зростав: через 1 год – на 17,5 %, через 2 год – на 25,3 %, через 1 добу – на 42,9 %, через 7 діб – на 15,0 %, що виявилось вірогідним

Таблиця 1. Динаміка вмісту дієнових кон'югатів (ум.од.·мг⁻¹) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки ((Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній кuartили))

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	1 год	2 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 0,056 (0,053; 0,058) (n=6)					
Перша група Ішемія-реперфузія	0,076* 0,065; 0,081 (n=6)	0,098* ^{1r} 0,086; 0,109 (n=6)	0,123* ^{1r,2r} 0,118; 0,130 (n=6)	0,081* ^{1д} 0,078; 0,092 (n=6)	0,062 ^{2r,1д,7д} 0,054; 0,067 (n=6)
Друга група Крововтрата	0,092* 0,087; 0,105 (n=6)	0,144* ^{1r} 0,138; 0,150 (n=6)	0,193* ^{1r,2r} 0,186; 0,206 (n=6)	0,158* ^{1r,1д} 0,153; 0,166 (n=6)	0,110* ^{2r,1д,7д} 0,098; 0,118 (n=6)
Третя група Ішемія-реперфузія+ крововтрата	0,104* 0,095; 0,106 (n=6)	0,183* ^{1r} 0,167; 0,188 (n=6)	0,238* ^{1r,2r} 0,233; 0,249 (n=6)	0,234* ^{1r,2r} 0,229; 0,239 (n=6)	0,162* ^{1r,1д,7д} 0,154; 0,175 (n=6)
p_{1-2}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки. Тут і в табл. 2:

- 1) * – відмінності стосовно контролю статистично вірогідні ($p < 0,05$);
- 2) p_{1-2} – вірогідність відмінностей між першою і другою дослідними групами;
- 3) p_{1-3} – вірогідність відмінностей між першою і третьою дослідними групами;
- 4) p_{2-3} – вірогідність відмінностей між другою і третьою дослідними групами.

Таблиця 2. Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ (мкмоль·кг⁻¹) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки ((Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квантилі))

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	1 год	2 год	1 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 1,40 (1,28; 1,44) (n=6)					
Перша група Ішемія-реперфузія	1,65* 1,58; 1,71 (n=6)	1,75* 1,56; 1,91 (n=6)	2,00* ^{1r} 1,82; 2,10 (n=6)	1,61* ^{1д} 1,57; 1,66 (n=6)	1,34* ^{1r,2r,1д,7д} 1,30; 1,42 (n=6)
Друга група Крововтрата	1,87* 1,84; 1,89 (n=6)	2,13* ^{1r} 2,00; 2,20 (n=6)	3,61* ^{1r,2r} 3,41; 3,73 (n=6)	3,23* ^{1r,2r} 3,14; 3,49 (n=6)	2,32* ^{1r,2r,1д,7д} 2,29; 2,42 (n=6)
Третя група Ішемія-реперфузія+ крововтрата	1,95* 1,83; 2,01 (n=6)	2,39* ^{1r} 2,35; 2,50 (n=6)	4,44* ^{1r,2r} 3,96; 4,85 (n=6)	4,36* ^{1r,2r} 4,25; 4,53 (n=6)	3,85* ^{1r,2r,7д} 3,78; 4,07 (n=6)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

($p < 0,05$). Через 14 діб показник досягав рівня контролю ($p > 0,05$) і ставав істотно меншим порівняно з усіма попередніми термінами спостереження ($p < 0,05$). За умов гострої крововтрати порушення були більш вираженими. Вже з 1 год експерименту вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у стінці тонкої кишки зростає, порівняно з контролем, на 32,2 % ($p < 0,05$). Так само досягав максимуму через 1 добу (у 2,58 раза, $p < 0,05$), залишався на такому ж рівні до 7 доби ($p > 0,05$) й у подальшому до 14 доби знижувався порівняно з 1 і 7 добами експерименту (відповідно на 35,8 та 28,2 %, $p < 0,05$). У цей термін показник був істотно більшим від контролю (на 65,7 %, $p < 0,05$) та порівняно з результатом 1 і 2 год експерименту ($p < 0,05$). В усі терміни спостереження гостра крововтрата зумовлювала статистично вірогідно більший вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у стінці тонкої кишки, порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки ($p_{1-2} < 0,05$).

Ускладнення гострої крововтрати ішемією-реперфузією кінцівки призводило до більшого накопичення ТБК-активних продуктів ПОЛ у стінці тонкої кишки. Вже через 1 год показник, порівняно з контролем, зріс на 39,9 %, через 2 год – на 70,7 % ($p < 0,05$). Проте вже через 1 добу величина дослідного показника збільшилася у 3,17 раза ($p < 0,05$) й залишалася на такому ж рівні до 7 доби експерименту ($p > 0,05$). Через 14 діб показник знижувався, що було статистично вірогідним порівняно з результатом 7 доби експерименту (на 11,7 %, $p < 0,05$), проте продовжував залишатися суттєво більшим, ніж у контролі (у 2,75 раза, $p < 0,05$) та 1 і 2 год експерименту (відповідно на 97,4 і 61,1 %, $p < 0,05$). В усі терміни експерименту величина дослідного показника в цій групі була статистично вірогідно біль-

шою, ніж у групі, в якій моделювали лише ішемію-реперфузію кінцівки ($p_{1-3} < 0,05$) та, починаючи з 2 год експерименту, порівняно з групою, в якій моделювали лише гостру крововтрата ($p_{2-3} < 0,05$).

Застосування карбацетаму протягом 7 діб, порівняно зі щурами без корекції, сприяло статистично значущому зниженню вмісту ДК (рис. 1) у стінці тонкої кишки (на 21,4 %, $p < 0,05$), протягом 14 діб – на 26,5 % ($p < 0,05$), ТБК-активні продукти – відповідно на 21,3 та 33,2 % ($p < 0,05$) (рис. 2).

Отримані результати свідчать про те, що спільними механізмами ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати є посилення процесів ліпідної пероксидації у стінці тонкої кишки з максимумом через 1 добу експерименту. Якщо за умов моделювання лише ішемії-реперфузії кінцівки вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ до 14 доби експерименту нормалізувалися, то під впливом крововтрати показник до 14 доби залишався суттєво більшим порівняно з контролем. Отже, порушення, зумовлені лише ішемією-реперфузією кінцівки знаходяться в межах гомеостатичного регулювання й адекватно забезпечені механізмами антиоксидантного захисту. Водночас, за умов гострої крововтрати під впливом патогенних чинників гемічної гіпоксії та зумовлених нею системних порушень до 14 доби експерименту активність ПОЛ залишається на достатньо високому рівні. Необхідно зауважити, що дану закономірність виявлено й стосовно печінки [11], нирок [7] та легень [9].

Поєднання ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати вже з 2 год експерименту супроводжується більшим накопиченням продуктів ПОЛ, які до 14 доби статистично значуще перевищують інші дослідні групи. Можна припустити, що має місце ефект сумації прооксидантного впливу як ішемії-

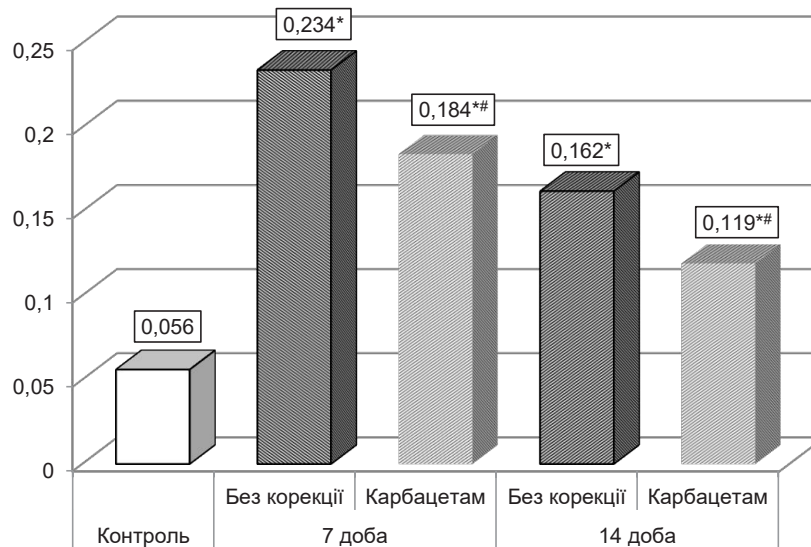


Рис 1. Вплив карбацетаму на вміст дієнових кон'югатів у стінці тонкої кишки (ум.од.-мг⁻¹) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки.

Примітки: 1) * – відмінності стосовно контролю статистично вірогідні, $p < 0,05$;
2) # – відмінності стосовно групи без корекції статистично вірогідні, $p < 0,05$.

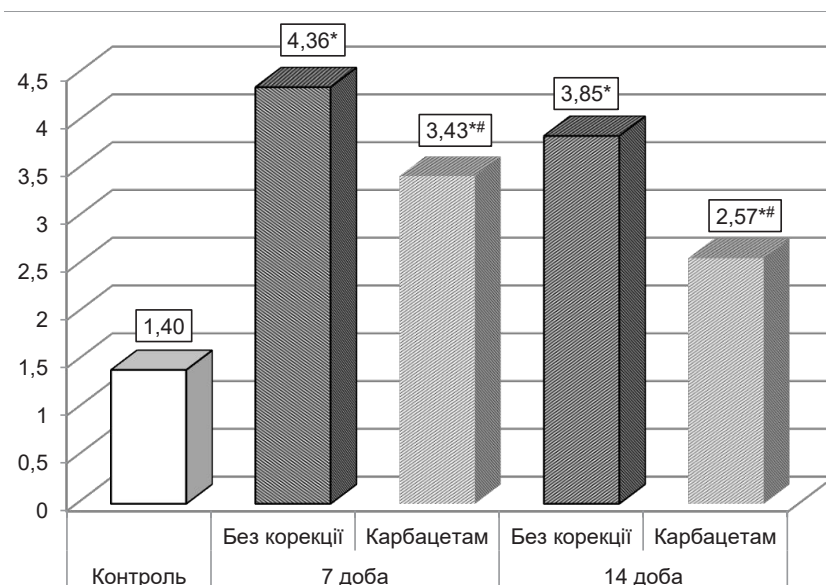


Рис. 2. Вплив карбацетаму на вміст МДА у стінці тонкої кишки (мкмоль-кг⁻¹) після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки.

реперфузії кінцівки, так і гострої крововтрати. Відомо, що інтенсифікація ПОЛ на тлі виснаження антиоксидантного захисту є пусковим чинником розвитку органної недостатності [10]. У зв'язку з цим, можна припустити, що активація ПОЛ у стінці тонкої кишки може тягнути за собою й розвиток ентеральної дисфункції, що в експерименті встановлено за умов моделювання краніоскелетної травми [14].

Важливо відмітити позитивну антиоксидантну дію карбацетаму, який вже при семиденному застосуванні супроводжувався істотним зниженням

вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ у стінці тонкої кишки. Результати, які ми отримали, доповнюють дані інших авторів, що відмічали аналогічний вплив карбацетаму за умов ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати на печінку, легені та нирки [7, 9, 11]. Виявлена, крім цього, окремими авторами мембраностабілізуюча і тканинопротекторна дія карбацетаму [15], вказує на перспективність цього препарату за умов моделюваної патології як засобу зниження проявів поліорганної дисфункції. У перспективні доцільно дослідити

вплив карбацетаму на функціональний стан тонкої кишки за умов ішемії-реперфузії кінцівки та гострої крововтрати.

ВИСНОВКИ

1. Унаслідок двогодинної ішемії та реперфузії кінцівки у стінці тонкої кишки посилюється активність ПОЛ, що виявляється зростанням вмісту ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ з максимумом через 1 добу реперфузійного періоду, яка до 14 доби досягає рівня контрольної групи.

2. За умов гострої крововтрати інтенсивність ПОЛ більша, порівняно з моделюванням лише ішемії-реперфузії кінцівки, теж досягає максимуму через 1 добу, проте до 14 доби не стихає і

суттєво більша, ніж у контролі. Додаткове моделювання ішемії-реперфузії кінцівки на тлі гострої крововтрати супроводжується сумацією прооксидантного впливу обох патологічних втручань і викликає статистично вірогідно більше зростання вмісту ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ у стінці тонкої кишки, починаючи з 2 год експерименту.

3. Застосування карбацетаму в тварин із гострою крововтратою, ускладненою ішемією-реперфузією кінцівки, порівняно з тваринами без корекції, вже через 7 діб реперфузійного періоду викликає істотне зниження активності ПОЛ у стінці тонкої кишки, що вказує на виражену антиоксидантну дію препарату за умов модельованої патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. An evidence-based prehospital guideline for external hemorrhage control: American College of Surgeons Committee on Trauma / E. M. Bulger, D. Snyder, K. Schoelles [et al.] // *Prehospital Emergency Care*. – 2014. – No. 18. – P. 163–173.
2. Гайда І. М. Особливості структури та перебігу сучасної бойової травми у військовослужбовців Збройних Сил України / І. М. Гайда, М. І. Бадюк, Ю. І. Сушко // *Pathologia*. – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 73–76.
3. Телевяк А. Т. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в м'язовій тканині задніх кінцівок щурів при розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому (експериментальне дослідження) / А. Т. Телевяк // *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. – 2018. – № 3 (35). – С. 132–139.
4. Clasper J. C. Limb complications following pre-hospital tourniquet use / J. C. Clasper, K. V. Brown, P. Hill // *J. R. Army Med. Corps*. – 2009. – Vol. 155 (3). – P. 200–202.
5. Максимів Р. Динаміка ліпідної пероксидації в печінці під впливом артеріального джгута і реперфузії кінцівки / Р. Максимів, І. Горбань, І. Стрельбицька // *Матеріали XXII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (23–25 квітня 2018 р.)*. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2018. – С. 266.
6. Кузьмінський І. В. Особливості жовчовидільної функції печінки в умовах ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок, закритої травми органів черевної порожнини, ускладненої масивною крововтратою / І. В. Кузьмінський // *Актуальні проблеми транспортної медицини*. – 2018. – № 4 (54). – С. 148–158.
7. Shatskyi V. V. Significance of lipid peroxidation processes in renal excretory dysfunction in cases of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and its correction / V. V. Shatskyi, A. A. Hudyma // *J. Educ. Health Sport*. – 2019. – Vol. 9, No. 11. – P. 293–306.
8. Цимбалюк Г. Ю. Стан добового діурезу нирок в умовах ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок. Травми

органів черевної порожнини, ускладненої гіповолемічним шоком, та їх поєднання у ранньому періоді травматичної хвороби / Г. Ю. Цимбалюк // *Здобутки клініч. та експерим. медицини*. – 2018. – Вип. 3 (35). – С. 163–169.

9. Стахів О. В. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на активність процесів ліпідної пероксидації у легенях та їх корекція карбацетамом / О. В. Стахів, Р. В. Максимів // *Вісник медичних і біологічних досліджень*. – 2020. – № 3 (5). – С. 108–114.

10. Гудима А. А. Антиоксидантно-прооксидантний та цитокіновий баланс у пізній період комбінованої травми в експерименті / А. А. Гудима, Т. В. Кацак, К. В. Шепітько // *Світ медицини та біології*. – 2019. – № 1 (67). – С. 42–47.

11. Горбань І. І. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом / І. І. Горбань // *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. – 2020. – № 2. – С. 93–100.

12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.

13. Методы изучения стрессовых и адаптационных реакций организма по показателям системы крови / А. В. Дерюгина, А. С. Корягин, С. В. Копылова, М. Н. Таламанова; под редакцией В. Н. Крылова. – Нижний Новгород: Издательство Нижегородского государственного университета, 2010. – 25 с.

14. Левчук Р. Д. Роль ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в патогенезі ураження стінки тонкої кишки в динаміці краніоскелетної травми / Р. Д. Левчук, І. М. Дейкало // *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. – 2013. – № 2. – С. 120–123.

15. Козак Д. В. Вплив карбацетаму на антиоксидантний-прооксидантний баланс тканини серця, легень і печінки в динаміці політравми / Д. В. Козак // *Шпитальна хірургія*. – 2014. – № 1 (65). – С. 40–42.

REFERENCES

1. Bulger EM, Snyder D, Schoelles K, Gotschall C, Dawson D, Lang E, et al. An evidence-based prehospital guideline for external hemorrhage control: American College of Surgeons Committee on Trauma. *Prehosp. Emerg. Care.* 2014;18: 163-173. Available from: DOI: 10.3109/10903127.2014.896962.
2. Gaida IM, Badyuk MI, Sushko Yul. [Peculiarities of structure and current of modern combat trauma among servicemen of the Armed Forces of Ukraine]. *Pathologia.* 2018;15(1): 73-76. Available from: DOI: 10.14739/2310-1237.2018.1.129329. Ukrainian.
3. Televiak AT. [The dynamic of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in muscle tissue of the hind limbs of the rats in development of the ischemic-reperfusion syndrome (experimental study)]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny.* 2018;3: 132-9. Available from: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9318>. Ukrainian.
4. Clasper JC, Brown KV, Hill P. Limb complications following pre-hospital tourniquet use. *J R Army Med Corps.* 2009;155(3): 200-2. Available from: 10.1136/jramc-155-03-06.
5. Maksymiv R, Gorban I, Strelbytska I. [Dynamics of lipid peroxidation in the liver under the influence of arterial tourniquet and limb reperfusion]. *Proceedings of the XXII International Medical Congress of Students and Young Scientists (April 23-25, 2018).* Ternopil: Ukrmedknyha; 2018. Ukrainian.
6. Kuzminskyi IV. [Peculiarities of biliary function of the liver in the conditions of ischemic-reperfusion syndrome of the extremities, closed trauma of the abdominal cavity, complicated by massive blood loss]. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny.* 2018;4(54): 148-58. Ukrainian.
7. Shatskyi VV, Hudyma AA. Significance of lipid peroxidation processes in renal excretory dysfunction in cases of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion and its correction. *J Educ Health Sport.* 2019;9;11: 293-306.
8. Tsymbalyuk HYu. [Daily urine renal state under ischemic-reperfusion syndrome of limbs, abdominal injury with hypovolemic shock and their combination in the early period of traumatic disease]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny.* 2018;3(35): 163-9. Ukrainian.
9. Stakhiv OV, Maksymiv RV. [Influence of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion on the activity of lipid peroxidation processes in lungs and their correction with carbacetam]. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen.* 2020;3(5): 108-14. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11525. Ukrainian.
10. Hudyma AA, Kashchak TV, Shepitko KV. [Antioxidant-prooxidant and cytokine balance in the late period of combined trauma in the experiment]. *Svit medytsyny ta biolohii.* 2019;1(67): 42-7. Ukrainian.
11. Horban II. [The effect of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion on the antioxidant-prooxidant balance of the liver and its correction by carbacetam]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny.* 2020;2: 93-100. Available from: DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11320>. Ukrainian.
12. Stefanov OV. Ed. *Preclinical studies of drugs: a method. recommendations.* [Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. Рекомендації] Kyiv: Avitsenna; 2001. Ukrainian.
13. Deryugina AV, Koryagin AS, Kopylova SV, Talamanova MN. *Methods of studying stress and adaptive reactions of the body by indicators of the blood system.* [Методы изучения стрессовых и адаптационных реакций организма по показателям системы крови] Krylov VN. Ed. Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State University Publishing House; 2010. Russian.
14. Levchuk RD, Deikalo IM. The role of lipoperoxidation and antioxidant protection in the pathogenesis of small bowel wall lesions in the dynamics of craniocerebral trauma. *Clin Achiev Exp Med.* 2013;2:120-3.
15. Kozak DV. [Effect of carbacetam on antioxidant and prooxidant balance of heart lungs and liver tissues in polytrauma dynamic]. *Shpytalna khirurgiia.* 2014;1(65): 40-2. Available from: DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2778.2014.1.4362>. Ukrainian.

Отримано 21.04.21

УДК 612.018.11-02:616.5-001.616.379-008.64
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12342

Є. О. Лоза, Т. М. Гомелюк, І. Я. Криницька, М. І. Марущак

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН РЕПАРАТИВНОЇ ЗДАТНОСТІ ШКІРИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАН ЩУРІВ ІЗ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Дослідження змін репаративної здатності шкіри післяопераційних ран щурів із стрептозотоциновим цукровим діабетом

Є. О. Лоза, Т. М. Гомелюк, І. Я. Криницька, М. І. Марущак

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) у всьому світі визнаний одним із найбільш важливих неінфекційних захворювань. ЦД та його ускладнення є одними з найважливіших причин смертності, при цьому одним з важливих наслідків ЦД є порушення здатності до репарації.

Мета дослідження – виявити зміни репаративної здатності шкіри при різних способах закриття післяопераційних ран щурів за умов стрептозотоцинового цукрового діабету.

Матеріали і методи. Експериментальні дослідження проведено на 130 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях, яких поділили на 4 групи: перша (30 тварин) – здорові, яким накладено вузлові шви на операційну рану; друга група (30 щурів) – здорові, яким для фіксації країв рани застосували шкірний клей; третя (30 тварин) – з цукровим діабетом, яким накладено вузлові шви на операційну рану; четверта група (30 щурів) – з цукровим діабетом, яким для фіксації країв рани застосували шкірний клей. Для контролю всі отримані результати порівнювали із показниками інтактних тварин (10 щурів).

Результати. Результати наших досліджень показують, що рановий процес призводить до зниження репаративної здатності шкіри на ранньому терміні спостереження. У віддаленому терміні спостереження у здорових групах щурів відбувається відновлення репаративної здатності дерми на відміну від груп щурів із стрептозотоциновим цукровим діабетом.

Висновки. Отримані результати свідчать про зниження репаративної здатності шкіри, зумовленої рановим процесом у щурів з експериментальним цукровим діабетом стосовно здорових щурів при застосуванні шкірного клею. При цьому застосування його є ефективнішим для формування нормотрофічного рубця за умов цукрового діабету, порівняно із накладанням вузлових швів для фіксації країв ран.

Ключові слова: репаративна здатність шкіри; оксидативний стрес; патологічний рубець; стрептозотоциновий діабет.

Study of changes of skin reparative ability of postoperative wounds in rats with streptozotocin-induced diabetes

Ye. O. Loza, T. M. Homeliuk, I. Ya. Krynytska, M. I. Marushchak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

Summary. Diabetes mellitus (DM) is recognized as one of the most important non-contagious diseases worldwide. Diabetes mellitus and its complications are one of the most important causes of death, and one of the important consequences of diabetes is impaired ability to repair.

The aim of the study – to identify changes in the reparative ability of the skin in rats with streptozotocin-induced diabetes, where different ways of closing postoperative wounds were used.

Materials and Methods. Experimental studies were performed on 130 white outbred adult male rats, which were divided into 4 groups: Group I (30 rats) – healthy, nodal sutures were used for the wound closure; Group II (30 rats) – healthy, skin glue was used for the wound closure; Group III (30 rats) – with diabetes mellitus, nodal sutures were used for the wound closure; Group IV (30 rats) – with diabetes mellitus, skin glue was used for the wound closure. For control, all the results were compared with those of intact animals (10 rats).

Results. Our research proves that the wound process leads to a decrease in the reparative ability of the skin at an early stage of observation. In the long-term follow-up, the reparative ability of the dermis in healthy groups of rats restore in contrast to groups of rats with streptozotocin diabetes.

Conclusion. The results show a decrease of the reparative ability of the skin, caused by wound healing in rats with experimental diabetic and in healthy rats where skin glue was used for the wound closure. However, the use of skin glue is more effective for the formation of normal scar in rats with diabetes, compared with the imposition of nodal sutures for the wound closure.

Key words: reparative ability of the skin; oxidative stress; pathological scar; streptozotocin-induced diabetes.

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) у всьому світі визнаний одним з найбільш важливих неінфекційних захворювань, а також однією із найсерйозніших проблем охорони здоров'я ХХІ ст. [1, 2]. Необхідність профілактики утворення патологічного рубцювання тканин після хірургічних втручань, травм, опіків було і залишається актуальним науково-практичним завданням [3–6]. Незважаючи на постійне удосконалення методів профілактики і тактики післяопераційного ведення хворих, утворення грубих деформуючих рубців становить одну з серйозних проблем сучасної медицини.

ЦД та його ускладнення є одними з найважливіших причин смертності [7]. За даними ряду авторів, наявність ЦД пов'язана зі збільшенням смертності від інфекцій, серцево-судинних захворювань, інсульту, хронічних захворювань нирок, хронічних захворювань печінки та раку [8]. Як наслідок гіперглікемії у хворих на ЦД підвищений ризик розвитку супутніх захворювань [9], при цьому одним із важливих наслідків ЦД є порушення здатності до репарації [10].

Метою дослідження було виявити зміни репаративної здатності шкіри при різних способах закриття післяопераційних ран щурів за умов стрептозотоцинового цукрового діабету.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проведено на 130 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях масою від 240 до 320 г, яких утримували в одному приміщенні віварію. Усіх тварин поділили на 4 експериментальні групи (табл. 1).

Для контролю усі отримані результати порівнювали із показниками інтактних тварин.

Моделювання цукрового діабету проводили стрептозотоцином («Sigma», США) (внутрішньочеревно – 65 мг/кг) з попереднім (за 15 хв) введенням нікотинамідом (інтраперитоніально – 230 мг/кг) тваринам третьої та першої груп. На тлі ожиріння, яке викликали шляхом 4-тижневого утримання тварин на високожировій дієті, розвиток ЦД 2 підтверджували шляхом визначення концентрації глюкози в крові з використанням глюкометра BAYER Contour Next (Німеччина).

Тваринам усіх груп (перша–четверта) під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг маси щура) проводили повношарові прямолінійні розрізи довжиною 2 см у передньо-бічній ділянці живота. Для фіксації країв операційної рани тваринам першої та третьої експериментальних груп накладено вузлові шви ниткою «Vicryl 5/0» (ETHICON, Inc. a Johnson&Johnson company (USA)). Щурам другої та четвертої експериментальних груп фіксацію країв операційної рани здійснено шляхом нанесення шкірного клею «Dermabond» (ETHICON, Inc. a Johnson&Johnson company (USA)). Тварин виводили з експерименту на 3; 7; 28 доби після оперативного втручання під тіопенталовим наркозом (90 мг/кг маси щура). Репаративну здатність дерми визначали за кількістю РНК і ДНК за методикою А. С. Спіріна у гомогенаті шкіри [11]. Статистичну обробку отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм. Результати наведено як ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між дослідними показниками визначали за допомогою критерію Стьюдента [12].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Основи ДНК також дуже сприйнятливі до окиснення вільними радикалами, а переважним кінцевим продуктом цієї взаємодії є 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин. В результаті можуть виникнути мутації і делеції як в ядерній, так і в мітохондріальній ДНК. Мітохондріальна ДНК особливо схильна до окиснювального ушкодження через її близькість до першого джерела вільних радикалів і недостатню відновну здатність, порівняно із ядерною ДНК. Ці окисні модифікації призводять до функціональних змін у ферментних і структурних білках, які можуть чинити істотну фізіологічну дію [13].

На 3-ю добу після оперативного втручання у здорових щурів, яким для фіксації країв рани застосовували хірургічні нитки, вміст РНК зменшився на 22,6 %, а ДНК – на 22 %, порівняно із рівнем інтактних тварин. У групі щурів, яким наносили біологічний клей, таке зниження становило 21,1 % (РНК) та 19,4 % (ДНК) відповідно, що свідчить про

Таблиця 1. Поділ груп експериментальних тварин

Група	Група спостережень	Кількість тварин
Інтактні щури		10
Перша група	Здорові білі щури, яким накладено вузлові шви на операційну рану	30
Друга група	Здорові білі щури, яким фіксацію країв операційної рани здійснено нанесенням шкірного клею	30
Третя група	Тварини з цукровим діабетом, яким накладено вузлові шви на операційну рану	30
Четверта група	Тварини з цукровим діабетом, яким фіксацію країв операційної рани здійснено нанесенням шкірного клею	30
Усього		130

зменшення репаративної здатності шкіри, зумовленої рановим процесом. У тварин із ЦД 2 також спостерігали зниження вмісту РНК та ДНК на 36,3 і 37,6% у третій групі та 34,4 і 30,3% – у четвертій відповідно (рис. 1, 2).

На 7-му добу встановлено підвищення вмісту РНК та ДНК у всіх дослідних групах. Так, вміст дезоксирибонуклеїнових кислот збільшився на 17 % у першій групі, 15,6 % – в другій, 28,1% – у третій групі та 14,8 % в четвертій, порівняно із попереднім терміном спостереження, рибонуклеїнових кислот – на 11,7 % у першій групі, 20,4 % – в другій, 24,6 % – у третій групі та 23,1% – у четвертій.

У віддаленому терміні спостереження вміст РНК та ДНК у здорових групах щурів достовірно не відрізнявся від рівня інтактних тварин, що вказує на відновлення репаративної здатності. У щурів із ЦД 2 зниження вмісту РНК та ДНК становить 8,7 і 13,6 % у третій та 5,6 і 10,4 % – у четвертій групах відповідно порівняно з інтактними тваринами.

Результати, які ми отримали, доводять, що рановий процес призводить до більш інтенсивного зниження репаративної здатності дерми щурів із стрептозотоциновим цукровим діабетом, ніж у здорових тварин (табл. 2). При цьому варто відмітити, що показники репаративної здатності шкіри вірогід-

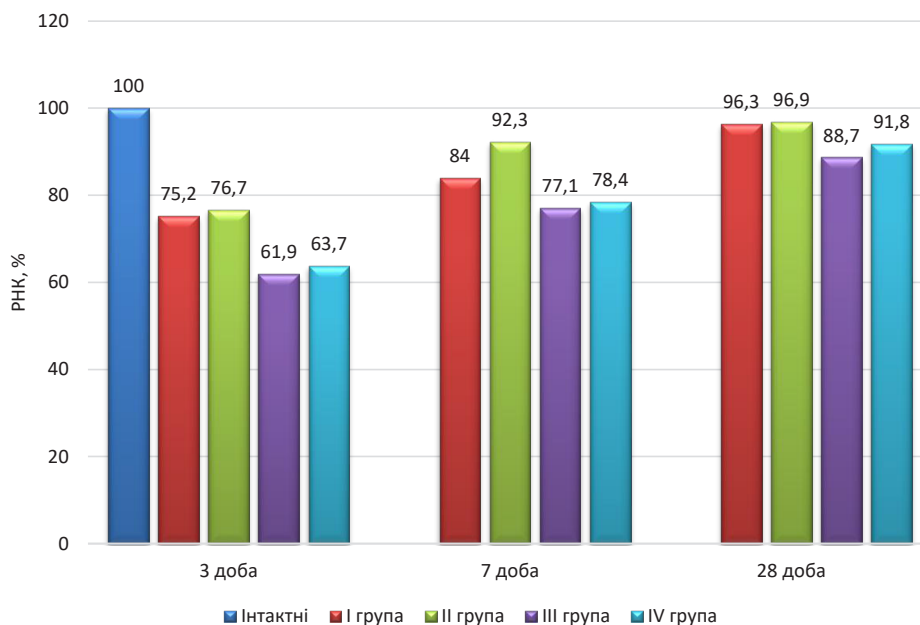


Рис. 1. Динаміка вмісту РНК у гомогенаті шкіри за умови використання ниток та шкірного клею у щурів із цукровим діабетом.

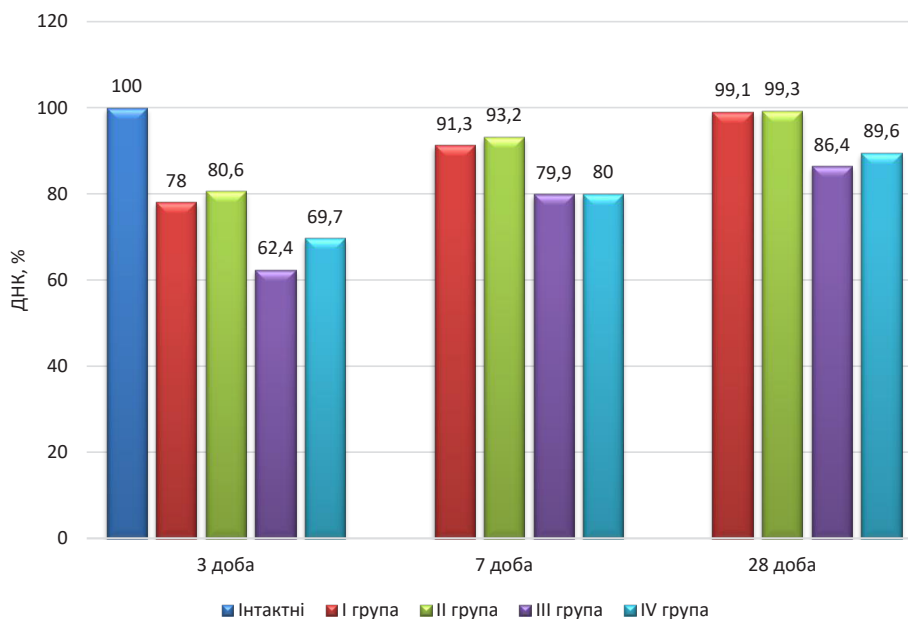


Рис. 2. Динаміка вмісту ДНК у гомогенаті шкіри за умови використання ниток та шкірного клею у щурів із цукровим діабетом.

Таблиця 2. Динаміка показників репаративної здатності шкіри за умови використання ниток та шкірного клею у щурів із цукровим діабетом (M±m)

Група	Показник					
	РНК, мкг/мл			ДНК, мкг/мл		
	3 доба	7 доба	28 доба	3 доба	7 доба	28 доба
Інтактні тварини (n=10)	29,14±0,63			26,12±0,24		
Перша група (n=10)	21,92±0,34 *p≤0,001	24,48±0,35 *p≤0,0012	28,06±1,19	20,38±0,62 *p≤0,001	23,84±0,65 *p≤0,01	25,89±1,13
Друга група (n=10)	22,35±0,35 *p≤0,001	26,91±0,87 *p≤0,1 ^p≤0,001	28,25±0,95	21,06±0,27 *p≤0,001	24,35±0,50 *p≤0,01	25,94±0,53
Третя група (n=10)	18,03±0,43 *p≤0,001	22,46±0,45 *p≤0,001	25,86±0,62 *p≤0,01	16,29±0,89 *p≤0,001	20,87±0,39 *p≤0,001	22,58±0,35 *p≤0,001
Четверта група (n=10)	18,57±0,33 *p≤0,001	22,86±0,41 *p≤0,001	26,74±0,80 *p≤0,01	18,21±0,73 *p≤0,001	20,90±0,42 *p≤0,001	23,41±0,69 *p≤0,001

Примітки: 1) * – різниця достовірна стосовно даних інтактної групи;

2) ^ – різниця достовірна між першою та другою експериментальними групами в межах однієї доби;

3) # – різниця достовірна між третьою та четвертою експериментальними групами в межах однієї доби.

но відрізнялися між третьою і четвертою дослідними групами на ранньому терміні спостереження, що свідчить про більш ефективне застосування шкірного клею для формування нормотрофічного рубця за умов цукрового діабету порівняно із накладанням вузлових швів для фіксації країв ран.

Вивченню процесів загоєння ран, які відбуваються за умов цукрового діабету, присвячено багато досліджень, проте ми не знайшли робіт із визначенням вмісту РНК та ДНК як маркерів репаративної здатності шкіри.

ВИСНОВКИ

Отримані результати свідчать про зниження репаративної здатності шкіри, зумовленої рановим процесом у щурів з експериментальним цукровим діабетом стосовно здорових щурів при застосуванні шкірного клею (рівень РНК був нижчий на 3 добу – на 20,4 %, на 7 добу – на 17,7 % та, відповідно, ДНК – на 15,7 та 16,5 %) та хірургічних ниток (рівень РНК був нижчий на 3 добу – на 21,6 %, на 7 добу – на 9,0 % та, відповідно, ДНК – на 20,4 та 17,7 %). При цьому застосування шкірного клею є ефективнішим для формування нормотрофічного рубця за умов цукрового діабету порівняно із накладанням вузлових швів для фіксації країв ран.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention / J. Liu, Z.vH. Ren, H. Qiang [et al.] // BMC Public Health. – 2020. – No. 20 (1). – P. 1415. – Access mode : <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09502-x>
2. Оценка клинико-морфологической характеристики, индекса качества жизни, психофизического статуса пациентов с различными типами рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи при различных методах лечения / В. В. Андреева, А. М. Сипкин, В. . Егоров [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – № 6–7 (18). – С. 50–54.
3. Черняков А. В. Профилактика и лечение патологических рубцов в хирургической практике / А. В. Черняков // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 28. – С. 2063–2068.
4. Профилактика образований гипертрофических рубцов после удаления доброкачественных новообразований кожи / Т. А. Гайдина, П. А. Скрипкина, О. В. Минкина, А. О. Галайда // Лечебное дело. – 2018. – № 2. – С. 94–99.
5. Применение современных методов визуализации в оценке состояния и прогнозировании развития патологических рубцов / Е. Б. Богомолова [и др.] // Медицина, 2017. – Т. 5, № 3. – С. 58–75.
6. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis / R. Ogawa // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18 (3). – P. 606.
7. Epidemiology of diabetes mellitus, pre-diabetes, undiagnosed and uncontrolled diabetes in Central Iran: results from Yazd health study / Mirzaei, M., Rahmanian, M., Mirzaei, M. [et al.] // BMC Public Health. 2020. 20, 166. – Access mode : <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8267-y>
8. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China / F. Bragg, M.V. Holmes, A. Iona [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 317. – P. 280–289.
9. Maffi P. The burden of diabetes: Emerging data / P. Maffi, A. Secchi // Dev. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 60. – P. 1–5.
10. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis (dagger) / P. Zhang, J. Lu, Y. Jing [et al.] // Ann. Med. – 2017. – Vol. 49. – P. 106–116. DOI: 10.1080/07853890.2016.1231932

11. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышникова. – 4-е изд. – М. : МЕД-пресс-информ, 2011. – 752 с.

12. Статистические методы в медико-биологических

исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

13. Биохимия оксидативного стресса / под ред. А. В. Шестопалова. – М. : Издательство ХХ, 2018. – 60 с.

REFERENCES

1. Liu J, Ren ZH, Qiang H, Wu J, Shen M, Zhang L, Lyu J. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health*. 2020;20(1): 1415. DOI: 10.1186/s12889-020-09502-x.

2. Andreeva VV, Sykyn AM, Ehorov VY, Serheev YV, Faizullyn TR, Vasylev VS. Assessment of clinical morphological characteristics, quality of life index, psychophysical status of patients with various types of cicatricial deformities of the soft tissues of the head and neck with various methods of treatment. *Trudnyy patsyent*. 2020;6-7(18): 50-4. Russian.

3. Cherniakov AV. Prevention and treatment of pathological scars in surgical practice. *RMZh*. 2017;25(28): 2063-8. Russian.

4. Haidyna TA, Skrypkyна PA, Mynkyна OV, Halaida AO. Prevention of hypertrophic scar formation after removal of benign skin tumors. *Lechebnoe delo*. 2018;2: 94-9. Russian.

5. Bogomolova EB, Martusevich AK, Klemenova IA, Janin DV, Galka AG. [Application of modern methods of visualization in study and prognosing of pathological scars]. *Meditsina*. 2017;(3): 58-75. Russian.

6. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3): 606. DOI: 10.3390/ijms18030606.

7. Mirzaei M, Rahmaninan M, Mirzaei M, Nadjarzadeh

A, Dehghani A. A. Epidemiology of diabetes mellitus, pre-diabetes, undiagnosed and uncontrolled diabetes in Central Iran: results from Yazd health study. *BMC Public Health* 2020;166. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8267-y>

8. Bragg F, Holmes MV, Iona A, Guo Y, Du H, Chen Y, Bian Z, Yang L, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *JAMA*. 2017;317(3): 280-9. DOI: 10.1001/jama.2016.19720.

9. Maffi P, Secchi A. The burden of diabetes: Emerging data. *Dev Ophthalmol*. 2017;60: 1-5. DOI: 10.1159/000459641.

10. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(2): 106-16. DOI: 10.1080/07853890.2016.1231932.

11. Камышныкова VS Ed. Clinical laboratory research methods. [Методы клинических лабораторных исследований] Moscow: MEDpress-inform; 2011. Russian.

12. Lapach SN, Chubenko AV, Babych PN. Statistical methods in biomedical research using Excel [Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel] Kyiv: Morion; 2000. Ukrainian.

13. Shestopalova AV Ed. Biochemistry of oxidative stress [Биохимия оксидативного стресса] Moscow: Yzdatelstvo KhKh; 2018. Russian.

Отримано 24.03.21

ЗАСТОСУВАННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ АРТЕРІАЛЬНИХ ОСЦИЛОГРАМ ДЛЯ ОЦІНКИ ДИНАМІКИ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОБИ МАРТИНЕ – КУШЕЛЕВСЬКОГО

Застосування морфологічного аналізу артеріальних осцилограм для оцінки динаміки гемодинамічних показників у пробі Мартіне – Кушелєвського

Д. В. Вакуленко¹, Л. О. Вакуленко²

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України¹
Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка²

Application of morphological analysis of arterial oscillographs for evaluation of dynamics of hemodynamic indicators in Martine-Kushelev sample

Vakulenko D. V.¹, Vakulenko L. O.²

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University¹
Volodymyr Hnatiuk Ternopil National Pedagogical University²

e-mail: vakulenko@tdmu.edu.ua

Резюме. Проба Мартіне – Кушелєвського (20 присідань за 30 с) – простий, високоінформативний метод вивчення стану серцево-судинної системи (ССС), успішно використовується протягом багатьох десятиліть. Застосування електронних тонометрів дає можливість удосконалити метод, фіксувати частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск (АТ), артеріальні пульсації упродовж усього дослідження, більш детально оцінити особливості діяльності ССС.

Мета дослідження – вивчити функціональну здатність ССС адаптуватися до компресії судин плеча при вимірюванні АТ у стані спокою після проби Мартіне – Кушелєвського за допомогою (запропонованого авторами роботи) морфологічного аналізу артеріальних осцилограм (АОГ) та обґрунтувати його інформативність.

Матеріали і методи. Обстежено 89 осіб віком 18–55 років без скарг на стан здоров'я. Вивчено показники як самої проби, так і АОГ, зареєстрованих до, після навантаження, через 3 хв відпочинку. Оцінку морфологічних даних АОГ проводили (відповідно до запропонованих авторами критеріїв) за п'ятибальною системою. Результати порівняли між собою.

Результати. У стані спокою найчастіше реєструвались найкращі, 1-й (28 %) та 2-й (53 %) типи АОГ. Після навантаження – 3-й тип (54 %), який зріс на 37 % за рахунок зменшення відсотка АОГ 1-го та 2-го типів. Після 3 хв відпочинку (навіть при нормотонічному типі реакції) АОГ мали динаміку як в бік «покращення», так і «погіршення». Нерідко у випадках, коли цифрові показники проби незначно відрізнялись між собою, реєструвались найрізноманітніші типи АОГ. Найчастіше – при неадекватній реакції АТ. Відмічене пов'язане з різними рівнями адаптаційної здатності нервово-рефлекторних механізмів кровообігу до компресії та навантаження, в'язко-пружних властивостей судинної стінки, що підтверджується морфологічним аналізом АОГ.

©Д. В. Вакуленко, Л. О. Вакуленко, 2021

Summary. The Martine-Kushelevsky test (20 squats in 30 s) is a simple, highly informative method of studying the state of the cardiovascular system (CVS), successfully used for many decades. The use of electronic tonometers makes it possible to improve the method, record heart rate, blood pressure (BP), blood pulsations throughout the study, to assess in more detail the features of the CVS.

The aim of the study – to learn the functional ability of CVS to adapt to the compression of the vessels of the shoulder when measuring blood pressure at rest, after the Martine-Kushelevsky test using (proposed by the authors) morphological analysis of arterial oscillograms (AOG) and justify its informativeness.

Materials and Methods. 105 people aged 18–55 were examined, without any health complaints. The indicators of both the sample itself and AOG, registered before, after exercise, after 3 minutes of rest, were studied. The morphological data of AOG were evaluated (according to the criteria proposed by the authors) according to a five-point system. The results are comparable.

Results. The best, type 1 (28%) and 2 (53%) of AOG were most often registered at rest. After exercise – type 3 (54%), which increased by 37 % due to a decrease in the percentage of AOG type 1 and type 2. After 3 minutes of rest (even with the normotonic type of reaction) AOG had dynamics in the direction of "improvement" and "deterioration". Often, in cases when the digital indicators of the sample differed slightly from each other, a variety of types of AOG were registered. Most often – with an inadequate blood pressure response. It is noted associated with different levels of adaptive capacity of the neuro-reflex mechanisms of blood circulation to compression and loading, viscoelastic properties of the vascular wall, which is confirmed by morphological analysis of AOG.

Висновки. Застосування морфологічного аналізу АОГ при проведенні проби Мартіне – Кушелєвського дає можливість більш детально оцінити стан гемодинамічних процесів обстежених, їх рівень здоров'я та адаптаційні можливості, завчасно діагностувати початкові відхилення від меж норми.

Ключові слова: морфологічний аналіз артеріальних осцилограм; проба Мартіне–Кушелєвського.

ВСТУП

Значне «помолодшання» та зростання смертності від захворювань серцево-судинної системи (ССС) свідчить про те, що сьогодні суспільство не має ефективних технологій профілактики, раннього виявлення, лікування цих небезпечних захворювань. Відмічене диктує необхідність пошуку нових, удосконалення уже існуючих засобів діагностики, профілактики, лікування захворювань ССС. Серед них стратегія ранньої діагностики і профілактики залишається основною [1].

Останнім часом дещо зменшилась частота застосування проби Мартіне – Кушелєвського, яку використовують протягом багатьох десятиліть [3–5] та не втратила своєї актуальності й у наш час [1]. Проба відповідає основним вимогам до проведення функціональних проб. Перш за все, бути однотипними, стандартними і дозованими, що дає можливість порівнювати дані, які отримані у різних осіб або в однієї людини у різні періоди часу, тобто в динаміці. Крім того, бути цілком безпечними і водночас достатньо інформативними, а також простими і доступними, не вимагати особливих навичок для їх виконання [2]. Використовують при індивідуальних та масових обстеженнях. Дає можливість оцінити гемодинаміку осіб різних вікових груп не лише фізкультурників та спортсменів, але й осіб із відхиленнями у стані здоров'я, завчасно діагностувати початкові прояви відхилень від меж норми [2, 6]. При проведенні проби Мартіне – Кушелєвського використовують стандартне фізичне навантаження – 20 присідань за 30 с. Методи її проведення, оцінки, критерії норми, причини появи станів для яких вони характерні – загальноприйняті. Вони висвітлені в монографіях, статтях, навчальній літературі [2–7].

Застосування електронних тонометрів при цьому дає можливість фіксувати показники частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ) та артеріальні пульсації упродовж усього дослідження і як результат – більш детально оцінити особливості роботи серця як єдиного гемодинамічного насоса й артеріальних судин, тобто апарату кровообігу в цілому [2].

Метою дослідження було вивчити функціональну здатність серцево-судинної системи адап-

Conclusions. The use of morphological analysis of AOG during the Martine-Kushelevsky test makes it possible to assess in more detail the state of hemodynamic processes of the subjects, their level of health and adaptive capacity, to diagnose the initial deviations from normal.

Key words: morphological analysis of arterial oscillograms; Martine-Kushelevsky test.

туватися до компресії судин плеча при вимірюванні артеріального тиску в стані спокою та після проведення проби Мартіне – Кушелєвського за допомогою (запропонованих авторами роботи) інформаційних технологій морфологічного аналізу артеріальних осцилограм (АОГ) та обґрунтувати їх інформативність.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 105 практично здорових осіб чоловічої та жіночої статей віком 18–55 років без скарг на стан здоров'я за власним бажанням та письмовою згодою. Відмічені вікові розбіжності дали можливість отримати різноманітні реакції на фізичне навантаження за результатами проби Мартіне – Кушелєвського та морфологічного аналізу АОГ обстежених. АОГ реєстрували при вимірюванні АТ до навантаження, після 20 присідань за 30 с та через 3 хв відпочинку.

У зв'язку з відсутністю подібних досліджень, для морфологічного аналізу осцилограми використано інформацію, впроваджену в плетизмографії і реографії [8] та логічно-візуальні, наукові, теоретичні висновки авторів за результатами аналізу 2500 АОГ у 380 здорових [9].

Морфологічний аналіз АОГ проводили шляхом візуального аналізу та за допомогою математичного аналізу якості АОГ.

При візуальному аналізі виконували загальну візуальну характеристику усієї осцилограми та її окремих пульсацій. Використано розроблені авторами критерії вагової оцінки осцилограми, диференційованої за 5 ступенями відхилення від ознак, прийнятих нами за норму (рис. 1). При цьому кількість балів зростала від 1 до 5 в міру збільшення кількості відхилень від прийнятої норми.

До 1 типу віднесено АОГ із стандартною формою окремих пульсацій: анакрота, катакрота, дикротичний зубець (його локалізація та розміри залежить від фази компресії) [9]. Звертали увагу на ритмічність пульсацій, гармонійність зростання і спадання їх амплітуд, 2 одакові максимальні амплітуди, які зберігаються, незважаючи на зростання компресії. Відмічене пов'язано із задовільним станом ССС, нервово-рефлекторних механізмів регуляції кровообігу та в'язко-пружних властивостей судинної стінки обстеженого (8). Для АОГ 2; 3; 4 типів притаманні

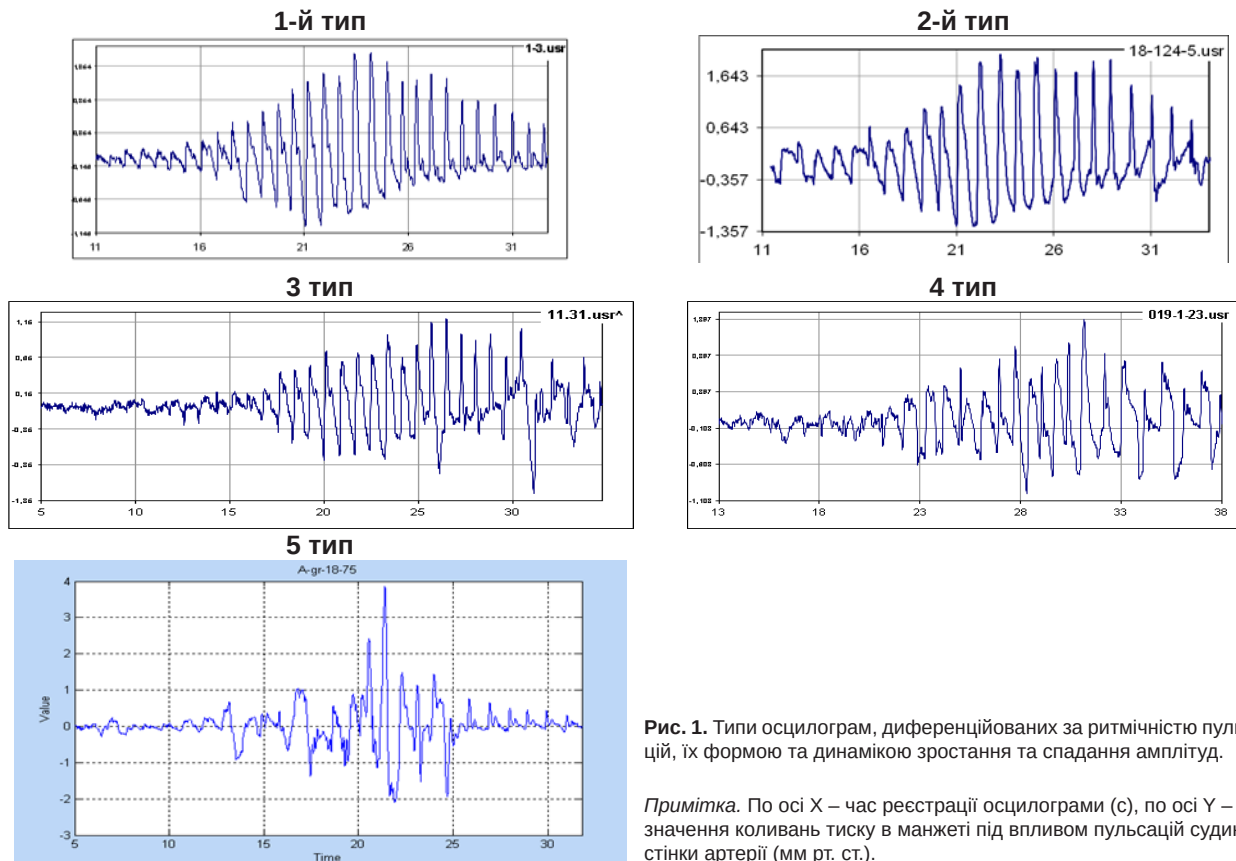


Рис. 1. Типи осцилограм, диференційованих за ритмічністю пульсацій, їх формою та динамікою зростання та спадання амплітуд.

Примітка. По осі X – час реєстрації осцилограми (с), по осі Y – значення коливань тиску в манжеті під впливом пульсацій судинної стінки артерії (мм рт. ст.).

різні ступені відхилення від вищезазначених ознак норми під час окремих чи усіх фаз компресії. На АОГ 5 типу спотворені форми як окремих пульсацій, так і усієї пульсограми. Відхилення від норми на АОГ 2; 3; 4; 5 типів пов'язані з різним ступенем порушення функціонального стану ССС та автономної нервової системи (АНС), адаптаційної здатності нервово-рефлекторних механізмів кровообігу до компресії, в'язкопружних властивостей судинної стінки [8, 9, 10].

При математичному аналізі морфологічних характеристик використано 9 наступних критеріїв. М1 – якість адаптації на початку компресії (за аналізом динаміки зростання та спадання амплітуди пульсацій до діастолічного тиску). М2 – якість адаптації під час компресії (аналіз динаміки зростання та спадання амплітуди пульсацій від діастолічного тиску і до кінця компресії). М3 – порушення ритмічності (кількісна оцінка порушення ритмічності пульсацій). М4 – еластичність судин (кількість максимальних за амплітудою осциляцій). М5 – тонус судин на початку компресії (форма верхніх екстремумів осциляцій на початку компресії). М6 – тонус судин (оцінка осцилограми за наявністю дрібних осциляцій). М7 – рівень збудливості судинної стінки (оцінка за величиною амплітуди, кількістю та наявністю екстремальних з нерівномірним збільшенням амплітуди осциляцій). М8 – оцінка динаміки зміни площі висхідної частини осциляцій. М9 – оцінка динаміки зміни площі низхідної частини осциляцій. За рівнем

відхилення від запропонованих нами меж норми (визначених за аналізом 3500 АОГ) кожен з критеріїв оцінений за п'ятибальною системою. Кількість балів зростала в міру збільшення кількості відхилень від критеріїв норми. При цьому вивчено й оцінено відмічені критерії у кожного з обстежених, усієї групи та середні показники за кожним з них.

Статистичне опрацювання результатів проводили з використанням комп'ютерної програми Statistica, застосовували критерій Стьюдента при нормально розподілених даних в іншому випадку – метод Вілкоксона. Зміни показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Оцінку результатів проби Мартіне – Кушелєвського за типами реакції ССС представлені у таблиці 1.

Перехідні типи визначені у 91 осіб. Більшості з них була притаманна збудливість пульсу до 80 %, час її відновлення – до 3 хв, що свідчить про задовільну функціональну здатність кардіального чинника у гемодинамічних процесах організму обстежених. Серед них найчастіше зустрічались відхилення від норми показників АТ. Їм було характерне збільшення часу відновлення АТ, більше 3 хв: АТ систолічного (АТс) у 31 % та АТ діастолічного (АТд) у 13 % обстежених. АТд після навантаження підвищився у 26 % випадків. Відмічене пов'язано з

Таблиця 1. Типи реакції серцево-судинної системи на функціональну пробу Мартіне – Кушелєвського

№	Критерій	Тип реакції (n=88)					перехідний
		сприятливий		несприятливий			
		нормотонічний	гіпертонічний	дистонічний	астенічний	східчастий	
1	Кількість	17	6	0	2	1	62
2	Відсоток	19	7	0	3	1	70

різними рівнями адаптаційної здатності нервово-рефлекторних механізмів кровообігу до компресії та навантаження, в'язко-пружних властивостей судинної стінки, що підтверджується подальшим аналізом АОГ [8, 10].

Показники морфологічного аналізу

Підрахунок результатів візуального аналізу АОГ засвідчив чітку динаміку їх якісних характеристик після навантаження (табл. 2).

Аналіз АОГ до та після проби Мартіне – Кушелєвського засвідчив найрізноманітнішу динаміку візуальних морфологічних характеристик в процесі обстеження. У стані спокою найчастіше зустрічався 1-й (28 %) та 2-й (53 %) типи АОГ. Після навантаження переважав 3-й тип (54 %), який зріс на 37 % за рахунок зменшення відсотка 1 типу (28 %) та 2 типу (16 %). Таким чином, під час фізичного навантаження зростають вимоги до адаптаційної здатності організму, що проявляється у «погіршенні» якості АОГ, яке можна оцінити візуально. Після 3 хв відпочинку навіть при нормотонічному типі реакції на фізичне навантаження АОГ мали динаміку як в бік «покращення», так і «погіршення». Нерідко у випадках, коли цифрові показники проби незначно відрізнялись між собою, реєструвались найрізноманітніші типи АОГ. Найчастіше – при неадекватній реакції АТ. Відмічене пов'язано з різними рівнями адаптаційної здатності нервово-рефлекторних механізмів кровообігу до компресії та навантаження, в'язко-пружних властивостей судинної стінки.

Для прикладу використано АОГ обстежених № 92 та № 101 (рис. 2).

Як видно з рисунків у обстеженого № 92 на трьох АОГ збережені ритмічні пульсації на початку компресії, при цьому чітко сформовані вершини гармонійного зростання пульсації у процесі зростання

компресії, 3 максимальні пульсації та рівномірне зменшення амплітуд у процесі зростання компресії плеча у фазі систоли. Після фізичного навантаження реєструється гармонійне зростання частоти пульсації та її зменшення після відпочинку.

У правому стовпчику (№ 101) звертає на себе увагу гармонійність пульсації до навантаження з поодиноким порушенням ритму на етапі зменшення амплітуди пульсації (2 тип). При цьому різниця між № 92 та № 101 незначна. Після навантаження у № 101 – значне погіршення усіх візуальних морфологічних характеристик (4 тип) та покращення (3 тип) після відпочинку. При сприятливому типі реакції ЧСС на пробу Мартіне – Кушелєвського дала можливість засвідчити функціональний характер відмічених порушень.

Для порівняння функціональних можливостей обстеженого № 92 та № 101 демонструємо протоколи проведення та оцінки результатів проби Мартіне – Кушелєвського (табл. 3), які зіставили із зареєстрованими АОГ.

При порівняльному аналізі обох протоколів, зафіксовані результати можна віднести до перехідного типу за рахунок наступних відхилень від стандартів (нормотонічного типу). В першому випадку (№ 92) – це відновлення пульсу до показника, нижчого від вихідного уже на початку 2 хв. При цьому АТ на тлі задовільної реакції безпосередньо на навантаження, не відновився за 4 хв. У другому випадку (№ 101) маємо швидке відновлення пульсу уже на 2 хв, що свідчить про високий рівень адаптаційних можливостей ССС до фізичного навантаження. Проте звертає на себе увагу стан АТ. Низький пульсовий тиск у стані спокою (20 мм рт. ст.), що зумовлено показником АТд, який вище верхніх показників норми. Після навантаження – значне зростання АТс

Таблиця 2. Результатів візуального аналізу типів артеріальних осцилограм залежно від періоду обстеження

Тип АО	Період обстеження, показники (n=83)											
	до навантаження (1)		після навантаження (2)				через 3 хв відпочинку (3)					
			показник		різниця 1–2		показник		різниця 2–3		різниця 1–3	
	кількість	%	кількість	%	%	p	кількість	%	%	p	%	p
1	24	28	0	0	-28	<0,05	2	3	3	> 0,05	-26	< 0,05
2	44	53	31	37	-16	< 0,05	35	42	5	> 0,05	-11	< 0,05
3	14	17	45	54	37	< 0,05	41	49	-5	> 0,05	3	< 0,05
4	1	1	5	6	5	> 0,05	5	7	1	> 0,05	6	> 0,05
5		0	2	2	2	> 0,05		0	-2	> 0,05	0	0

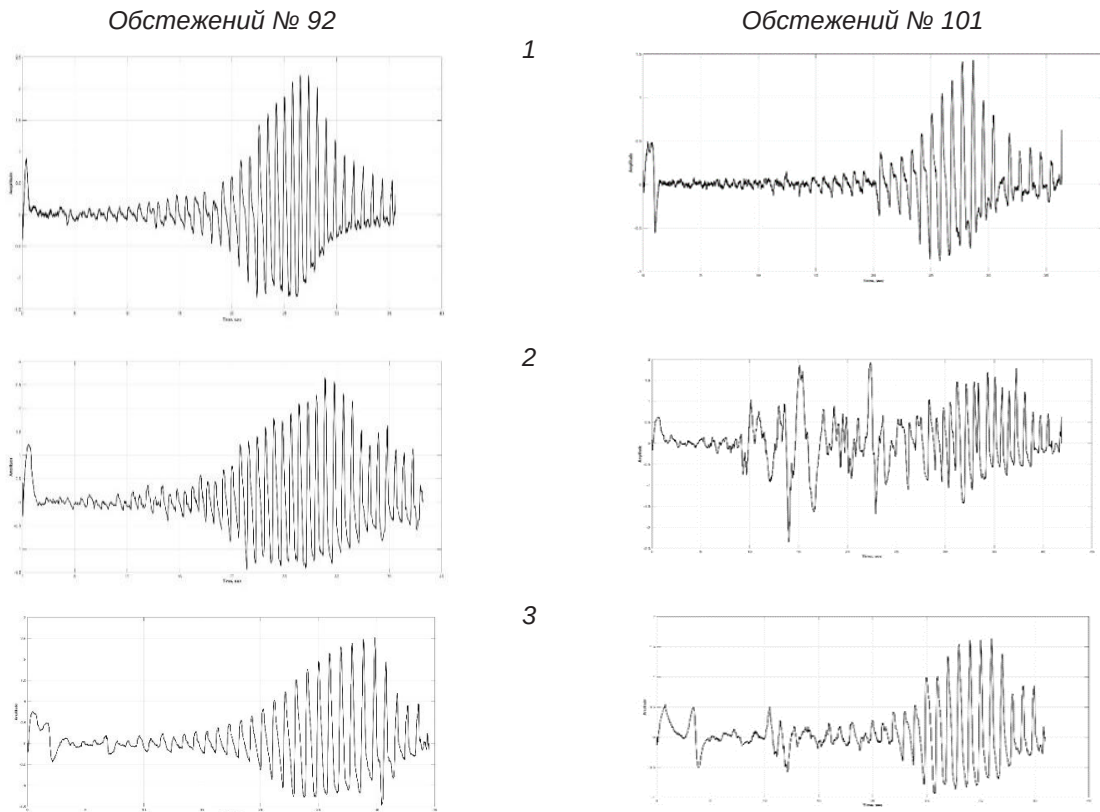


Рис. 2. Порівняльний аналіз динаміки артеріальних пульсацій: 1 – до навантаження, 2 – після навантаження 3 – через 3 хв відпочинку в процесі проведення проби Мартіне – Кушелевського.

Примітка. По осі X – час реєстрації осцилограми (с), по осі Y – значення коливань тиску в манжеті під впливом пульсацій судинної стінки артерії.

Таблиця 3. Протоколи проби Мартіне – Кушелевського

А. Протокол проведення проби Мартіне – Кушелевського						
Час (с)	Обстежений № 92					
	до навантаження		після навантаження			
	ЧСС, АТс	АТд	1 хв	2 хв	3 хв	4 хв
10	12		16	12	11	11
20				11	11	11
30				11	11	11
40				11	11	11
50				11	11	
60				11	11	
АТс	114		134			125
АТд		84	76			89

Б. Оцінка результатів проби Мартіне – Кушелевського						
Критерій оцінки	Обстежений № 92			Обстежений № 101		
	до навантаження		після навантаження			
	ЧСС, АТс	АТд	1 хв	2 хв	3 хв	4 хв
Збудливість пульсу						
Час відновлення пульсу						
Реакція АТс						
Реакція АТд						
Час відновлення АТ						
Тип реакції						

і неповне його відновлення через 3 хв. Якщо порівняти особливості динаміки візуальних морфологічних характеристик артеріальних пульсацій у № 101, то чітко простежується значне їх погіршення безпосередньо після навантаження (з 1 до 4 типу) та незначне покращення – через 3 хв відпочинку (3 тип). При адекватній реакції частоти пульсу в обстеженого № 101 можемо виключити обмеження функціональної здатності серцевого та пов'язати з судинним компонентом системи кровообігу, зумовлений дисфункцією окремих ланок АНС. Таким чином, застосування АОГ при проведенні проби Мартіне – Кушелєвського дає можливість більш детально оцінити стан серцево-судинної системи та визначити причини відхилень окремих показників від нормотонічного типу.

Вивчення результатів математичного аналізу морфологічних характеристик АОГ дали можливість детальніше (порівняно з візуальним) оцінити АОГ за більшою кількістю (9) критеріїв в різних фазах компресії плеча. За середніми показниками 9 критеріїв спостерігалась тенденція, яка отримана і при візуальному аналізі АОГ: до навантаження вони оцінені в 2,8 бала, після навантаження їх якість погіршувалась, зростали до 3,5, через 3 хв наблизились до вихідних, 2,98 бала. Нерідко у випадках навіть нормотонічного типу реакції на пробу Мартіне – Ку-

шелєвського, морфологічні характеристики АОГ не відновлювались до початкових (рис. 2, табл. 3), що підтверджує високу інформативність запропонованого методу морфологічного аналізу АО. За характером пульсацій мали можливість судити про тонус та прохідність судин, стан серцево-судинної та автономної нервової систем, артеріальний тиск, нервово-рефлекторні механізми регуляції кровообігу та в'язко-пружні властивості судинної стінки [8, 10].

Фізіологічна інтерпретація аналізу та оцінки типу артеріальних осцилограм дали можливість зіставити їх з 5 варіантами градації рівня здоров'я створеними за фізіологічною інтерпретацією варіабельності серцевого ритму електрокардіосигналу Р. М. Баєвським (табл. 4).

Відповідно до використаної інтерпретації Р. М. Кушелєвського автори отримали можливість за показниками АОГ оцінити рівень здоров'я та адаптаційні можливості організму обстежених та запропонувати рекомендації до їх корекції, які відображені у таблиці 3. Відмічена інформація може бути використана сімейним лікарем для оцінки реабілітаційного потенціалу та подальшої його корекції у разі необхідності.

У перспективі – проведення часового, спектрального, кореляційного аналізу АОГ в процесі проведення проби Мартіне – Кушелєвського.

Таблиця 4. Морфологічна характеристика типу артеріальних осцилограм обстежених до та після проби Мартіне – Кушелєвського, їх фізіологічна інтерпретація (за Р. М. Баєвським)

Варіант градації	До навантаження, %	Після навантаження, %	Рівень здоров'я та адаптації	Рекомендації
1 тип	28	0	Здоровий, оптимальна адаптація	Підтримувати здоровий спосіб життя
2 тип	53	37	Практично здоровий, напружена адаптація	Корекція способу життя
3 тип	17	54	Умовно здоровий, перенапруження адаптації	Превентивна реабілітація
4 тип	1	6	Стан передхвороби, зрив адаптації	Детальне обстеження, вивчення стану ССС
5 тип	0	2	Хворий, (адаптація до порушень	Детальне обстеження та лікування

ВИСНОВКИ

Проба Мартіне – Кушелєвського – доступний, інформативний валідний метод, який застосовується при масових обстеженнях і не втратив своєї актуальності на даний час. Дає можливість оцінити адаптаційну здатність серцево-судинної системи осіб різних вікових груп, завчасно діагностувати початкові прояви відхилень від меж норми та спрямувати обстежених до поглибленого обстеження [2, 6].

Аналіз АОГ до та після проби Мартіне – Кушелєвського засвідчив найрізноманітнішу динаміку морфологічних характеристик АОГ в процесі обстеження. Неоднорідна реакція гладкої мускулатури судин на компресію свідчить про різні рівні чутливос-

ті рецепторних приборів баро- і хеморецепторів, які контролюють різні параметри кровообігу та гнучкості пристосувальної здатності серця і судин до змінюваних умов зовнішнього середовища.

Застосування візуального та математичного аналізу морфологічних характеристик АОГ дає можливість більш детально (порівняно з оцінкою проби Мартіне – Кушелєвського) оцінити стан гемодинамічних процесів обстежених, їх рівень здоров'я та адаптаційні можливості. Значно розширює сферу її використання. Фізіологічна та клінічна інтерпретація отриманих даних дає можливість ефективніше вирішувати завдання діагностичного і прогностичного профілю, оцінки функціонального стану, контролю

ефективності лікувально-профілактичних впливів, прогнозування функціональних станів при профвідборі і визначенні профпридатності. Відмічене є діє-

вим засобом профілактики «помолодшання» захворювань серцево-судинної системи, попередження судинних катастроф та інших захворювань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Апанасенко Г. Л. Введение в новую парадигму здравоохранения. Здоровье и фитнес / Г. Л. Апанасенко. – К. : Изд-во ООО «Юрка Любченка», 2020. – 287 с. URL: <https://ja-jp.facebook.com/UFM.org.ua/posts/1340189982846209/>

2. Фізична, реабілітаційна та спортивна медицина : Підручник для студентів і лікарів / за заг. ред. В. М. Сокрута. – Краматорськ : Каштан, 2019. – 480 с. URL: https://new.meduniv.lviv.ua/uploads/repository/kaf/kaf_sportmed/04.1.%20Navhalno_metod_literatura/01.1.%20Fizichna_reabilitaziy_sport_med/Fisyhna%2C%20reabilitaziy%20sportmedyz.pdf.

3. Тесты в спортивной практике : пер. с нем. / Х. Бубе, Г. Фэк, Х. Штюблер, Ф. Трогш. – М. : Физкультура и спорт, 1968. – 239 с. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006224651>

4. Руководство по кинезитерапии / П. Слипчев, Л. Бонев, С. Банква [и др.] : пер с болгарского Е. Колачевой. – София : Медицина и физкультура. – 1978. – 355 с. URL: https://www.studmed.ru/bonev-l-slynchev-p-red-rukovodstvo-po-kineziterapii_09362c2dd0e.html

5. Фізична реабілітація, спортивна медицина : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / В. В. Абрамов, В. В. Клапчук, О. Б. Неханевич, А. В. Магльований [та ін.] ; за ред. професора В. В. Абрамова та доцента О. Л. Смирнової. – Дніпропетровськ, Журфонд. – 2014. – 456 с. URL: http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=S&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21FMT=fullweb&S21ALL=%28%3C.%3E%3D%0%A4%D1%96%D0%B7%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B0%20%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D1%96%D0%BB%D1%96%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F,%20%D1%81%D0%BF%D0%BE%D1%80%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D0%B0%20%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%B

REFERENCES

1. Apanasenko HL An introduction to a new paradigm of health care. Health and fitness. [Введение в новую парадигму здравоохранения. Здоровье и фитнес] Kyiv: Iz-vo ООО "Yurka Liubchenka"; 2020. Available from: <https://ja-jp.facebook.com/UFM.org.ua/posts/1340189982846209/> Russian.

2. Sokrut VM Ed. Physical, rehabilitation and sports medicine: A textbook for students and physicians. [Фізична, реабілітаційна та спортивна медицина: Підручник для студентів і лікарів] Kramatorsk: Kashtan; 2019. Available from: https://new.meduniv.lviv.ua/uploads/repository/kaf/kaf_sportmed/04.1.%20Navhalno_metod_literatura/01.1.%20

[Fizichna_reabilitaziy_sport_med/Fisyhna%2C%20reabilitaziy%20sportmedyz.pdf](https://new.meduniv.lviv.ua/uploads/repository/kaf/kaf_sportmed/04.1.%20Navhalno_metod_literatura/01.1.%20Fizichna_reabilitaziy_sport_med/Fisyhna%2C%20reabilitaziy%20sportmedyz.pdf) Ukrainian.

6. Основы реабилитации, физической терапии, ерготерапии : пиручник / [Л. О. Вакуленко, В. В. Клапчук, Д. В. Вакуленко та ін.] ; заг. ред. Л. О. Вакуленко, В. В. Клапчука. – Тернопіль : ТДМУ. – 2019. – 372 с. URL: <https://library.gov.ua/osnovy-reabilitatsiyi-fizychnoyi-terapiyi-ergoterapiyi/>

7. Варіанти інтерпретації показників проби Мартіне – Кушелевського / Д. В. Вакуленко, С. З. Храбра, О. Р. Барладин [та ін.] // The 8th International scientific and practical conference «Fundamental and applied research in the modern world» (March 17–19, 2021) BoScience Publisher, Boston, USA. 2. – P. 375–385. URL: <https://sci-conf.com.ua/viii-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-fundamental-and-applied-research-in-the-modern-world-17-19-marta-2021-goda-boston-ssha-arhiv/>

8. Caro C. G. The mechanics of the circulation. 2nd ed. / C. G. Caro, T. J. Pedley, R. C. Schroter et al. // London: Cambridge University Press; 2012. – 400 с. URL: <https://www.amazon.com/Mechanics-Circulation-C-G-Caro/dp/0521151775>

9. Вакуленко Д. В. Інформаційна система морфологічного, часового, частотного та кореляційного аналізу артеріальних осцилограм у фізичній реабілітації : монографія / Д. В. Вакуленко. – Тернопіль : ТДМУ, 2015. – 212 с. URL: https://www.researchgate.net/publication/290820089_Informacijna_sistema_morfologijnogo_casovogo_spektralnogo_ta_korelacijnogo_analizu_arterialnih_oscilogram_u_fizicnij_reabilitacii

10. Vakulenko Dmytro V. Cardiovascular system adaptability to exercise according to morphological, temporal, spectral and correlation analysis of oscillograms / Dmytro V. Vakulenko, Vasyly P. Martseniuk, Liudmyla O. Vakulenko, // Family Medicine & Primary Care Review 2019; 21(3): 253–263. URL: <https://doi.org/10.5114/fmpcr.2019.88385>

[Fizichna_reabilitaziy_sport_med/Fisyhna%2C%20reabilitaziy%20sportmedyz.pdf](https://new.meduniv.lviv.ua/uploads/repository/kaf/kaf_sportmed/04.1.%20Navhalno_metod_literatura/01.1.%20Fizichna_reabilitaziy_sport_med/Fisyhna%2C%20reabilitaziy%20sportmedyz.pdf) Ukrainian.

3. Bube Kh, Fek H, Shtyubler Kh, Trogsh F. Tests in sports practice: transl from German. [Тесты в спортивной практике: пер. с нем]. Moscow: Fizkultura i sport; 1968. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006224651> Russian.

4. Slipchev P, Bonev L, Bankva S. Guidelines on kinesiotherapy. [Руководство по кинезитерапии] Sofiya: Medity sina i fizkultura; 1978. Available from: https://www.studmed.ru/bonev-l-slynchev-p-red-rukovodstvo-po-kineziterapii_09362c2dd0e.html Russian.

5. Abramov, VV, Klapchuk VV, Nekhanevych OB, Mahliovanyi AV. Physical rehabilitation, sports medicine: a textbook for students of medical schools. [Фізична реабілітація, спортивна медицина : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів] Dnipropetrovsk, Zhurfond; 2014. Available from: http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=S&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21FMT=fullweb&S21ALL=%28%3C.%3E%3D%D0%A4%D1%96%D0%B7%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B0%20%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D1%96%D0%BB%D1%96%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F,%20%D1%81%D0%BF%D0%BE%D1%80%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D0%B0%20%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0%3C.%3E%29&FT_REQUEST=&FT_PREFIX=&Z21ID=&S21STN=1&S21REF=10&S21CNR=20 Ukrainian.

6. Vakulenko LO, Klapchuk VV, Vakulenko DV Basics of rehabilitation, physical therapy, occupational therapy: a handbook. [Основи реабілітації, фізичної терапії, ерготерапії: піручник] Ternopil: TDMU; 2019. Available from: <https://library.gov.ua/osnovy-reabilitatsiyi-fizychnoyi-terapiyi-ergoterapiyi/> Ukrainian.

7. Vakulenko DV, Khrabra S.Z., Barladin OR. Variants of interpretation of Martine - Kushelevsky sample indicators. The 8th International scientific and practical conference

“Fundamental and applied research in the modern world” (March 17–19, 2021) BoScience Publisher, Boston, USA. Available from: <https://sci-conf.com.ua/viii-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-fundamental-and-applied-research-in-the-modern-world-17-19-marta-2021-goda-boston-ssha-arhiv/> Ukrainian.

8. Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC. The mechanics of the circulation. 2nd ed. London: Cambridge University Press; 2012. Available from: <https://www.amazon.com/Mechanics-Circulation-C-G-Caro/dp/0521151775>

9. Vakulenko DV Information system of morphological, temporal, frequency and correlation analysis of arterial oscillograms in physical rehabilitation: monograph. [Інформаційна система морфологічного, часового, частотного та кореляційного аналізу артеріальних осцилограм у фізичній реабілітації: монографія] Ternopil: TDMU; 2015. Available from: https://www.researchgate.net/publication/290820089_Informacijna_sistema_morfologicnogo_casovogo_spektralnogo_ta_korelacijnogo_analizu_arterialnih_oscilogram_u_fizicnij_reabilitacii Ukrainian.

10. Vakulenko DV, Martseniuk VP, Vakulenko LO. Cardiovascular system adaptability to exercise according to morphological, temporal, spectral and correlation analysis of oscillograms. Family Medicine & Primary Care Review. 2019;21(3): 253-63. DOI: <https://doi.org/10.5114/fmpcr.2019.88385>

Отримано 02.03.21

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ЗВ'ЯЗОК МІЖ КІЛЬКІСТЮ CD3⁺ ТА CD4⁺-ЛІМФОЦИТІВ ТА РІВНЕМ ЕКСПРЕСІЇ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ ДО ТИРОГЛОБУЛІНУ, TTF-1 ТА KI-67 У ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІЇ АНТИГЕНУ

Кореляційний зв'язок між кількістю CD3⁺ та CD4⁺-лімфоцитів та рівнем експресії моноклональних антитіл до тироглобуліну, TTF-1 та Ki-67 у щитоподібній залозі щурів за умов пренатальної дії антигену

О. В. Федосєєва

Запорізький державний медичний університет

Correlation between the number of CD3⁺ and CD4⁺ lymphocytes and the expression level of monoclonal antibodies to thyroglobulin in TTF-1 and Ki-67 in rat's thyroid gland under prenatal antigen influence

O. V. Fedosieieva

Zaporizhzhia State Medical University

e-mail: fedoseeva.ov@zsmu.zp.ua

Резюме. Останнім часом невплинно зростає рівень захворюваності дітей та підлітків із патологією щитоподібної залози, особливо аутоімунного генезу. Розвитку таких станів сприяє імунологічний фон, який формується під дією антигенів, у тому числі й інфекційного генезу як пре-, так і постнатально. Тож постає питання про те, як впливають різні класи лімфоцитів на фолікулярні тироцити за умов пренатальної дії тиреоїд-неспецифічного антигену, про інтенсивність впливу й векторність взаємодії.

Мета дослідження – за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона встановити наявність й інтенсивність взаємодії між імуногістохімічно визначеними CD3⁺ та CD4⁺-лімфоцитами й імуноморфологічною експресією тиреоїдспецифічних антитіл до тироглобуліну, TTF-1 та Ki-67.

Матеріали і методи. Досліджували щитоподібні залози щурів лінії Вістар у віці від 1 до 60 діб після народження (162 тварини): перша група – інтактні тварини (норма); друга група – контроль, тваринам вводили внутрішньоутробно 0,9 % розчин NaCl; третя група – експериментальним тваринам вводили стафілококовий анатоксин, очищений адсорбованою рідиною (10–14 одиниць зв'язування в 1 мл, розведених 10 разів) внутрішньоутробно на 18 день вагітності. Гістологічні зрізи товщиною 4 мкм фарбували гематоксиліном та еозином, імуногістохімічно використовуючи моноклональні антитіла CD3 (5B2), CD4 (5B4), Thyroglobulin Antibody (1D4) (Tg Ab) та TTF-1 (8G7G3/1), Ki-67 (Ki-67) фірми Santa Cruz Biotechnology, Inc. та дофарбовування гематоксиліном Майєра. Морфометрію проведено з використанням мікроскопа Carl Zeiss «Primo Star» з використанням камери AxioCam, комплекс морфометричних досліджень виконували за допомогою програми Zeiss Zen (2017). Розрахунок коефіцієнта кореляції Пірсона (*r*) проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel, 2010.

©О. В. Федосєєва, 2021

Summary. Recently, the incidence of children and adolescents with thyroid pathology, especially of autoimmune origin, has been growing rapidly. The development of such conditions, according to the research, is facilitated by the immunological background, which is formed under the influence of antigens, including infectious genesis, both pre- and postnatally. Thus, the question arises as to how different classes of lymphocytes affect follicular thyrocytes under the conditions of prenatal action of thyroid-nonspecific antigen, the intensity of exposure and the vector of interaction.

The aim of the study – to determine the presence and intensity of interaction between immunohistochemically determined CD3⁺ and CD4⁺ lymphocytes and immunomorphological expression of thyroid-specific antibodies to thyroglobulin, TTF-1 and Ki-67 using Pearson's correlation coefficient.

Materials and Methods. The thyroid glands of Wistar rats at the age of 1 to 60 days after birth were studied (162 animals): Group I – intact animals (normal); Group II – control, animals were administered intrauterine 0.9 % NaCl solution; Group III – experimental animals injected with staphylococcal toxoid purified by adsorbed fluid (10–14 binding units in 1 ml, diluted 10 times) in utero on day 18 of pregnancy. Histological sections with a thickness of 4 μm were stained with hematoxylin and eosin, immunohistochemically using monoclonal antibodies CD3 (5B2), CD4 (5B4), Thyroglobulin Antibody (1D4) (Tg Ab) and TTF-1 (8G7-3 / Ki-), Ki-67) Santa Cruz Biotechnology, Inc. and Mayato hematoxylin staining. Morphometry was performed using a Carl Zeiss microscope "Primo Star" using an AxioCam camera, a set of morphometric studies was performed using the Zeiss Zen program (2017). The calculation of the Pearson correlation coefficient (*r*) was performed using Microsoft Office Excel 2010.

Results. The presence and intensity of interaction between immunohistochemically determined CD3⁺, CD4⁺,

Результати. Встановлена наявність й інтенсивність взаємодії між імуногістохімічно визначеними CD3-, CD4-, TTF-1- та Ki-67-позитивними клітинами, а також імуногістохімічною експресією тироглобуліну, які інтенсивно змінюються в період з 11 до 30 доби життя після пренатальної дії стафілококового анатоксину на організм та значно відрізняються від таких показників у інтактній і контрольній групі. До 60 доби коефіцієнти кореляції за вищезазначеними показниками значно не відрізняються у всіх групах експериментальних тварин.

Висновки. Встановлено наявність корелятивного взаємозв'язку між CD4⁺-лімфоцитами та TTF-1 позитивними клітинами. В інтактних тварин цей зв'язок після народження помірний і до 60-ї доби майже не змінюється. В експериментальних тварин, на відміну від інтактних, ступінь зв'язку зростає до 60-ї доби. Взаємозв'язок між TTF-1⁺ тироцитами й ступенем експресії антитіл до тироглобуліну ($r(\text{TTF-1: TG})$) експериментальних тварин вищий, ніж у інтактних, і залишається таким до 60-ї доби життя. Ступінь взаємозв'язку між T-лімфоцитами та проліферуючими клітинами ($r(\text{CD3:Ki-67})$) після народження більший в експериментальних тварин, і поступово підвищується до 30 доби. Ступінь взаємозв'язку між CD3⁺-лімфоцитами й ступенем експресії антитіл до тироглобуліну ($r(\text{CD3: TG})$) після народження більший в інтактних тварин, але поступово зменшується, порівняно з експериментальними, у яких була зворотна тенденція. Отже, кількісний та класовий склад T-лімфоцитарного пулу щитоподібної залози впливає на загальну та спеціалізовану проліферацію та синтетичну активність тироцитів, що в динаміці є адаптивною реакцією у відповідь на пренатальну дію стафілококового анатоксину.

Ключові слова: щитоподібна залоза; стафілококовий анатоксин; щури; лімфоцити; імуногістохімія.

ВСТУП

За даними літератури, за останнє 10-річчя невідомо зростає рівень захворюваності дітей та підлітків із патологією щитоподібної залози, особливо автоімунного генезу [1, 2]. Розвитку таких станів, за даними ланки проведених досліджень, сприяє імунологічний фон, який формується під дією антигенів, у тому числі й інфекційного генезу як пре-, так і постнатально [3, 4]. Це питання потребує детального вивчення, оскільки патологічні прояви можуть бути не гострими і віддаленими, а сформовані за умов антигенного навантаження морфофункціональними взаємовідносинами між елементами строми та паренхіми щитоподібної залози. Можуть буди проявами компенсаторно-приспосувальних механізмів, направлених на підтримку гомеостазу [5, 6]. Особливий інтерес викликають закономірності формування, будови й функції лімфоїдних структур, асоційованих із фолікулярними тироцитами щитоподібної залози, які беруть активну участь у формуванні місцевого імунітету щитоподібної залози й імунологічної толерантності, порушення якої призводить до автоімунних станів [7–9]. Вивчення впливу лімфоци-

TTF-1- and Ki-67-positive cells, such as immunohistochemical expression of thyroglobulin, which change intensively in the period from 11 to 30 days after prenatal exposure to staphylococcal toxoid on organism and differ significantly from such indicators in the intact and control groups. Up to 60 days, the correlation coefficients for the above indicators do not differ significantly in all groups of experimental animals.

Conclusions. A correlation was found between CD4⁺ lymphocytes and TTF-1 positive cells. In intact animals, this relationship after birth is moderate and by the 60th day is almost unchanged. In experimental animals, in contrast to intact animals, the degree of communication increases until the 60th day. The relationship between TTF-1 + thyrocytes and the degree of expression of antibodies to thyroglobulin ($r(\text{TTF-1: TG})$) in experimental animals is higher than in intact animals, and remains so until the 60th day of life. The degree of relationship between T lymphocytes and proliferating cells ($r(\text{CD3: Ki67})$) after birth is greater in experimental animals, and gradually increases to 30 days. The degree of relationship between CD3⁺ lymphocytes and the degree of expression of antibodies to thyroglobulin ($r(\text{CD3: TG})$) after birth is greater in intact animals, but gradually decreased, compared with experimental, which had a reverse trend. Thus, the quantitative and class composition of the T-lymphocyte pool of the thyroid gland affects the general and specialized proliferation and synthetic activity of thyrocytes, which in dynamics is an adaptive response to the prenatal action of staphylococcal toxoid.

Key words: thyroid gland; staphylococcal toxoid; rats; lymphocytes; immunohistochemistry.

тів на формування структур органів, а також дії антигенів, які надходять в організм плода й викликають передчасну міграцію незрілих T-лімфоцитів з тимусу до різних органів [10, 11], набуває актуальності в останні десятиріччя.

Достатньо широко вивчено функції, механізми й шляхи міграції лімфоцитів до щитоподібної залози [12–14]. Тож постає питання про те, як впливають різні класи лімфоцитів на фолікулярні тироцити за умов пренатальної дії тироїднеспецифічного антигену, про інтенсивність впливу й векторність взаємодії.

Метою дослідження було за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона встановити наявність та інтенсивність взаємодії між імуногістохімічно визначеними CD3⁺ та CD4⁺-лімфоцитами й імуноморфологічною експресією тироїднеспецифічних антитіл до тироглобуліну та TTF-1 та маркером проліферативної активності Ki-67.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріал дослідження – щитоподібна залоза щурів лінії Вістар від 1 до 60 доби постнатального

періоду (162 тварини) по 6 тварин у кожній групі. Досліджено три групи тварин: перша – інтактні тварини (норма); друга – контрольна, тваринам вводили 0,9 % розчин NaCl на 18 добу датованої вагітності; третя – експериментальні тварини, яким вводили стафілококовий анатоксин, рідкий очищений адсорбований (10–14 одиниць зв'язування в 1 мл, розведений у 10 разів) на 18 добу датованої вагітності (пат. 49377, Україна, 2010 та пат. 63020, Україна, 2011). Введення плодам антигену та 0,9 % розчину NaCl здійснювали оперативно під час лапаротомії шляхом кризьматкової, кризьоболонкової підшкірної ін'єкції у міжлопаткову ділянку в дозі 0,05 мл кожному плоду.

Матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну протягом доби. Гістологічні зрізи товщиною 4 мкм забарвлювали імуногістохімічно відповідно протоколу до конкретного антитіла, рекомендованого фірмою виробником: CD3 (5B2), CD4 (5B4), Thyroglobulin Antibody (1D4) (Tg Ab) та TTF-1 (8G7G3/1), Ki-67 (Ki-67) фірми Santa Cruz Biotechnology, Inc. із застосуванням методу непрямого забарвлення імунопероксидазою за допомогою кон'югованих HRP мишачих IgG-зв'язувальних білків, m-IgGκ VP-HRP, з подальшою інкубацією в субстраті пероксидази та суміші хромогену DAB-3-діамінобензидину тетрахлориду та дофарбовуванням ядер гематоксиліном Майєра, дегідратацією, просвітленням та заключенням у бальзам. Результат розцінювали як позитивний при випаданні солей хромогену у вигляді специфічної реакції (ядерна, цитоплазматична реакція залежно від локалізації антигену).

Морфометрію проведено з використанням мікроскопа Carl Zeiss «Primo Star» із застосуванням камери AxioCam, комплекс морфометричних досліджень виконували за допомогою програми Zeiss Zen (2011). Підраховували клітинний склад імунопозитивних клітин CD3⁺, CD4⁺, TTF-1⁺, Ki-67⁺ за допомогою візуального методу обліку морфологіч-

них структур у стандартизованому полі зору мікроскопа при збільшенні об'єктива x40 (кількість клітин на 40 000 мкм²) з подальшим обчисленням щільності розташування клітин на 1 мм². Рівень експресії TgAb та оцінювали методом фотоцифрової морфометрії із використанням програми Image J у кожному випадку в 5 стандартизованих полях зору мікроскопа зі збільшенням 400 (об'єктив x40, окуляр x10), де визначали інтенсивність експресії маркера і кількісно градували її в умовних одиницях оптичної щільності: негативна реакція – 0–20; низький рівень експресії – 21–50; помірний рівень експресії – 51–100; високий рівень експресії – більше 100.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою персонального комп'ютера на базі операційної системи Windows XP за допомогою статистичного пакета «Statistica for Windows 6.0» (StatSoftInc.), програма Excel (Microsoft Office, USA). Використовували методи варіаційної статистики. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента – Фішера для рівня достовірності не менше 95 % (p<0,05). За допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона встановлювали наявність і силу взаємодії між CD4⁺, CD8⁺-лімфоцитами та ступенем експресії TgAb і TTF-1. Розрахунок коефіцієнта кореляції Пірсона (r) проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010. Значення коефіцієнта від 0,1 до 0,29 свідчить про слабкий зв'язок, ознак значення коефіцієнта від 0,3 до 0,69 підтверджує середній ступінь зв'язку ознак, значення коефіцієнта від 0,7 і вище свідчить про наявність сильного зв'язку між досліджуваними ознаками.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Імуногістохімічно та морфометрично встановлено наявність та інтенсивність взаємодії між імуногістохімічно визначеними CD3-, CD4-, TTF-1- та Ki-67-позитивними клітинами, а також імуногістохімічною експресією тироглобуліну (рис.).

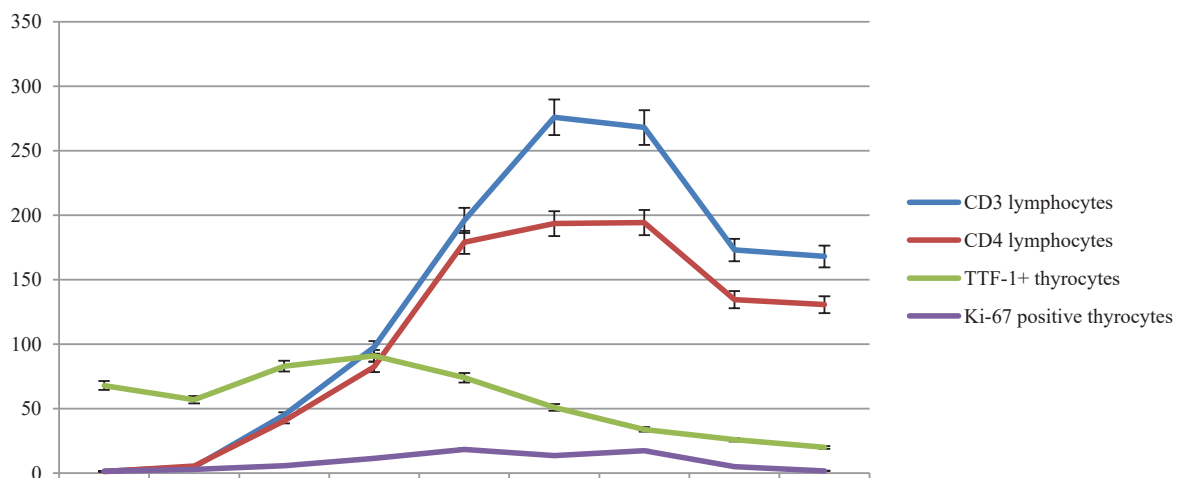


Рис. Динаміка клітинного складу в щитоподібній залозі щурів, які були пренатально експоновані стафілококовим анатоксином, p<0,05.

З'ясовано, що в щитоподібних залозах інтактних і контрольних тварин у першу добу після народження у периферійній частині часток щитоподібної залози коефіцієнт кореляції Пірсона між CD4⁺-лімфоцитами та TTF-1 позитивними клітинами, між TTF-1⁺ тироцитами й ступенем експресії антитіл до тироглобуліну (r(TTF-1:TG)) складав 0,13 та 0,17 відповідно, ступінь взаємодії слабкий. В експериментальних тварин r(CD4:TTF-1) і r(TTF-1:TG) – 0,15 та 0,21, які значно не відрізнялися від попередніх груп тварин. На 3-ю добу життя коефіцієнт кореляції Пірсона між Т-лімфоцитами та проліферуючими клітинами (r(CD3:Ki67)) становив 0,34, а отже, відмічений середній ступінь взаємодії. Коефіцієнт кореляції Пірсона між CD3⁺-лімфоцитами й ступенем експресії антитіл до тироглобуліну (r(CD3:TG)) дорівнював 0,16 – ступінь зв'язку слабкий. В експериментальних тварин на 7-ту добу життя r(CD4:TTF-1) підвищувався до 0,32, а r(TTF-1:TG) зріс до 0,57, що означало середній ступінь зв'язку. В антигенпреміюваних тварин на 11 добу життя ступінь зв'язку між ознаками r(CD4:TTF-1) збільшувався до сильного (0,74), при чому r(TTF-1:TG) не змінювався і залишався досить стабільним.

В експериментальних тварин на 14-ту добу постнатального розвитку в периферійній частині щитоподібних залоз r(CD4:TTF-1) підвищувався у 1,8 раза, порівняно з попереднім терміном, та становив 0,58, що свідчить про середній ступінь зв'язку між ознаками. Збільшувалися показники ступенів взаємодії між собою тироїдспецифічних маркерів r(TTF-1:TG) у 1,1 раза і лімфоцитарно-проліферативних показників r(CD3:Ki-67) у 1,8 раза, порівняно з попереднім терміном, а порівняно з інтактною і контрольною групами – у 1,4 та 1,9 раза відповідно. На 21 добу постнатального періоду життя r(CD4:TTF-1) знижувався до 0,49, але все ще зберігався середній ступінь зв'язку між ознаками. У контрольній та інтактній групах ступінь зв'язку стабільно залишався у межах попереднього строку на низькому рівні, як і r(TTF-1:TG) і r(CD3:Ki-67).

У щитоподібних залозах щурів інфантильного типу (пізнього молочного), які піддавались внутрішньоплідному введенню антигену, на 30 добу коефіцієнт кореляції Пірсона між кількістю Т-херперів і TTF-1⁺ тироцитами (r(CD4:TTF-1)) і між TTF-1⁺ тироцитами та ступенем експресії тироглобуліну (r(TTF-1:TG)) складала до 0,23 і 0,86 відповідно. Відзначався високий ступінь взаємодії між показниками кількості Т-лімфоцитів та проліферуючих клі-

тин (r(CD3:Ki67)) коефіцієнт Пірсона становив 0,75 відповідно. В експериментальних тварин цього періоду життя r(CD3:TG) становив 0,16.

На 45-ту добу після народження r(CD4:TTF-1) був 0,17, а r(TTF-1:TG) склав 0,72, що було в межах зв'язку попереднього терміну. На 60-ту добу в щитоподібній залозі експериментальних тварин після внутрішньоутробної дії стафілококового анатоксину r(CD4:TTF-1) було 0,14, а r(TTF-1:TG) та R(CD3:Ki67) із значеннями 0,51 та 0,46 відповідно. У тварин інтактною та контрольною груп ці показники знаходились у попередніх межах та були стабільними.

Отже, встановлено наявність корелятивного взаємозв'язку та його динаміку між CD3⁺ та CD4⁺-лімфоцитами й імуноморфологічною експресією тироїдспецифічних антитіл [5, 11] до тироглобуліну та TTF-1 і маркером проліферативної активності Ki-67. Кількісний та класовий склад Т-лімфоцитарного пулу щитоподібної залози впливає на загальну та спеціалізовану проліферацію та синтетичну активність тироцитів, що в динаміці є адаптивною реакцією у відповідь на пренатальну дію стафілококового анатоксину [6].

ВИСНОВКИ

Встановлено наявність корелятивного взаємозв'язку між CD4⁺-лімфоцитами та TTF-1 позитивними клітинами. В інтактних тварин цей зв'язок після народження помірний і до 60-ї доби майже не змінюється. В експериментальних тварин, на відміну від інтактних, ступінь зв'язку зростає до 60-ї доби. Взаємозв'язок між TTF-1⁺ тироцитами й ступенем експресії антитіл до тироглобуліну (r(TTF-1:TG)) експериментальних тварин вищий, ніж у інтактних, і залишається таким до 60-ї доби життя. Ступінь взаємозв'язку між Т-лімфоцитами та проліферуючими клітинами (r(CD3:Ki67)) після народження більший в експериментальних тварин, і поступово підвищується до 30 доби. Ступінь взаємозв'язку між CD3⁺-лімфоцитами й ступенем експресії антитіл до тироглобуліну (r(CD3:TG)) після народження більший у інтактних тварин, але поступово зменшувалась, порівняно з експериментальними, у яких була зворотна тенденція. Отже, кількісний та класовий склад Т-лімфоцитарного пулу щитоподібної залози впливає на загальну та спеціалізовану проліферацію та синтетичну активність тироцитів, що в динаміці є адаптивною реакцією у відповідь на пренатальну дію стафілококового анатоксину.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hong M. Tolerance and immunity to pathogens in early life: insights from HBV infection / M. Hong, A. Bertoletti // *Semin. Immunopathol.* – 2017. – Vol. 39 (6). – P. 643–652. DOI: 10.1007/s00281-017-0641-1.
2. M. Zangiabadian M. Associations of *Yersinia enterocolitica* infection with autoimmune thyroid diseases: A systematic review and meta-analysis / M. Zangiabadian // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders.* – 2021. – Vol. 21 (4). – P. 682–687. DOI: 10.2174/1871530320666200621180515.
3. Malaria in pregnancy shapes the development of foetal and infant immunity / W. E. Harrington, A. Kakuru, P. Jagannathan [et al.] // *Parasite Immunol.* – 2019. – Vol. 41 (3). – P. e12573. DOI: 10.1111/pim.12573
4. Liu P. The immunologic status of newborns born to SARS-CoV-2-infected mothers in Wuhan, China / P. Liu // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146 (1). – P. 101–109.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.038.
5. McLachlan S. M. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity / S. M. McLachlan, B. Rapoport // *Endocr. Rev.* – 2014. – Vol. 35 (1). – P. 59–105. DOI: 10.1210/er.2013-1055.
6. Fedosieieva O. V. Morphogenesis of rat's thyroid gland in preweaning period after prenatal influence of staphylococcal toxoid / O. V. Fedosieieva // *World of Medicine and Biology.* – 2020. – Vol. 3 (73). – P. 230–234. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-230-234.
7. Are perinatal events risk factors for childhood thyroid autoimmunity? / B. Jonsdottir, M. Lundgren, S. Wallengren [et al.] // *Eur. Thyroid J.* – 2017. – Vol. 6 (6). – P. 298–306. DOI: 10.1159/000479964.
8. Qiu C. C. Triggers of autoimmunity: The role of bacterial infections in the extracellular exposure of lupus nuclear autoantigens / C. C. Qiu, R. Caricchio, S. Gallucci // *Frontiers in Immunology.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2608.
9. Owen D. L. Regulatory T cell development in the thymus / D. L. Owen, L. E. Sjaastad, M. A. Farrar // *J. Immunol.* – 2019. – Vol. 203 (8). – P. 2031–2041. DOI: 10.4049/jimmunol.1900662.
10. Ткаченко В. І. Фактори ризику виникнення та прогресування аутоімунних захворювань щитоподібної залози: систематичний аналіз даних за останнє 10-річчя / Ткаченко В. І. та ін. // *Семейная медицина.* – 2017. – № 5 (73). – С. 20–25.
11. Decreased proportions of CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127- and CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127 - FoxP3+ T cells in children with autoimmune thyroid diseases / A. Bossowski, M. Moniuszko, E. Idźkowska [et al.] // *Autoimmunity.* – 2016. – Vol. 49 (5). – P. 320–328. DOI: 10.1080/08916934.2016.1183654.
12. A systematic review on thyroid organoid models: time-trend and its achievements / H. Samimi, R. Atlasi, S. Parichehreh-Dizaji [et al.] // *American Journal of Physiology. – Endocrinology and Metabolism.* – 2021. – Vol. 320 (3). – P. 581–590. DOI: 10.1152/ajpendo.00479.2020.

REFERENCES

1. Hong M, & Bertoletti A. Tolerance and immunity to pathogens in early life: insights from HBV infection. *Seminars in immunopathology.* 2017;39(6): 643-52.
2. Zangiabadian M. Associations of *Yersinia enterocolitica* infection with autoimmune thyroid diseases: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders.* 2021;21(4): 682-7.
3. Harrington WE, Kakuru A, Jagannathan, P. Malaria in pregnancy shapes the development of foetal and infant immunity. *Parasite immunology.* 2019;41(3): e12573.
4. Liu P. The immunologic status of newborns born to SARS-CoV-2-infected mothers in Wuhan, China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1): 101-9.
5. McLachlan SM, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev.* 2014;35(1): 59-105.
6. Fedosieieva OV. Morphogenesis of rat's thyroid gland in preweaning period after prenatal influence of staphylococcal toxoid. *World of Medicine and Biology.* 2020;3(73): 230-4.
7. Jonsdottir B, Lundgren M, Wallengren S, Lernmark Å, Jönsson I, Elding Larsson H, & DiPiS Study Group. Are perinatal events risk factors for childhood thyroid autoimmunity? *European Thyroid Journal.* 2017;6(6): 298-306.
8. Qiu CC, Caricchio R, Gallucci S. Triggers of autoimmunity: The role of bacterial infections in the extracellular exposure of lupus nuclear autoantigens. *Frontiers in Immunology.* 2019;10: 2608.
9. Owen DL, Sjaastad LE, Farrar MA. Regulatory T cell development in the thymus. *J Immunol.* 2019;203(8): 2031-41.
10. Tkachenko VI, Maksimets YaA. [Risk factors for the occurrence and progression of autoimmune thyroid disease: A systematic analysis of data for the last 10 years]. *Semeynaya med.* 2017;5(73): 20-5. Ukrainian.
11. Bossowski A, Moniuszko M, Idźkowska E, Grubczak K, Singh P, Bossowska A, Diana T, Kahaly GJ. Decreased proportions of CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127- and CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127 - FoxP3+ T cells in children with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity.* 2016;49(5): 320-8.
12. Samimi H, Atlasi R, Parichehreh-Dizaji S, Khazaei S, Akhavan Rahnama M, Seifirad S, Haghpanah V. A systematic review on thyroid organoid models: time-trend and its achievements. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism.* 2021;320(35): 581-90.

Отримано 10.03.21

УДК 615.27:612.018
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.11942

В. А. Швець, О. М. Гасюк

Херсонський державний університет

РІВЕНЬ КОРТИЗОЛУ ТА ДИНАМІКА ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ У МИШЕЙ ПІД ВПЛИВОМ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2 В УМОВАХ ФІЗИЧНИХ ТРЕНУВАНЬ

Рівень кортизолу та динаміка поведінкових реакцій у мишей під впливом інтерлейкіну-2 в умовах фізичних тренувань

В. А. Швець, О. М. Гасюк

Херсонський державний університет

Cortisol level and dynamics of behavioral reactions in mice under the influence of interleukin-2 during physical training

V. A. Shvets, O. M. Hasiuk

Kherson State University

e-mail: shvetsvika88@gmail.com

Резюме. Реакція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, що супроводжується збільшенням в крові кортизолу, адекватно величині фізичного навантаження, може слугувати важливим раннім індикатором перетренування і виникнення стресу. Стрес, у свою чергу, призводить до значних змін у центральній нервовій системі, що яскраво проявляється у поведінкових реакціях. Інтерлейкін-2 (ІЛ-2) може чинити одночасний вплив на регулювання гомеостазу в мозку та в імунній системі. ІЛ-2 ефективно використовується при лікуванні імуносупресії, викликаній стресом, і володіє стимулювальним та антидепресивним ефектами.

Мета дослідження – оцінити вплив ІЛ-2 на рівень кортизолу та динаміку поведінкових реакцій у мишей при фізичному стресі.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на статевозрілих лабораторних мишах-самцях. Було сформовано п'ять дослідних та одну контрольну (без фізичних тренувань) групи тварин. Перша група отримувала інгібітор ІЛ-2 («Циклоспорин») (10 мг/кг), друга, третя та четверта групи – ІЛ-2 («Ронколейкін») у концентраціях 5000; 7500 та 30000 МО/кг відповідно, п'ята група – стерильний фізіологічний розчин. У якості фізичного тренування використовувався метод примусового плавання до повного виснаження з вантажем. Вміст кортизолу в сироватці крові визначали з використанням реагентів «Кортизол – ІФА». Поведінку тварин досліджували, використовуючи методику «відкрите поле».

Результати. Стимуляція ІЛ-2 у високій концентрації призвела до суттєвого збільшення рівня кортизолу в сироватці крові мишей на 4-му та 6-му тижнях порівняно з контролем та попереднім періодом ($p \leq 0,05$). Тварини, яким вводили ІЛ-2 в середній концентрації, мали помірне збільшення рівня кортизолу, який зростав протягом усіх фаз адаптації до фізичного навантаження. Спостерігались достовірні відмінності порівняно з контролем (відповідно на 51,8 % – на 4-му, на 36,5 % – на 6-му тижнях, $p \leq 0,05$). У групі тварин з інгібуванням ІЛ-2 рівень кортизолу на 4-му тижні знизився порівняно з попереднім періодом (на 16 %, $p \leq 0,05$) з подальшим суттєвим підвищен-

Summary. The reaction of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, accompanied by an increase in blood cortisol, adequate to the amount of exercise, can serve as an important early indicator of overtraining and stress. Stress, in turn, leads to significant changes in the central nervous system, which is clearly manifested in behavioral reactions. Interleukin-2 (IL-2) may have a simultaneous effect on the regulation of homeostasis in the brain and immune system. The drug IL-2 is effectively used in the treatment of immunosuppression caused by stress, and has stimulating and antidepressant effects.

The aim of the study – to evaluate the effect of IL-2 on cortisol levels and the dynamics of behavioral responses in mice under physical stress.

Materials and Methods. The study was performed on adult male laboratory mice. Five experimental and one control (without physical training) groups of animals were formed. Group I received an inhibitor of IL-2 (Cyclosporine) (10 mg/kg), groups II, III and IV – IL-2 (Roncoleukin) in concentrations of 5000, 7500 and 30,000 IU/kg, respectively, group V – sterile saline. The method of forced swimming to complete exhaustion with a load was used as physical training. The content of cortisol in the blood serum was determined using reagents "Cortisol – ELISA". The behavior of animals was studied using the method of "Open field".

Results. Stimulation of IL-2 in high concentrations led to a significant increase in serum cortisol levels in mice at 4 and 6 weeks compared to the control and previous period ($p \leq 0.05$). Animals administered IL-2 at medium concentrations had a moderate increase in cortisol levels, which increased during all phases of adaptation to exercise. Significant differences were observed compared with the control (respectively, by 51.8 % – at the 4th, by 36.5 % – at the 6th week, $p \leq 0.05$). In the group of animals with IL-2 inhibition, cortisol levels at week 4 decreased compared to the previous period (by 16 %, $p \leq 0.05$) with a subsequent significant increase (by 110 %, $p \leq 0.05$). Groups of animals with low-concentration IL-2 stimulation and no drug exposure showed an increase in

©В. А. Швець, О. М. Гасюк, 2021

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

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

2(8), 2021

ням (на 110 %, $p \leq 0,05$). Групи тварин зі стимулюванням ІЛ-2 в низькій концентрації та без впливу препаратів продемонстрували підвищення рівня кортизолу порівняно з контролем на 4-му тижні та порівняно з попередніми показниками на 6-му тижні фізичних тренувань. Протягом усіх періодів експерименту була відзначена відмінність показників поведінкової активності в тесті «відкрите поле» залежно від періоду та впливу ІЛ-2 різної концентрації або ж його інгібування.

Висновки. З'ясовано, що введення ІЛ-2 впливає на концентрацію кортизолу в сироватці крові лабораторних мишей, які знаходились в умовах фізичних навантажень. У тварин, яким вводили ІЛ-2 в середній концентрації, не було значного підвищення рівня кортизолу. При введенні малих концентрацій ІЛ-2 рівень кортизолу підвищувався із значним спадом у фазі відновлення. В умовах дії високих концентрацій ІЛ-2 рівень кортизолу підвищувався протягом усіх тижнів, із значним стрибком на останньому тижні фізичних тренувань. Тож середні концентрації ІЛ-2 мають стрес-протекторну дію в умовах фізичних навантажень. На моделі фізичного стресу в білих мишей показано, що введення ІЛ-2 впливає на поведінку дослідних тварин. У середніх концентраціях ІЛ-2 призводить до зниження рівня тривожності, підвищення рухової активності тварин та активізації дослідницької поведінки.

Ключові слова: гормон стресу; поведінкова активність; фізичне навантаження; адаптація; цитокін.

ВСТУП

В останні роки все більше привертають увагу дослідження механізмів, що лежать в основі стресової реакції, і чинників, які її регулюють. Стрес впливає на організм неоднозначно, може мобілізувати неспецифічну адаптивну систему і посилити здатність реагувати, разом з тим, як надмірний стрес може призвести до дисфункціональних реакцій. Проводиться все більше досліджень для з'ясування заходів, необхідних для усунення або ж попередження несприятливих наслідків надмірного стресу. Різноманітні екстремальні чинники, які впливають на організм, запускають компенсаторно-адаптаційні механізми, які відповідним чином змінюють обмін речовин та функціональний стан органів і тканин. До однієї із головних ендокринних ланок, що формує адаптації організму у відповідь на зовнішні впливи, відносять активацію симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної систем. Так, виконання фізичних вправ призводить до викиду адренкортикотропного гормону, адреналіну та глюкокортикоїдів, що дозволяє розглядати фізичне навантаження як один із стресових впливів, який поєднує фізичний та емоційний компоненти [1–4].

Фізичне навантаження визначається як будь-яка фізична активність скелетних м'язів, що вимагає витрат енергії. Регулярна фізична активність – один із кращих способів поліпшити загальний стан здоров'я, знизити ризик діабету, серцево-судинних

cortisol levels compared to controls at week 4 and compared to previous values at week 6 of exercise. During all periods of the experiment, there was a difference in behavioral activity in the "Open field" test depending on the period and the effect of IL-2 of different concentrations or its inhibition.

Conclusions. It was found that the introduction of IL-2 affects the concentration of cortisol in the serum of laboratory mice that were exposed to exercise. Animals administered IL-2 at medium concentrations did not have a significant increase in cortisol levels. At low concentrations of IL-2, cortisol levels increased with a significant decrease in the recovery phase. Under conditions of high concentrations of IL-2, cortisol levels increased during all weeks, with a significant jump in the last week of exercise. Therefore, average concentrations of IL-2 have a stress-protective effect under exercise. In a model of physical stress in white mice, it was shown that the introduction of IL-2 affects the behavior of experimental animals. At medium concentrations, IL-2 leads to a decrease in anxiety, increased motor activity of animals and increased research behavior.

Key words: stress hormone; behavioral activity; physical activity; adaptation; cytokine.

захворювань та депресії. Вправи можуть спричинити і гормональні зміни, наприклад підвищення рівня кортизолу [5–6]. Реакція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, що супроводжується збільшенням у крові кортизолу, адекватна величині фізичного навантаження, може слугувати важливим раннім індикатором перетренування і виникнення стресу [7]. Стрес, у свою чергу, призводить до значних змін в центральній нервовій системі, що яскраво проявляється у поведінкових реакціях [8]. З боку імунної системи ці зміни описують як опосередковану імуносупресію після фізичних тренувань [6, 9].

Розвиток клітинної або гуморальної імунної відповіді буде залежати від репертуару цитокінів, що продукуються багатьма клітинами, зокрема $CD4^+$ і $CD8^+$ Т-клітинами. Важливим є підтримання балансу в імунній відповіді між Th1/Th2-цитокінами. Глюкокортикостероїди відіграють важливу роль у пригніченні IFN-відповіді, діючи безпосередньо на Т-клітини або, опосередковано, через ІЛ-2 та ІЛ-12 [10–12]. За дослідженням [10], підвищення рівня кортизолу буде викликати зниження продуктів Th1 з дисбалансом між Th1/Th2-цитокінами і переходом до відповіді Th2.

ІЛ-2 – це прозапальний цитокін, який стимулює регуляторні Т-клітини, значення яких полягає в контролі запалення. ІЛ-2 індукує проліферацію клітин природних кілерів та посилює їх цитолітичну активність, сприяє виробленню антитіл та їх проліферації В-клітинами, і має важливе значення для активацій-

но індукованої загибелі клітин, що важливо для гомеостазу та усунення потенційно шкідливих аутореактивних клітин [13]. ІЛ-2 бере участь в імунній відповіді (відіграє важливу роль в імунорегуляторних реакціях) в основному за рахунок утворення CD4⁺ та CD8⁺ Т-клітин. За останніми дослідженнями спектр визнаних впливів ІЛ-2 розширився, він сприяє диференціації Th1- та Th2-клітин, при цьому інгібуючи розвиток Th17- [11, 14, 15].

Цікавим є те, що ІЛ-2 може чинити одночасний вплив на регулювання гомеостазу в мозку та в імунній системі [16]. На сьогодні є багато досліджень нейродегенеративних захворювань, де підкреслено роль ІЛ-2 у роботі імунної і центральної нервової систем. Миші із блокуванням дії рецепторів ІЛ-2 демонструють модифікації цитоархітектурної структури в зубчастій звивині гіпокампа та мають порушення здатності до навчання та пам'яті, що в основному пояснюється імунодефіцитними властивостями ІЛ-2 [13, 15, 17]. Дефіцит ІЛ-2 в імунній системі тварин призводить до спонтанного розвитку аутоімунного захворювання, що характеризується інфільтрацією Т-клітин (а в деяких випадках і депонуванням аутоантитіл), що вражає окремі органи та системи [15, 17].

За дослідженнями [12, 18], ІЛ-2 разом з ІЛ-6, впливають на нервову систему та поведінкову активність тварин. Препарат рекомбінантного ІЛ-2 ефективно використовується при лікуванні імносупресії, викликаній стресом, і володіє стимулюючим та антидепресивним ефектами. Тож ІЛ-2 має багатоспрямовану фізіологічну дію, не тільки сприяючи проліферації Т-клітин та модулюючи ефекторну диференціацію клітин, але й обмежуючи потенційно небезпечні аутоімунні реакції.

Метою дослідження було оцінити вплив ІЛ-2 на рівень кортизолу та динаміку поведінкових реакцій у мишей при фізичному стресі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводили на білих безпородних статевозрілих лабораторних мишах-самцях із масою (29±3) г, яких утримували в стандартних умовах віварію. У роботі дотримувалися загальних етичних принципів з Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 2005) та Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2013).

Були сформовані п'ять дослідних та одна контрольна (без фізичних тренувань) групи тварин. Тварини першої групи отримували інгібітор ІЛ-2 («Сандимун Неорал», «Циклоспорин») перорально по 0,4 мл (концентрація 10 мг/кг). Друга, третя та четверта дослідні групи підшкірно отримували препарат ІЛ-2 («Ронколейкін», ПАТ «Біотех») по 0,2 мл у концентраціях 5000 МО/кг, 7500 МО/кг та 30000

МО/кг відповідно. П'ятій групі тварин вводили стерильний фізіологічний розчин у еквіоб'ємі. Препарати вводили 3 рази на тиждень, перед кожним тренуванням. Через 4 тижні робили перерву в фізичних тренуваннях на 14 днів. Дослідження тривало 6 тижнів. Метод примусового плавання до повного виснаження з вантажем (7,5 % від маси тіла) використовували у якості фізичного тренування. Тварини плавали кожного дня (через 1 годину після введення препаратів) до повного виснаження, яким було опускання на дно або ж 3 безуспішні спроби спливати на поверхню.

Експериментальне дослідження поділили на 3 періоди для визначення стресових змін – 2; 4 та 6 тижнів. Використовували дослідження рівня концентрації кортизолу під час адаптації до фізичного навантаження для з'ясування впливу інгібування та стимулювання ІЛ-2. Кількісне визначення вмісту кортизолу в сироватці крові здійснювалося за допомогою методу конкурентного імуоферментного аналізу з використанням стандартного набору реагентів «Кортизол – ІФА», згідно з інструкцією виробництва «Гранум». Концентрацію гормону визначали вдень.

Для виявлення індивідуальних розбіжностей характеристик поведінки дослідних груп мишей використовували методику «відкрите поле». Тестування проводили на 1–4-му та 6-му тижнях. Відеофіксацію проводили 5 хв, обробку відеозаписів здійснювали програмою «Realtimer». Під час тесту реєстрували такі показники: горизонтальну (за часом знаходження на периферії та в центрі поля) та вертикальну (за числом вертикальних стійок) рухову активність; «емоційність» та реакції пасивного стресу (за часом завмирання, кількістю дефекацій та часом грумінгу).

Статистичну обробку даних проводили з використанням критеріїв Манна – Уїтні та Вілкоксона, результат вважали достовірним при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Кортизол – головний ендогенний глюкокортикоїд, який у людини та гризунів виробляється під час стресових реакцій, а також бере участь у їх регуляції [19]. Відомо, що кортизол може активуватися фізичними, фізіологічними та психологічними стресорами [2, 7]. Оцінка динаміки концентрації кортизолу при екстремальних впливах є важливим показником розвитку стрес-реакції. Так, при психосоціальному стресі рівень кортизолу, як правило, наростає, що відповідає концепції загального адаптаційного синдрому [1]. Однак при фізичних навантаженнях, особливо у спортсменів, рівень кортизолу може не змінюватися або ж знижуватися [2, 4, 19]. Факт зниження кортизолу розцінюється як показник недостатньо вираженого стресового впливу, що часто суперечить як силі самого впливу, почуттям пере-

вантаження, стомлюваності, так і показникам функціональної активності серцево-судинної системи [2, 20]. Тому концентрація кортизолу може використовуватися як маркер розвитку стресу, в тому числі й при фізичних тренуваннях.

За Суздальницьким [21], в адаптації до фізичних тренувань виділяють певні етапи, тому в дослідженні динаміку рівня кортизолу досліджували відповідно до цих етапів: 2 тижні (фаза компенсації), 4 тижні (фаза декомпенсації), 6 тижнів (фаза відновлення).

На кожному періоді дослідження проводили кількісне визначення концентрації кортизолу в сироватці крові мишей як показника інтенсивності стресового впливу (рис. 1).

Реакція на експериментальні впливи супроводжувалася закономірним підвищенням концентрації кортизолу, але такі зміни були неоднорідними в різних дослідних групах тварин. Ми відмічали коливання концентрації кортизолу на кожному етапі дослідження, але найбільш показовими вони були у фазі відновлення (наприкінці 6-го тижня), коли, після 4-х тижнів фізичних тренувань дослідних тварин (плавання з вантажем), робили перерву на 14 днів для перевірки післядії дослідних препаратів.

На 2-му тижні фізичних тренувань рівень кортизолу в сироватці крові тварин усіх дослідних груп не мав достовірних змін.

Стимуляція ІЛ-2 у високій концентрації призвела до суттєвого збільшення рівня кортизолу в сироватці крові мишей на 4-му та 6-му тижнях порівняно з контролем та попереднім періодом ($p \leq 0,05$). При цьому максимум показника спостерігався на 6-му тижні фізичних тренувань – підвищення на 267 %, порівняно з контролем, та на 161 % порівняно з попереднім періодом.

Дослідні тварини, яким вводили ІЛ-2 в середній концентрації, мали помірне збільшення рівня кор-

тизолу, який зростав протягом усіх фаз адаптації до фізичного навантаження. Спостерігались достовірні відмінності порівняно з контролем (відповідно, на 51,8 % – на 4-му тижні, на 36,5 % – на 6-му тижні, $p \leq 0,05$).

У групі тварин з інгібуванням ІЛ-2 рівень кортизолу на 4-му тижні знизився, порівняно з попереднім періодом (на 16 %, $p \leq 0,05$), з подальшим суттєвим підвищенням наприкінці фізичних тренувань (на 110 %, $p \leq 0,05$).

Група тварин зі стимулюванням ІЛ-2 в низькій концентрації та група без впливу препаратів продемонстрували підвищення рівня кортизолу порівняно з контролем на 4-му тижні та порівняно з попередніми показниками на 6-му тижні фізичних тренувань. При цьому протягом усіх періодів дослідження показник рівня кортизолу в групі із введенням ІЛ-2 у низькій концентрації був дещо меншим.

Тож дослідження концентрації кортизолу в сироватці крові мишей при фізичному тренуванні показало помітний стрес-протекторний ефект рекомбінантного ІЛ-2. Причому цей ефект залежав від концентрації препарату. З рисунку 1 видно, що в групі тварин із введенням ІЛ-2 у середній концентрації не було значного підвищення рівня кортизолу. Під впливом малої концентрації ІЛ-2 рівень концентрації кортизолу підвищувався, а потім спостерігався значний спад. У свою чергу, ІЛ-2 у високій концентрації викликав підвищення рівня кортизолу протягом усіх тижнів, із значним стрибком (найвищий показник за експеримент) на 6-му тижні фізичних тренувань.

Дослідження поведінкової компоненти стрес-відповіді є важливим, адже при розвитку адаптаційної реакції стресасоційовані когнітивні процеси та поведінкові реакції набувають вирішального значення для реалізації відповідних адаптивних поведінкових стратегій. За допомогою методики «відкрите

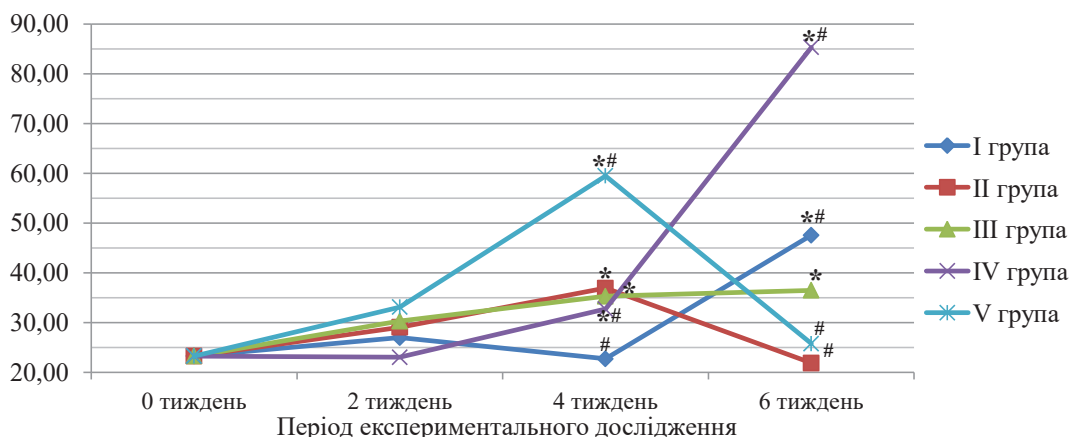


Рис. 1. Динаміка рівня кортизолу.

Примітки: 1) * – достовірні відмінності порівняно з контролем;
2) # – достовірні відмінності порівняно з попереднім періодом, $p \leq 0,05$.

поле» ми оцінювали особливості дослідної і емоційної активності тварин та резистентність до стресу за Холом [8]. Динаміка поведінкової активності дослідних груп тварин показана на рисунку 2.

Проаналізувавши динаміку поведінкової активності мишей першої групи було відмічено, що рухова активність у центрі поля знизилась після 2-го тижня, натомість, на периферії поля – підвищилась на 2-му

тижні та надалі майже не змінювалась. У свою чергу, кількість стійок підвищилась на 2-му тижні та поступово знижувалась на наступних тижнях.

У тварин другої групи показник часу рухової активності на периферії поступово зростав протягом експерименту, достовірно знижуючись лише на 6-му тижні. Рухова активність у центрі поля та кількість горизонтальних стійок, навпаки, значно підви-

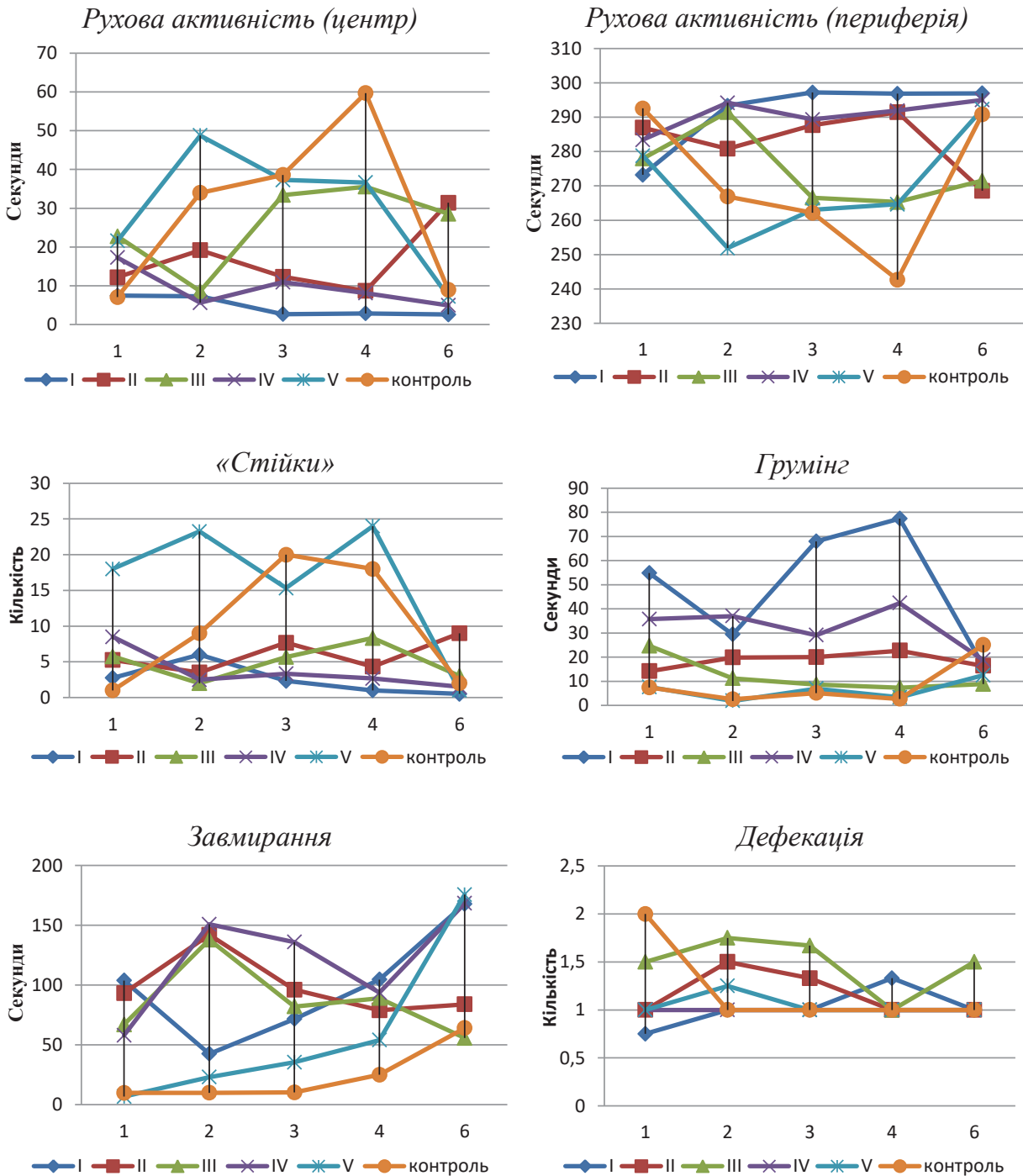


Рис. 2. Динаміка поведінкової активності.

Примітка. 1, 2, 3, 4, 6 – тижні експериментального дослідження.

щились наприкінці експерименту. Цей факт можна пояснити звиканням мишей до невеликих доз препарату.

Рухова активність на периферії в третій дослідній групі знизилась на 3-му тижні відносно початкових значень, надалі показник був нижче початкового, натомість, рухова активність в центрі значно знизилась на 2-му тижні та потім достовірно підвищилась на 3-му тижні й залишалась значно вищою вихідних значень. Кількість стійок підвищувалась на 3-му та 4-му тижнях і знижувалась на 2-му та 6-му тижнях дослідження.

Можна відмітити, що рухова активність на периферії в тварин четвертої дослідної групи не зазнала достовірних змін протягом експерименту, а показники рухової активності в центрі та кількість стійок – знизилась на 2-му тижні й були надалі нижче початкового значення.

Показники рухової активності п'ятої групи тварин (отримували ін'єкції фізіологічного розчину), не відрізнялися від аналогічних показників тварин контрольної групи (без фізичного навантаження). Показники рухової активності на периферії поля знижувались від 2-го до 4-го тижнів та підвищувались наприкінці дослідження, рухова активність навпаки підвищувалась у цей період і зазнавала спаду на 6-му тижні. Кількість стійок в обох групах була високою, але сильно знизилась на 6-му тижні.

Протягом усіх періодів експериментального дослідження була відзначена відмінність показників поведінкової активності в тесті «відкрите поле» залежно від періоду експерименту та впливу ІЛ-2 різної концентрації або ж його інгібування. Так, були виявлені відмінності між дослідними групами в показниках емоційної реактивності та вираженням пасивного страху.

У тварин першої групи показники кількості актів грумінгу, завмирання та дефекацій демонстрували тенденцію до зростання протягом експерименту, що є показником збільшення емоційної реактивності та розвитку реакції страху. У тварин другої групи показники грумінгу незначно коливалися протягом експерименту, час завмирання значно підвищився на 2-му тижні з подальшим падінням до вихідного рівня. В третій дослідній групі було відмічено стабілізацію показників грумінгу і завмирання від середини і до кінця експериментального дослідження. В четвертій групі тварин показники грумінгу не мали достовірних відмінностей протягом експерименту, показники ж завмирання суттєво збільшилися до кінця експерименту. Показники часу грумінгу та завмирання у тварин п'ятої та контрольної груп були невисокими з підвищенням наприкінці експерименту. Протягом дослідження не спостерігалось значних змін в кількості актів дефекації тварин усіх дослідних груп.

Отже, попередні дослідження показують, що ІЛ-2 може використовуватись як імунонейроендокринний

регулятор функції надниркових залоз [7, 12, 13, 18]. Застосування ІЛ-2 має прямий вплив на підвищення концентрації адренкортикотропного гормону в плазмі крові та сироваткового кортизолу [22]. Активація різних нейроендокринних шляхів за певних стресових умов може по-різному впливати на місцеву регуляцію рівня глюкокортикоїдів в органах, що призводить до різноспрямованої динаміки кортизолу та кортикостерону. Показано, що кортизол і кортикостерон сироватки мишей тісно співвідносяться між собою в динаміці розвитку різних фізіологічних станів або ж у стресових умовах. Кортикостерон вважається біомаркером тісно пов'язаним із адаптацією до хронічного стресу, у свою чергу, кортизол пов'язують із розвитком гострого стресу [3, 19].

Ми вважаємо, що підвищення рівня кортизолу на 4-му тижні фізичних тренувань у другій–п'ятій дослідних групах може бути результатом формування резерву глюкокортикоїдів та підвищення резистентності організму до тривалих фізичних навантажень. У свою чергу, підтримання сталого рівня кортизолу, або ж його зниження наприкінці дослідження (фаза відновлення), може бути підтвердженням активізації гормонального механізму регуляції м'язової діяльності. Відомо, що із збільшенням тренуваності підвищується резистентність організму до м'язового навантаження як до стресора. Згідно з літературними даними, в процесі адаптації організму до систематичної м'язової діяльності, можуть наставати перетворення, що супроводжуються зменшенням кількості глюкокортикоїдних рецепторів у цитоплазмі клітин скелетних м'язів, а також зміною чутливості тканин до гормонів [6, 20]. На 6-му тижні фізичних тренувань у нашому дослідженні відмічено зниження рівня кортизолу в другій та п'ятій дослідних групах та незначне підвищення у третій дослідній групі, що є позитивним показником адаптації до фізичних тренувань. У свою чергу, в першій та четвертій дослідних групах у цей період концентрація кортизолу значно підвищилась, що може свідчити про недосконалість проходження адаптаційних процесів у тварин цих груп.

ВИСНОВКИ

З'ясовано, що уведення рекомбінантного ІЛ-2 впливає на концентрацію кортизолу в сироватці крові лабораторних мишей, які знаходились в умовах фізичних навантажень. У тварин, яким вводили ІЛ-2 в середній концентрації, не було значного підвищення рівня кортизолу. При уведенні малих концентрацій ІЛ-2 рівень кортизолу підвищувався із значним спадом у фазі відновлення. В умовах дії високих концентрацій ІЛ-2 рівень кортизолу підвищувався протягом всіх тижнів, із значним стрибком на останньому тижні фізичних тренувань. Тож, середні концентрації ІЛ-2 мають стрес-протекторну дію в умовах фізичних навантажень.

На моделі фізичного стресу в білих мишей показано, що уведення рекомбінантного ІЛ-2 впливає на поведінку дослідних тварин. У середніх концен-

траціях ІЛ-2 призводить до зниження рівня тривожності, підвищення рухової активності тварин та активізації їх дослідної поведінки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшеникова. – М. : Медицина, 1988. – 256 с.

2. Козлов В. А. Иммуная система и физические нагрузки / В. А. Козлов, О. Т. Кудяева // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 427–438.

3. Gleeson M. Immune function in sport and exercise / M. Gleeson // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 103. – P. 693–699.

4. Nieman D. C. The compelling link between physical activity and the body's defense system / D. C. Nieman, L. M. Wentz // *J. Sport Health Sci.* – 2019. – Vol. 8 (3). – P. 201–217.

5. Wang J. Exercise regulates the immune system / J. Wang, Sh. Liu, G. Li, J. Xiao // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 1228. – P. 395–408.

6. Effect of acute and chronic aerobic exercise on immunological markers: a systematic review / C. A. M. Gonçalves, P. M. S. Dantas, I. K. D. Santos [et al.] // *Front Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1602.

7. Hackney A. C. Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress / A. C. Hackney // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 1 (6). – P. 783–792.

8. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон. – М. : Высшая школа, 1991. – 527 с.

9. Effect of interleukin-2 on the humoral link of immunity during physical activity / V. Shvets, A. Shkuropat, Y. Prosiannikova, I. Golovchenko // *Journal of Physical Education and Sport.* – 2020. – Vol. 20 (Supplement issue 6). – P. 3153–3159.

10. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol / R. A. Pinto, S. M. Arredondo, M. R. Bono [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 117 (5): e878–86.

11. Suzuki K. Effect of exercise intensity on cell-mediated immunity / K. Suzuki, H. Harumi // *Sports (Basel).* – 2021. – Vol. 9 (1). – P. 8.

12. Short- and long-term effects of interleukin-2 treatment on the sensitivity of periadolescent female mice to interleukin-2 and dopamine uptake inhibitor / J. S. Rankin,

S. S. Zalzman, Y. Zhu, A. Siegel // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8 (5). – P. e64473.

13. The effects of interleukin-2 on immune response regulation / R. S. Waters, J. S. A. Perry, S. P. Han [et al.] // *Math. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 35 (1) – P. 79–119.

14. Ross S. H. Signaling and function of interleukin-2 in T lymphocytes / S. H. Ross, D. A. Cantrell // *Annu. Rev. Immunol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 411–433.

15. Petitto J. M. Interleukin-2 and the brain: dissecting central versus peripheral contributions using unique mouse models / J. M. Petitto, D. Meola, Z. Huang // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 934. – P. 301–311.

16. Klatzmann D. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases / D. Klatzmann, A. K. Abbas // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – Vol. 15 (5). – P. 283–294.

17. Interleukin-2 improves amyloid pathology, synaptic failure and memory in Alzheimer's disease mice / S. Alves, G. Churlaud, M. Audrain [et al.] // *Brain.* – 2017. – Vol. 140 (3). – P. 826–842.

18. Effects of roncoleukin on immune parameters and mixed anxiety/depression state induced by chronic social defeat stress in male mice / A. V. Shurygina, A. G. Galiamina, E. V. Melnikova [et al.] // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova.* – 2014. – Vol. 100 (2). – P. 201–214.

19. Gong S. Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice / S. Gong, Y.-L. Miao, G.-Z. Jiao [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10 (2). – P. e0117503.

20. Суздальницький Р. С. Новые подходы к пониманию спортивных стрессорных иммунодефицитов / Р. С. Суздальницький, В. А. Леваңдо // *Теория и практика физ. культуры.* – 2003. – № 1. – С. 18–22.

21. Rutherford-Markwick K. Salivary diagnostic markers in males and females during rest and exercise / K. Rutherford-Markwick, C. Starck, D. K. Dulson, A. Ali // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* – 2017. – Vol. 14. – P. 27.

22. Interleukin-2 drives cortisol secretion in an age-, dose-, and body composition-dependent way / F. Roelfsema, Y. L. Peter, R. Yang [et al.] // *Endocr. Connect.* – 2020. – Vol. 9 (7). – P. 637–648.

REFERENCES

1. Meerson FZ, Pshennikova MG. Adaptation to stressful situations and physical loads. [Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам] Moscow: Meditsina, 1988. Russian.

2. Kozlov VA, Kudaeva OT. [Immune system and exercise]. *Meditsinskaya immunologiya.* 2002;4(3): 427–38. Russian.

3. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol.* 2007;103: 693–9.

4. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci.* 2019;8(3): 201–17. DOI: 10.1016/j.jshs.2018.09.009

5. Wang J, Liu Sh, Li G, Xiao J. Exercise regulates the immune system. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228: 395–408. DOI: 10.1007/978-981-15-1792-1_27

6. Gonçalves CAM, Dantas PMS, Santos IKD, Dantas M, da Silva DCP, Tinoco Cabral BrG, et al. Effect of acute and chronic aerobic exercise on immunological markers: a systematic review. *Front Physiol.* 2019;10: 1602. DOI: 10.3389/fphys.2019.01602

7. Hackney AC. Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2006;1(6): 783–92. DOI: 10.1586/17446651.1.6.783

8. 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.
9. Shvets V, Shkuropat A, Prosiannikova Y, Golovchenko I. Effect of interleukin-2 on the humoral link of immunity during physical activity. *Journal of Physical Education and Sport*. 2020;20(Suppl issue 6): 3153-9. DOI: 10.7752/jpes.2020.s6427
10. Pinto RA, Arredondo SM, Bono MR, Gaggero AA, Díaz PV. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol. *Pediatrics*. 2006;117(5): e878-86. DOI: 10.1542/peds.2005-2119
11. Suzuki K, Harumi H. Effect of exercise intensity on cell-mediated immunity. *Sports (Basel)*. 2021;9(1): 8. DOI: 10.3390/sports9010008
12. Rankin JS, Zalcman SS, Zhu Y, Siegel A. Short- and long-term effects of interleukin-2 treatment on the sensitivity of periadolescent female mice to interleukin-2 and dopamine uptake inhibitor. *PLoS ONE*. 2013;8(5): e64473. DOI: 10.1371/journal.pone.0064473
13. Waters RS, Perry JSA, Han SP, Bielekova B, Gedeon T. The effects of interleukin-2 on immune response regulation. *Math Med Biol*. 2018;35(1): 79-119. DOI: 10.1093/imammb/dqw021
14. Ross SH, Cantrell DA. Signaling and function of interleukin-2 in T lymphocytes. *Annu Rev Immunol*. 2018;36: 411-33. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053352
15. Petitto JM, Meola D, Huang Z. Interleukin-2 and the brain: dissecting central versus peripheral contributions using unique mouse models. *Methods Mol. Biol*. 2012;934: 301-11. DOI: 10.1007/978-1-62703-071-7_15
16. Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5): 283-94. DOI: 10.1038/nri3823
17. Alves S, Churlaud G, Audrain M, Michaelsen-Preusse K, Fol R, Souchet B, et al. Interleukin-2 improves amyloid pathology, synaptic failure and memory in Alzheimer's disease mice. *Brain*. 2017;140(3): 826-42. DOI: 10.1093/brain/aww330
18. Shurlygina AV, Galiamina AG, Melnikova EV, Panteleeva NG, Tenditnik MV, Trufakin VA, et al. Effects of roncoleukin on immune parameters and mixed anxiety/depression state induced by chronic social defeat stress in male mice. *Russ Fiziol Zh Im IM Sechenova*. 2014;100(2): 201-14.
19. Gong S., Miao Y-L, Jiao G-Zh, Sun M-J, Li H, Lin J, et al. Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice. *PLoS ONE*. 2015;10(2): e0117503. DOI: 10.1371/journal.pone.0117503
20. Rutherford-Markwick K, Starck C, Dulson DK, Ali A. Salivary diagnostic markers in males and females during rest and exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 2017;14: 27. DOI: 10.1186/s12970-017-0185-8
21. Suzdalnitskiy RS, Levando VA. [New approaches to understanding sports stress immunodeficiencies] *Teoriya i praktika fiz. kultury*. 2003;1: 18-22. Russian.
22. Roelfsema F, Peter YL, Yang R, Takahashi P, Veldhuis JD. Interleukin-2 drives cortisol secretion in an age-, dose-, and body composition-dependent way. *Endocr Connect*. 2020;9(7): 637-48. DOI: 10.1530/EC-20-0211

Отримано 04.04.21

УДК 617.741-004.1:615.015
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12343

F. Bakhritdinova, K. I. Narzikulova Kumri Islamovna, Sh. A. Yusupov, M. E. Egamberdieva

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

ESTIMATION OF TOLERANCE OF A DOMESTIC NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUG IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF EXTRACTION OF CATARACTS

Estimation of tolerance of a domestic non-steroid anti-inflammatory drug in the postoperative period of extraction of cataracts

F. Bakhritdinova, K. I. Narzikulova Kumri Islamovna, Sh. A. Yusupov, M. E. Egamberdieva

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

e-mail: shuchrat_66@mail.ru

Summary. The article discusses the efficacy and tolerability of a non-steroidal anti-inflammatory domestic drug after cataract extraction, the severity of side effects of a non-steroidal anti-inflammatory drug.

The aim of the study – optimization of methods of postoperative treatment of cataracts using the domestic non-steroidal anti-inflammatory Diclofenac drug, 0.1 % eye drops, produced by JV “Jurabek Laboratories” LLC.

Materials and Methods. The study included patients who were at inpatient treatment at the Clinic No. 2 of the Tashkent Medical Academy. The study group included 60 people: 21 men and 39 women, the age of patients was 18–73 years. In two groups, we compared the efficacy and tolerability of domestic and foreign NSAIDs after cataract extraction.

Results. The effectiveness of the complex treatment is confirmed by the reduction in the duration of relief of the main symptoms of inflammation in patients of both groups. Both drugs did not cause side effects and were well tolerated by patients. Tolerability of the treatment in the group receiving domestic NSAIDs was 93.4 %, in the group receiving foreign NSAIDs – 95.7 %.

Conclusions. According to the results of our studies, it was proved that therapy after cataract extraction with the use of a domestic-made NSAID is not inferior in efficiency and tolerability to a foreign-made drug and can be used in the postoperative period of cataract.

Key words: cataract; non-steroidal anti-inflammatory drug; tolerance of non-steroidal anti-inflammatory drug; side effects of non-steroidal anti-inflammatory drug.

Переносимості вітчизняного нестероїдного протизапального препарату в післяопераційному періоді екстракції катаракти

Ф. Бахрїтдінова, К. І. Нарзікулова Кумру Ісламовна, Ш. А. Юсупов, М. Е. Егамбердієва

Ташкентська медична академія, Узбекистан

Резюме. У статті розглянуто питання ефективності та переносимості вітчизняного нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) після екстракції катаракти, а також вираження його побічних ефектів.

Мета дослідження – оптимізувати методи післяопераційного лікування катаракти з використанням вітчизняного нестероїдного протизапального препарату «Диклофенак», 0,1% краплі очні виробництва СП ТОВ «Jurabek Laboratories».

Матеріали і методи. У дослідження були включені пацієнти, які перебували на стаціонарному лікуванні на базі 2 клініки Ташкентської медичної академії. До групи дослідження було включено 60 осіб: 21 чоловік і 39 жінок, вік хворих становив 18–73 роки. У двох групах ми порівнювали ефективність і переносимість вітчизняного і зарубіжного НПЗЗ після екстракції катаракти.

Результати. Ефективність комплексного лікування підтверджена скороченням термінів зникнення основних симптомів запалення у пацієнтів обох груп. Обидва препарати не викликали побічних дій і добре переносилися пацієнтами. Переносимість проведеного лікування у групі, яка отримувала вітчизняний НПЗЗ, склала 93,4 %, а у групі, що отримувала НПЗЗ зарубіжного виробництва, – 95,7 %.

Висновки. За результатами проведених досліджень доведено, що терапія після екстракції катаракти із застосуванням препарату НПЗЗ вітчизняного виробництва не поступається за ефективністю і переносимістю препарату зарубіжного виробництва й може застосовуватися в післяопераційному періоді лікування катаракти.

Ключові слова: катаракта; нестероїдний протизапальний препарат; переносимість нестероїдного протизапального препарату; побічні ефекти нестероїдного протизапального препарату.

INTRODUCTION

Cataracts, a clouding of the lens, is the leading cause of blindness in developing countries. Cataract surgery is recognized by the World Health Organization as the only fully rehabilitating operation among all surgical interventions.

The main goal of therapy after cataract extraction is to prevent complications, determine the cause of postoperative inflammation, maintain a normal level of patient activity and improve the quality of life [1, 2].

Cataract extraction is a surgical procedure to remove the lens of an eye that has become cloudy over time, impairing vision in that eye. This is part of a cataract surgery in which the removed lens is replaced with an artificial lens. The normal lens of the eye is clear and transparent, over time the lens becomes cloudy and vision becomes blurry as protein deposits accumulate on it, causing cataracts. Before cataract surgery, patients are usually given local anesthesia with eye drops or injection, and are often given additional medication to help the patient relax. An eye doctor (ophthalmologist) uses a special microscope to examine the eye. A shallow incision is made in the eye through which the lens is removed. Depending on the type of cataract, the surgeon may use sound waves to break the cataract into small pieces that will be sucked out of the eye through the incision; instrument for cataract removal in one piece with a large incision; or a laser to make incisions and soften the cataract before sucking it out. Using a laser instead of a scalpel can provide a more accurate cut and shorten recovery time. After removing the lens, the doctor replaces it with a clear lens called an intraocular lens and then closes the incision. The operation usually takes less than 30 minutes [3, 4, 9]. Using a laser instead of a scalpel can provide a more accurate cut and shorten recovery time. After removing the lens, the doctor replaces it with a clear lens called an intraocular lens and then closes the incision. The operation usually takes less than 30 minutes [3, 4, 9]. Using a laser instead of a scalpel can provide a more accurate cut and shorten recovery time. After removing the lens, the doctor replaces it with a clear lens called an intraocular lens and then closes the incision. The operation usually takes less than 30 minutes [3, 4, 9].

We evaluated the effectiveness of Diclofenac, 0.1 % 5ml eye drops, produced by JV LLC "Jurabek

Laboratories", after cataract extraction. Traditionally, drugs are selected based on controlled clinical trials.

Diclofenac is a proven, commonly prescribed non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that has analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties and has been shown to be effective in the treatment of a variety of acute and chronic pain and inflammatory conditions. Like all NSAIDs, diclofenac exerts its action through inhibition of prostaglandin synthesis by inhibiting cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) with relative equipotency. However, extensive research shows that the pharmacological activity of Diclofenac goes beyond COX inhibition and includes multimodal and, in some cases, novel mechanisms of action. Diclofenac reduces eye inflammation, pain and discomfort in the eye (photophobia, burning, tingling, etc.) that can result from infection,

The aim of the study – optimization of methods of postoperative treatment of cataracts using the domestic non-steroidal anti-inflammatory drug Diclofenac, 0.1 % eye drops, produced by JV "Jurabek Laboratories" LLC.

MATERIALS AND METHODS

The study included patients who were at inpatient treatment at the Clinic No. 2 of the Tashkent Medical Academy. The study group included 60 people: 21 men and 39 women, the age of the patients was 18–73 years.

Group 1 included 30 patients – 18 women and 12 men aged 19–57 (average age (34.6+0.1) years). Group 2 included 30 patients – 21 women and 9 men aged 19–43 (average age (32.5+0.1) years) (Table 1).

Depending on the therapy, the patients were divided into 2 homogeneous groups: 30 patients each. Patients of the control group in the postoperative period were prescribed NSAID of foreign production Diclofenac ophthalmic 0.1 % eye drops, 5 ml, manufactured by CJSC "Liquor", Armenia, 2 drops 4 times a day. In the main group of patients, NSAID of domestic production Diclofenac 0.1 % 5 ml was prescribed – eye drops, produced by JV "Jurabek Laboratories" LLC, Uzbekistan, 2 drops 4 times a day. All patients, in addition to the above drugs, were prescribed antibiotic therapy. The treatment was carried out for 10 days.

Table 1. Characteristics of research groups

Distribution of patients	Study drug	Comparison drug
By gender	Number of patients	Number of patients
Men	12	9
Women	18	21
Total:	30	30
By age	Average age	Average age
Men	37.0	30.6
Women	33.1	33.2

The severity of side effects is assessed on a 4-point scale:

- 0 points – no side effects (well tolerated);
- 1 point – light side effects (well tolerated);
- 2 points – moderate side effects (tolerated satisfactorily);
- 3 points – side effects are pronounced (poorly tolerated).
- 4 points – severe side effects (very poorly tolerated)

RESULTS AND DISCUSSION

In the postoperative period, the objective symptoms were: injection of the vessels of the conjunctiva and sclera, conjunctival edema and unexpressed lacrimation.

The tolerability of the drug was assessed according to the following subjective data: burning sensation and tingling sensation when instilled, short-term blurred vision. In the main group, in which the patients were instilled with Diclofenac, 0.1 % 5 ml eye drops, produced by JV LLC "Jurabek Laboratories", Uzbekistan, burning sensation during instillation was observed in varying degrees in all patients (100 %), short-term blurred vision in 20 % of patients. In the comparison group, in which the patients were instilled with Diclofenac Ophthalmic 0.1 % eye drops, 5 ml, produced by CJSC "Likvor", Armenia, a burning

sensation was also observed in varying degrees in all patients (100 %), short-term blurred vision was observed in 6 % of patients.

Tolerability of the ongoing treatment in the group receiving Diclofenac, 0.1 % 5 ml (eye drops, produced by JV LLC "Jurabek Laboratories", Uzbekistan) was assessed as high 93.4 % and 96.7 %, respectively (Table 2).

The effectiveness of the complex treatment is confirmed by the shortening of the time for relief of the main symptoms of inflammation in patients of both groups. Subjective improvement in the condition of the eyes in patients of the main and control groups was noted already on the next day from the start of treatment. On day 3 of treatment, there was a positive trend in all objective parameters: the cessation of lacrimation was noted, there was no edema, injection of the vessels of the conjunctiva and sclera: in 100 % in the control group and 96.7 % in the main group.

Both drugs did not cause side effects and were well tolerated by patients. Only 20 % of patients in the main group and 16 % of patients in the control group had a short-term burning sensation, which subsided within 1 minute. Tolerability of the treatment in the group receiving domestic NSAIDs was 93.4 %, in the group receiving foreign NSAIDs – 95.7 %.

Table 2. Evaluation of efficacy and tolerability in patients of both groups in % ratio (n-number of patients)

Estimated indicators	Main group					Comparison group				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Score	0	0	6.6	93.4	0	0	0	3.3	96.7	0
Portability in%	0	0	n = 2	n = 28	0	0	0	n = 1	n = 28	0

CONCLUSIONS

According to the results of our studies, it was proved that therapy after cataract extraction with the

use of a domestic-made NSAID is not inferior in efficiency and tolerability to a foreign-made drug and can be used in the postoperative period of cataract.

LITERATURE

1. Akhuja M. Penetration of diclofenac through the cornea from oil droplets in vitro / M. Akhuja, S. K. Sharma, D. K. Majumdar // *Yakugaku Zasshi*. – 2007. – Vol. 127. – P. 1739–1745.
2. Percutaneous penetration of diclofenac and topical piroxicam / P. Van der Beil, A. D. van Eyck, H. I. Seyfarth [et al.] // *J. Appl. Res.* – 2003. – Vol. 3. – P. 505–511.
3. Prevention of macular edema in cataract phacoemulsification / I. E. Ioshin, A. I. Tolchinskaya, Yu. Yu. Kalinnikov, A. A. Ozderbaeva // *Russian Ophthalmological Journal*. – 2014. – Vol. 2. – P. 21–26.
4. Koroleva I. A. Heading: Ophthalmology / I. A. Koroleva, E. A. Egorov // *RMJ "Clinical Ophthalmology"*. – 2018. – Vol. 4. – P. 194–198 DOI: 10.21689 / 2311-7729-2018-18-4-194-198.
5. Kim S. J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology / S. J. Kim, A. J. Flach, L. M. Jampol // *Surv. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 108–133.

6. Prevention of macular inflammation and edema after cataract with steroid and non-steroidal anti-inflammatory eye drops; systematic review / L. Kessel, B. Tendal, K. J. Jørgensen [et al.] // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121. – P. 1915–1924.
7. Mishima S. Pathophysiology and pharmacology of intraocular surgery / S. Mishima, T. Tanishima, K. Masuda // *Aust. NZJ Ophthalmol.* – 1985. – Vol. 13. – P. 147–158.
8. Flach A. J. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology / *Int. Ophthalmol. Clin.* – 2002. – Vol. 42. – P. 1–11.
9. Hashemi H. Small pupil and cataract surgery / H. Hashemi, M. A. Seidian, M. Mohammadpur // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 3–9.
10. Shalrus R. Actual non-steroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology / R. Shalrus // *Ophthalmologica*. – 2003. – Vol. 217. – P. 89–98.

REFERENCES

1. Akhuja M, Sharma SK, Majumdar DK. Penetration of diclofenac through the cornea from oil droplets in vitro. *Yakugaku Zasshi*. 2007;127: 1739-45.
2. Van der Beil P, van Eyck AD, Seyfarth HI, Viljoen I, Jooste M. Percutaneous penetration of diclofenac and topical piroxicam. *J Appl Res*. 2003;3: 505-11.
3. Ioshin IE, Tolchinskaya AI, Kalinnikov YuYu, Ozderbaeva AA. Prevention of macular edema in cataract phacoemulsification. *Russian Ophthalmological Journal*. 2014;2: 21-6.
4. Koroleva IA, Egorov EA. Heading: Ophthalmology. *RMJ "Clinical Ophthalmology"*. 2018;4: 194-8 DOI: 10.21689 / 2311-7729-2018-18-4-194-198.
5. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2010;55: 108-33.
6. Kessel L, Tendal B, Jørgensen KJ. Prevention of macular inflammation and edema after cataract with steroid and non-steroidal anti-inflammatory eye drops; systematic review. *Ophthalmology*. 2014;121: 1915-24.
7. Mishima S, Tanishima T, Masuda K. Pathophysiology and pharmacology of intraocular surgery. *Aust NZJ Ophthalmol*. 1985;13: 147-58.
8. Flach AJ. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin*. 2002;42: 1-11.
9. Hashemi H, Seidian MA, Mohammadpur M. Small pupil and cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26: 3-9.
10. Shalvus R. Actual non-steroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. *Ophthalmologica*. 2003;217: 89-98.

Received 05.03.21

ОГЛЯДИ REVIEWS

УДК 616-01/-099

DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.11694

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

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

РОЛЬ ВІТАМІНУ D ТА ЙОГО РОЛЬ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ СТАНОВЛЕННЯ ЖІНОЧОГО ОРГАНІЗМУ

Роль вітаміну D та його роль на різних етапах становлення жіночого організму

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

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

Резюме. Вітамін D відіграє важливу роль на усіх етапах формування жіночого організму, починаючи від ембріонального періоду і до глибокої старості. Нестача або дефіцит цього вітаміну проявляється розвитком дисметаболических розладів, збільшенням кардіо-васкулярного ризику, збільшує частоту новоутворень ендометрія, молочних залоз, яєчників, товстої кишки та супроводжує низку інших гіперпроліферативних захворювань. У деяких дослідженнях [1, 2] показано взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і функціонуванням головного мозку, а також зі старінням.

Мета дослідження – проаналізувати дослідження останнього десятиліття щодо впливу вітаміну D на жіночий організм, а також фактори ризику, патогенезу та причин виникнення захворювань, спричинених недостатнім вмістом вітаміну D.

Матеріали і методи. Здійснено аналіз доступних інформаційних ресурсів мережі «Internet», іноземних фахових видань, медичної бази даних MEDLINE/PubMed за останні десять років. Застосовано метод інформаційного пошуку та аналітико-порівняльний.

Результати. Експериментальні та клінічні роботи останнього десятиліття спрямовані на вирішення численних проблем, зокрема встановлення ролі вітаміну D у патогенезі низки захворювань, проведені численні дослідження щодо пояснення основних патогенетичних механізмів впливу на організм та навіть наведено доведення щодо позитивного впливу на сповільнення росту ракових пухлин. Цікаві дані були отримані авторами, які після опитування дівчат-підлітків за різними шкалами депресії відмітили достовірне зниження ступеня прояви депресивних симптомів після 9-ти тижневого курсу прийому вітаміну D [10].

Висновки. Протягом багатьох років вітамін D розглядали як харчовий компонент, який відіграє важливу роль у метаболізмі кісткової тканини. Сьогодні ж

©Л. В. Наумова та ін., 2021

The role of vitamin D and its role in different stages of formation of the female body

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

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: naumova@tdmu.edu.ua

Summary. Vitamin D plays an important role in all stages of the formation of the female body, from the embryonic period to old age. Deficiency or poverty of this vitamin is manifested by the development of dysmetabolic disorders, increased cardiovascular risk, increases the incidence of tumors of the endometrium, mammary glands, ovaries, colon and accompanies a number of other hyperproliferative diseases. Some studies have shown an association between vitamin D deficiency and brain function, as well as aging.

The aim of the study – to analyze the world experience of the last decade in the study of the role of Vitamin D in woman's body. To analyze the risk factors, pathogenesis and causes of diseases, that comes in result of deficit of Vitamin D.

Materials and Methods. Available resources in the Internet, foreign professional publications, MEDLINE/PubMed medical databases of the last ten years. The method of information search and analytical-comparative method were applied.

Results. Experimental and clinical works of the last decade were aimed at solving numerous problems such as the role of vitamin D in pathogenesis of variety of diseases, numerous studies in explanation basic pathogenesis mechanisms of influence were conducted and there are even evidence of positive impact of slowing the growth of cancerous tumors down. Interesting data was received by authors, who noted a significant decrease in the degree of manifestation of depressive symptoms after a 9-week course of vitamin D after interviewing adolescent girls on various scales of depression.

Conclusions. During many years vitamin D was considered as a food component, which plays an important role in bone metabolism. Today it is known as steroid hormone, which has important regulatory role in various physiological systems of the human body, including the

він відомий як стероїдний гормон, який має важливу регуляторну роль у різних фізіологічних системах людського організму, включаючи імунну. Переконливі дані ілюструють зв'язок між дефіцитом вітаміну D і різними інфекційними та неінфекційними захворюваннями.

Ключові слова: вітамін D; недостатність; репродуктивна функція.

immune system. Convincing data illustrates connection between deficit of vitamin D and various infectious and non-infectious diseases.

Key words: vitamin D; insufficiency; reproductive function.

ВСТУП

Вітамін D відіграє важливу роль на усіх етапах формування жіночого організму, починаючи від ембріонального періоду і до глибокої старості. Нестача або дефіцит цього вітаміну проявляється розвитком дисметаболических розладів, збільшенням кардіоваскулярного ризику, збільшує частоту новоутворень ендометрія, молочних залоз, яєчників, товстої кишки та супроводжує низку інших гіперпроліферативних захворювань. У деяких дослідженнях [1, 2] показано взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і функціонуванням головного мозку, а також зі старінням. До нестачі вітаміну D чутливі всі верстви населення, порте найбільш вразливими є:

– жінки, які годують груддю, жінки старшої вікової категорії (оскільки зріла шкіра нездатна синтезувати вітамін D у достатній кількості, а також тривалість перебування під прямим сонячним промінням і на свіжому повітрі з роками знижується);

– жінки зі смуглою та темною шкірою (оскільки, чим більше шкіра насичена мелатоніном, тим повільніше проходить у ній синтез вітаміну D);

– жінки, які проживають у північних широтах, а також ті, які мають захворювання, пов'язані з застосуванням ліпідів, жінки з ожирінням (оскільки в даному випадку вітамін D, який поступатиме з їжею, перш за все буде депонуватися в жировій тканині);

– надмірне використання сонцезахисних кремів, які більшість жінок використовує для продовження молодості шкіри (упродовж року, включаючи зимовий період) створює перешкоду для синтезу шкірою вітаміну D [3, 4].

Метою дослідження було проаналізувати дослідження останнього десятиліття щодо впливу вітаміну D на жіночий організм, а також фактори ризику, патогенезу та причин виникнення захворювань, спричинених недостатнім вмістом вітаміну D.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Здійснено аналіз доступних інформаційних ресурсів мережі «Internet», іноземних фахових видань, медичної бази даних MEDLINE/PubMed за останні десять років. Застосовано метод інформаційного пошуку та аналітико-порівняльний.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Період пубертату – це час, коли в організмі відбуваються шалені зміни до моменту настання статевого дозрівання. Крім генетичних чинників, відомо також про вплив зовнішнього середовища, кліматичних зон, економічних, соціальних факторів на становлення менархе. Зустрічаються поодинокі публікації про вплив вітаміну D на становлення менархе. На сьогодні доведено, що дефіцит вітаміну D може бути фактором ризику щодо виникнення ожиріння в ранньому пубертатному віці й слугувати пусковим моментом інсулінорезистентності [1, 5, 6]. Біомеханізм цієї взаємодії потенційно може включитися шляхом активації гормонів жирової тканини. Деякі дослідження свідчать про негативну асоціацію вітаміну D і рівнем концентрації гормону жирової тканини лептину, проте поки не відома можливість впливу лептину та адипонектину на застосування і ефекти вітаміну D [7]. З огляду на той факт, що дисбаланс продукції біологічно активних речовин жирової тканини потенційно пов'язаний із розвитком онкологічних захворювань, дослідження спрямовані на вивчення дефіциту вітаміну D, можуть стати відправною точкою у застосуванні вітаміну D як методу ранньої профілактики розвитку злоякісних пухлин.

Так як рецептори до вітаміну D були знайдені в різних частинах головного мозку, включаючи гіпоталамус, можна припустити, що вітамін D є нейроендокринним регулятором гонадотропної системи [8, 9]. Властива для підлітків лабільність нервової системи також може бути пов'язана з недостатністю вітаміну D.

Негативні наслідки дефіциту вітаміну D в дитинстві можуть супроводжувати жінку протягом усього подальшого життя, сприяти інсулінорезистентності, ожирінню, виникненню серцево-судинних і проліферативних захворювань.

Встановлено, що тільки 50 % дівчаток 9–13 років і 32 % дівчаток 14–18 років отримують достатню кількість вітаміну D (200 МО або 5 мг) щодня [1, 11]. Таким чином, для становлення репродуктивної функції дівчинки необхідно звертати увагу на концентрацію вітаміну D в сироватці крові.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – найбільш поширена ендокринна патологія серед жінок репродуктивного віку (частота в популяції – 514 %), яка суттєво впливає на фертильність,

розвиток інсулінорезистентності, підвищує кардіо-метаболічні ризики і ризик розвитку раку ендометрія. Крім цього, жінок із фенотипом СПКЯ через алопецію, гірсутизм, акне й ожиріння дуже хвилюють проблеми зі сприйняттям свого тіла, що може призводити до депресивних розладів [1, 12]. Опитування показало, що молоді жінки часто нехтують прийомом препаратів, що містять вітамін D та кальцій. Саме тому так важливо пояснити пацієнткам небезпеку, яка ховається за недостатнім надходженням в організм вітаміну D, а це і різноманітні кардіоваскулярні ризики і метаболічні розлади, і склерополікістоз яєчників [13]. Доведено також, що нестача вітаміну D є фактором розвитку бактеріального вагінозу, зокрема у вагітних жінок. Вагітні жінки з порушеним балансом мікрофлори піхви з підвищеною кількістю анаеробних бактерій мають знижений вміст 25(OH) D3 у сироватці крові, що сприяє підвищенню продукції протизапальних цитокінів, простагландинів, фосфоліпази може стати фактором розвитку хоріоамніоніту, невиношування вагітності й передчасному відходженню вод [14].

Багатовимірний регресивний логістичний аналіз, проведений в США у 2010 р., доводить, що ризик розвитку бактерійного вагініту (БВ) залежить від акушерського статусу. Недостатність вітаміну D, пов'язана з БВ серед вагітних жінок, проте серед невагітних ця залежність спостерігається в разі тютюнокуріння. Виходячи з цього, препарати холекальциферолу можуть відіграти роль у профілактиці й терапевтичному лікуванні БВ, а оптимізація прекоцепційної підготовки – попередити ризик розвитку захворювань серед вагітних, також пов'язаних з ними ускладнень вагітності та пологів, а саме: передчасне відходження навколоплідних вод і травматизм тканин родових шляхів [15]. Свій позитивний ефект на мікрофлору піхви вітамін D надає, впливаючи на індукцію кателіцидину і дефенсину. Вагітні можуть приймати до 6400 МО/день [16].

Останнім часом проблема післяпологової депресії набула широкого розголосу. Навіть бажана вагітність може стати для жінки випробуванням, так як в суспільстві досить поширена думка про те, що молода мама не може відчувати втоми, тривоги. В результаті досліджень було виявлено зв'язок між недостатністю вітаміну D в першому триместрі й розвитком депресивних симптомів. Більш високі концентрації вітаміну D під час першого триместру вагітності асоційовані зі зниженням на 2 % депресії [17]. Вагітні з низьким рівнем вітаміну D і ожирінням складають групу ризику з гестаційного діабету і кардіометаболічного ризику під час вагітності та в післяпологовому періоді. Результати низки досліджень показують, що цей зв'язок зумовлений високомолекулярними адипонектином та інтерлейкіном жирової тканини [18].

Загальновідомий факт, що ожиріння є фактором ризику розвитку гіперестрогенії, гіперпластичних процесів ендометрія як простих, так і атипичних. Надмірна маса є не тільки фактором ризику багатьох захворювань, а також є естетичною проблемою, на яку пацієнтки звертають увагу раніше, ніж на стан здоров'я.

Є ряд досліджень, що описує взаємодію між вітаміном D і жировою тканиною, припущено, що ожиріння є фактором ризику недостатності вітаміну D і навпаки, дефіцит вітаміну D є кофактором патогенезу ожиріння [1, 6, 9, 21]. Препарати холекальциферолу в поєднанні з програмою втрати маси значно покращують чутливість тканини до інсуліну в здорових людей з ожирінням. Ця комбінація є зразком персоналізованого підходу в супроводі пацієнток з ожирінням.

Вітамін D виявляє множинні ефекти, які проявляються позитивним впливом на стан серцево-судинної системи, регулюють роботи ренінангіотензинової системи, секрецію інсуліну, мають антиангіогенний ефект, беруть участь у модуляції запальних процесів. При зниженні рівня вітаміну D від 60 до 20 нмоль/л відбувається підвищення кардіоваскулярного ризику [22].

Недостатність вітаміну D є фактором ризику виникнення міоми матки [4, 23]. Можна зробити висновок, що вітамін D – ефективний, безпечний і доступний метод профілактики формування розвитку міоми матки. Ендометріоз виявляється у жінок репродуктивного віку незалежно від етнічної та соціальної приналежності. Це захворювання є не тільки грізною причиною безпліддя, а й завдяки своїм симптомам погіршує фізичний, психологічний і соціальний комфорт жінки.

Клімактеричний період – закономірне явище, що характеризується початком нового етапу в житті жінки. Багато жінок елегантного віку вважає перехід у менопаузу шансом переглянути свої відносини з партнером через відсутність ризику небажаної вагітності, присвятити свій час вихованню онуків або собі, насолоджуватися життям і власними досягненнями. На жаль, багато жінок у цьому періоді страждає від менопаузальних розладів, які перш за все клінічно проявляються приливами, лабільністю артеріального тиску, підвищеною емоційною лабільністю, плаксивістю, тривожністю, пітливістю, порушенням сну й іншими нейровегетативними і психоемоційними симптомами, які об'єднуються загальною назвою «клімактеричний синдром», частота якого 26–48 % в популяції [5, 25]. Порушення настрою – перше, що помічають оточуючі при переході жінки в менопаузу. Вітамін D вважається нейроактивним прогормоном, який не тільки реалізує свої ефекти в тканини головного мозку, а накопичується в ній. Старіння жінки перш за все проявляється не змі-

ною зовнішності, а зменшення активності, швидкості розумових процесів, зниженням пам'яті й розумових здібностей. Дефіцит вітаміну D пов'язаний із ризиком розвитку деменції і розладом когнітивних та виконавчих функцій. Виявлено взаємозв'язок між недостатністю вітаміну D (менше 30 нмоль/л) і втратою візуальної пам'яті, меншою швидкістю обробки інформації, що відбивається на повсякденному житті [4, 23].

Граничний рівень вітаміну D в сироватці крові для підтримки ментального здоров'я, згідно з даними даних досліджень, становить 60 нмоль/л [26]. Щоденний прийом вітаміну D забезпечує стабільну роботу найважливішої частини нашого організму – головного мозку. Контроль і корекція вітаміну D в сироватці крові необхідні для збереження якості життя в зрілому віці й попередження ментальних розладів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Роль вітаміна D в репродуктивному здоров'ї жінки / Д. Н. Гаврюшов, А. Я. Сенчук, В. Н. Калюжная, В. Н. Бойко // The material of 10th International scientific and practical conference «Modern science: problems and innovations». – Stockholm, Sweden (December 13-15). – 2020. – P. 82–98.
2. Коровина Н. А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 124–130.
3. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С. Г. Семин, Л. В. Волкова, А. Б. Моисеев, Н. В. Никитина // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 122–131.
4. Поворознюк В. В. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. - № 5(13). – С. 7–13.
5. Weight status in young girls the onset of puberty / J. M. Lee, D. Appugliese, N. Kaciroti [et al.] // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119, No. 3. – P. e624–e630.
6. Accelerated puberty and lateonset hypothalamic hypohonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin / S. Yura, Y. Ogawa, N. Sagawa [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 2000. – Vol. 105, No. 6. – P. 749–755.
7. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain / D. W. Eyles, S. Smith, R. Kinobe [et al.] // Journal of Chemical Neuroanatomy. – 2005. – Vol. 29, No. 1. – P. 21–30.
8. Vitamin D deficiency and age at menarche: a prospective study / E. Villamor, C. Marin, M. Mora-Plazas, A. Baylin // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2011. – Vol. 94, No. 4. – P. 1020–1025.
9. High dose vitamin D supplementation is associated with a reduction in depression score among adolescent girls: A nine-week follow-up study / Afsane Bahrami, Seyed Reza Mazloum, Shahrokh Maghsoudi [et al.] // Journal of Dietary Supplements. – 2017. – Vol. 15, No. 2. – P. 173–182.
10. Vitamin D intake in the United States / C. Moore, M. M. Murphy, D. R. Keast, M. F. Holick // Journal of the American Dietetic Association. – 2004. – Vol. 104, No. 6. – P. 980–983.
11. Kalugina L. V. Experience of treatment of polycystic ovary syndrome / L. V. Kalugina, O. A. Yefimenko // Reproductive Endocrinology. – 2012. – Vol. 4, No. 12. – P. 74–78.
12. Kumar A. Correlation of vitamin D with metabolic parameters in polycystic ovarian syndrome / A. Kumar // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2017. – Vol. 6, No. 1. – P. 115–119.
13. Danlop A. L. Maternal vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy / A. L. Danlop, R. N. Taylor // Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. – 2011. Article ID 216217.
14. Hensel K. J. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis / K. J. Hensel // American Journal of Obstetrics Gynecology. 2011. – Vol. 204, No. 1. P. 41.e1. 97.
15. Grant W. B. Adequate Vitamin D during pregnancy reduces the risk of premature birth by reducing placental colonization by bacterial vaginosis species / W. B. Grant // mBio. – 2011. – Vol. 2, No. 2.
16. Cunha Figueiredo. Association between plasma concentrations of vitamin D metabolites and depressive symptoms throughout pregnancy in a prospective cohort of Brazilian women / Cunha Figueiredo, C. Amanda // Journal of Psychiatric Research. – 2017. – Vol. 95. – P. 1–8.
17. Mousa A. Relationship between vitamin D and gestational diabetes in overweight or obese pregnant women may be mediated by adiponectin / A. Mousa // Molecular Nutrition. – 2017. – Vol. 61, No. 11. – P. 1700488.
18. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization / S. Ozkan, S. Jindal, K. Greenheid [et al.] // Fertil Steril. – 2009. – Vol. 94, No. 4. – P. 1314–1319.
19. Vitamin D for cancer prevention: global perspective / C. F. Garland, E. D. Gorham, S. B. Mohr, F. C. Garland //

ВИСНОВКИ

Завдяки безперервному науковому і творчому пошуку дослідників протягом останніх ста років препарати вітаміну D знаходять все більше застосування – починаючи від класичної профілактики рахіту й остеомалаяції до запобігання злоякісних новоутворень і психічних захворювань. Регулярний прийом препаратів вітаміну D, щорічне тестування для виявлення D-статусу стане сучасним методом профілактики міоми матки, раку ендометрія, молочних залоз, ожиріння і СПКЯ.

Харчові добавки та медикаменти, які містять холекальциферол, при регулярному застосуванні зменшують ризик прогресування метаболічних порушень при СПКЯ, сприяють правильному формуванню кісток таза у дівчаток, попереджують розвиток післяродової депресії та уповільнюють процеси старіння і зниження когнітивної функції з віком. Покращує якість життя.

Annals of Epidemiology. – 2009. – Vol. 19, No. 7. – P. 468–483.

20. Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D – deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial / A. Mousa, N. Naderpoor, M. P. de Courten [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 105, No. 6. – P. 1372–1381.

21. Wang L. Circulating levels of 25 hydroxy-Vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies / L. Wang // *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2012. – Vol. 5, No. 6. – P. 819–829.

22. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study / M. Sabry, S. Halder, A. Ait Allah [et al.] // *International Journal of Women's Health.* – 2013. – Vol. 5. – P. 93–100.

23. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations > 40ng/ml are associated with >65 % lower 98 cancer risk: Pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study / S. L. McDonnell, C. Baggerly, C. B. French [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11, No. 4. – P. 4–12.

24. Miodownik C. Association between Vitamin D serum level and depression / C. Miodownik, S. Robinzon, V. Lerner // *Current Psychopharmacology.* – 2016. – Vol. 1. – P. 759–768.

25. Vitamin D and memory decline: Two population-based prospective studies / E. Kuma, M. Soni, T. J. Littejohns [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease.* – 2016. – Vol. 50, No. 4. – P. 1099–1108.

26. Cross-sectional and longitudinal associations between serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive functioning / N. Van Schoor, H. Comijs, D. Liewellyn, P. Lips // *International Psychogeriatrics.* 2016. – Vol. 28, No. 5. – P. 759–768.

REFERENCES

1. Havrushov DM, SenchukAYa, Kaliyznaya VN, Boiko VN. The role of vitamin D in a woman's reproductive health. The material of 10th International scientific and practical conference "Modern science: problems and innovations". Stockholm, Sweden (December 13-15) .-2020.-P.82-98. Russian.

2. Korovina NA, Zakharova IN, Dmitrieva YA. [Current ideas about the physiological role of vitamin D in healthy and sick children]. *Pediatrics.* 2008;87(4): 124-30. Russian.

3. Semin SG, Volkova LV, Moiseev AB, Nikitina NV. [Prospects for studying the biological role of vitamin D]. *Pediatrics.* 2012;91(2): 122-31. Russian.

4. Povorozniuk VV, Balatska NI. [Vitamin D deficiency in Ukrainian population and risk factors for its development]. *Reprod endokrynol.* 2013;(5): 7-13. Ukrainian.

5. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N. Weight status in young girls the onset of puberty. *Pediatrics.* 2007;119(3): e624-e30.

6. Yura S, Ogawa Y, Sagawa N. Accelerated puberty and lateonset hypothalamic hypohonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. *The Journal of Clinical Investigation* 105,6(2000): 749-55.

7. Eyles DW, Smith S, Kinobe R. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 2005;29(1) :21-30.

8. Villamor E, Marin C, Mora-Plazas M, Baylin A. Vitamin D deficiency and age at menarche: a prospective study. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2011;94(4): 1020-5.

9. Afsane Bahrami, Seyed Reza Mazloum, Shahrokh Maghsoudi. High dose vitamin D supplementation is associated with a reduction in depression score among adolescent girls: A nine-week follow-up study. *Journal of Dietary Supplements.* 2017;15(2): 173-82.

10. Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick MF. Vitamin D intake in the United States. *Journal of the American Dietetic Association.* 2004;104(6): 980-3.

11. Kalugina LV, Yefimenko OA. Experience of treatment of polycystic ovary syndrome. *Reproductive Endocrinology.* 2012;4(12): 74-8.

12. Kumar A. Correlation of Vitamin D with metabolic parameters in polycystic ovarian syndrome. *Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2017;6(1): 115-9.

13. Danlop AL, Taylor RN. Maternal Vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2011. Article ID 216217.

14. Hensel KJ. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics Gynecology.* 2011;204(1): 41.e1. 97

15. Grant WB. Adequate Vitamin D during pregnancy reduces the risk of premature birth by reducing placental colonization by bacterial vaginosis species. *MBio.* 2011;2(2).

16. Cunha Figueiredo, Amanda C. Association between plasma concentrations of vitamin D metabolites and depressive symptoms throughout pregnancy in a prospective cohort of Brazilian women. *Journal of Psychiatric Research.* 2017;95 :1-8.

17. Mousa A. Relationship between vitamin D and gestational diabetes in overweight or obese pregnant women may be mediated by adiponectin. *Molecular Nutrition.* 2017;61(11): 1700488.

18. Ozkan S, Jindal S, Greenseed K. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2009;94(4): 1314-9.

19. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Annals of Epidemiology.* 2009;19(7): 468-83.

20. Mousa A, Naderpoor N, de Courten MP Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D – deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial". *Am J Clin Nutr.* 2017;105(6):1372-81.

21. Wang L. Circulating levels of 25 hydroxy-Vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes.* 2012;5(6): 819-29.

22. Sabry M, Halder S, Ait Allah A. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *International Journal of Women's Health.* 2013;5: 93-100.

23. McDonnell SL, Baggerly C, French CB. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations > 40ng/ml are associated with >65 % lower 98 cancer risk: Pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study. *PLoS ONE.* 2016;11(4) :4-12.

24. Miodownik C, Robinzon S, Lerner V. Association between Vitamin D serum level and depression. *Current Psychopharmacology*. 2016;S.1: 759-68.

25. Kuma E, Soni M, Littejohns TJ. Vitamin D and memory decline: Two population-based prospective studies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;50(4): 1099-108.

26. Van Schoor N, Comijs H, Liewellyn D, Lips P. Cross-sectional and longitudinal associations between serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive functioning. *International Psychogeriatrics*. 2016;28(5) :759-68.

Отримано 04.04.21

УДК 637.523
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12344

О. М. Копаниця¹, А. А. Гудима², О. П. Мялюк¹, Н. В. Ліснянська³, І. М. Кліщ²

КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради¹
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²
Буковинський державний медичний університет МОЗ України³

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КАРАГІНАНІВ ЯК ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

Особливості використання карагінанів як харчових добавок

О. М. Копаниця¹, А. А. Гудима², О. П. Мялюк¹,
Н. В. Ліснянська³, І. М. Кліщ²

КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської
обласної ради¹
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²
Буковинський державний медичний університет
МОЗ України³

Резюме. Серед харчових добавок полісахариди добре відомі як функціональні добавки, які мають високу молекулярну масу, добре розчиняються у воді й використовують їх для поліпшення текстури кінцевої продукції. В останні десятиріччя карагінани стали одними з найпопулярніших гідроколоїдів у харчовій промисловості.

Мета дослідження – проаналізувати літературні джерела щодо особливостей використання карагінанів як харчових добавок.

Матеріали і методи. У дослідженні опрацьовано наукові публікації за останнє десятиліття, які доступні у мережі «Internet», ключовими словами були «карагінан», «харчові добавки», «E407».

Результати. Широке використання каппа-карагінану пов'язане з його здатністю до підвищення в'язкості водних розчинів та гелеутворення, застосовують у харчовій, легкій та аграрній промисловостях. А також при виробництві консерв, м'ясних і молочних продуктів. Карагінанам притаманні властивості імуноад'ювантів: вони здатні надавати як імуностимулювальний, так і імуносупресорний ефекти. Їх вплив на імунну систему носить дозозалежний характер. У високих концентраціях ці полісахариди не мають імуносупресорної дії, імовірно, унаслідок цитотоксичності відносно супресорних клітин. Водночас карагінан при низьких дозах стимулює активацію супресорних макрофагів і пришвидшує їх дозрівання. Деяка суперечливість даних про фармакологічну дію цих полісахаридів може бути зумовлена некоректним порівнянням результатів, отриманих у різних експериментальних умовах, на різних структурних типах карагінанів. При цьому дуже важливим є спосіб введення полісахариду і його доза.

Висновки. Широке використання карагінанів як природного, так і синтетичного походжень надихає науковців глибше досліджувати механізм їх дії на рівні цілого організму.

©О. М. Копаниця та ін., 2021

Features of the use of carrageenans as nutritional supplements

O. M. Kopanytsia¹, A. A. Gudyma², O. P. Mialiuk¹,
N. V. Lisnianska³, I. M. Klishch²

¹Rivne Medical Academy
²I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
³Bukovinian State Medical University

e-mail: kopanytsya651@ukr.net

Summary. Among the nutritional supplements, polysaccharides are well known as functional additives that have a high molecular weight, are well soluble in water and used to improve the texture of the final product. In recent decades, carrageenan became one of the most popular hydrocolloids in the food industry.

The aim of the study – to analyze literary sources about the peculiarities of the use of carrageenans as nutritional supplements.

Materials and Methods. Scientific publications for the last decade that are available in the Internet network were studied; keywords were "carrageenan", "food additives", "E407".

Results. The widespread use of kappa-carrageenan is associated with its ability to increase the viscosity of aqueous solutions and gel formation, so it is widely used in food, light and agricultural industries. Carrageenan is widely used in the production of cans, meat and dairy products. Carrageenan is inherent in the properties of immunoadjuvants: they are capable of granting both immunostimulating and immunosuppressive effects. The influence of carrageenans on the immune system have dose-dependent character. In high concentrations, these polysaccharides have no immunosuppressive action, probably due to cytotoxicity in relation to suppressor cells. At the same time, carrageenan at low doses stimulates the activation of suppressor macrophages and accelerates their maturation. Some contradictory data on the pharmacological effect of these polysaccharides may be due to incorrect comparison of the results obtained in various experimental conditions, on various structural types of carrageenans. In this case, it is very important to introduce polysaccharide and its dose.

Conclusions. The widespread use of carrageenans as natural and synthetic origin causes scientists to a deeper study of the mechanism of their action at the level of a whole organism.

Ключові слова: карагінан; властивості; дія; застосування.

Key words: carrageenans; properties; action; usage.

ВСТУП

Розвиток харчової індустрії, сучасний рівень наукових досліджень у галузях теоретичної та прикладної хімії, біохімії, біотехнології, фізіології, гігієни харчування та нутриціології; динамічне зростання обсягів виробництва та асортименту продуктів харчування, а також інтенсивна інтеграція України в світову спільноту зумовлюють широке використання харчових добавок у технології харчових продуктів [1, 2]. Серед них добре відомі як функціональні добавки полісахариди, що мають високу молекулярну масу, добре розчиняються у воді й використовуються для поліпшення текстури кінцевої продукції [3–5]. В останні десятиріччя карагінани стали одними з найпопулярніших гідроколоїдів у харчовій промисловості [6].

Метою дослідження було проаналізувати літературні джерела щодо особливостей використання карагінанів як харчових добавок.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні опрацьовано наукові публікації за останнє десятиліття, які доступні у мережі «Internet», ключовими словами були «карагінан», «харчові добавки», «E407».

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Широке використання каппа-карагінану пов'язане з його здатністю до підвищення в'язкості водних розчинів та гелеутворення, застосовують у харчовій, легкій та аграрній промисловостях. А також при виробництві консерв, м'ясних і молочних продуктів. Експертний комітет з харчових добавок ФАО/ВООЗ встановив допустиму добову дозу карагінану – до 75 мг на 1 кг маси тіла. Дослідники вказали, що для солодких страв забезпечення необхідної міцності структури гелів можливе за умови використання каппа-карагінану при концентрації 0,6 %, а для гелів для солоних страв – каппа-карагінану при концентрації 0,8 % [7].

Ця харчова добавка (E407) об'єднує сімейство полісахаридів (відоме також під назвою ірландський мох), що містяться в червоних морських водоростях *Chondrus Crispis*, *Eucheuma Species*, *Gigartina Species* тощо. За хімічною природою карагінан близький до агароїдів і являє собою нерозгалужені сульфатовані гетероглікани, молекули яких побудовані із залишків похідних D-галактопіранози зі строгим чергуванням α -(1,3)- і β -(1,4)-зв'язків між ними, тобто з повторюваних дисахаридних ланок, що включають залишки β -D-галактопіранози і 3,6-ангідро- α -D-галактопіранози. Залежно від особливостей будови дисахаридних повторюваних

ланок розрізняють три основних типи карагінанів, для позначення яких використовують літери грецького алфавіту [8, 9].

У природі полісахариди можна знайти майже в усіх живих організмах, у тому числі в тканинах насіння, стебел і листя лікарських рослин, рідинах організму тварин, клітинних стінках і позаклітинній рідині бактерій, дріжджів і грибів [10]. Із розвитком молекулярної біології наукове співтовариство дійшло висновку, що полісахариди на рівні з білками і полінуклеотидами є надзвичайно важливими біомакромолекулами, які відіграють незамінну роль у зростанні й розвитку живих організмів [11]. Природні полісахариди рідко мають регулярну структуру. Найчастіше це суміш різних типів карагінанів, які утворюють полімерний ланцюг складної гібридної структури. В процесі багатоступінчастого біосинтезу полісахаридів у клітинній стінці водорості може утворюватися комбінація різних ідеальних карабіозних ланок, розподілених уздовж полімерного ланцюга, що і призводить до утворення гібридних структур. У так званих каппа- і йота-карагінанах можуть міститися не тільки каппа- і йота-карабіозні ланки, але і їх біосинтетичні попередники мю- (μ , D6SG4S) або ню- (ν , D2S6S-G4S) відповідно [12, 13]. Регулярні полісахариди, полімерний ланцюг яких побудований з повторюваних дисахаридних ланок одного типу, отримали власні назви, і, згідно з номенклатурою, умовно діляться на гелюючі й негелюючі типи. Біосинтез карагінану залежить як від екзогенних, що визначаються умовами існування водоростей, так і ендогенних факторів, пов'язаних із їх фізіологією, зокрема зі стадією розвитку макрофітів [14, 15]. Останній фактор особливо важливий, так як червоні водорості мають складний життєвий цикл, що включає чергування вегетативного, статевого і безстатевого розмноження. Перші роботи із встановлення структури карагінану проводилися в основному на зразках полісахаридів, виділених із суміші різних форм водорості, що значно ускладнювало інтерпретацію отриманих результатів і призводило до отримання неоднозначних даних. Спостереження за фазою життєвого циклу водорості дозволили виявити нові структури карагінанів і оцінити вплив їх на біосинтез полісахариду. Так, ретельний аналіз виділених полісахаридів показав, що карпоспорофіти *Gigartina skottsbergii* й *Gymnogongrus torulosus* продукують гелеутворювальні k/l-карагінани, цистокарпи *Iridaea undulosa* -k/l- і частково μ/ν -карагінани водночас як в тетраспорифітах останньої водорості синтезуються λ -карагінани, гелеутворювальні при високій концентрації KCl [16, 17]. Разом з тим, у тетраспорифітах *Gigartina atropurpurea* продукується комплекс по-

лісахаридів, полімерний ланцюг яких містить суміш не тільки негелеутворювальних λ -, θ - і ρ -карагінанів, але також несультатованих 3,6-ангідрогалактозних ланок [18]. Гелеутворювальні полісахариди, представлені α -карагінанами, утворюються цистокарпами водорості *Stenogramme interrupta*, тоді як тетраспорифіт цього макрофіту містить негелеутворювальні θ - і λ -карагінани [19, 20]. Однак представники сімейств *Soleriaceae*, *Hydrocoleaceae* і *Furcellariaceae* синтезують тільки κ - і θ -карагінани, незалежно від фази розвитку водорості [21].

Карагінани, зазвичай, утворюють дуже в'язкі водні розчини, що пов'язано зі структурою їх лінійних макромолекул і поліелектролітною природою. Взаємне відштовхування негативно заряджених сульфатних груп уздовж полімерного ланцюга є причиною того, що молекула стає сильно протяжною, водночас як її гідрофільна частина знаходиться в гідратній оболонці. Обидва ці фактори призводять до підвищення в'язкості розчину. Як і для більшості природних полісахаридів, для карагінанів характерна полідисперсність з молекулярної маси (ММ). Більшість карагінанів має ММ від 100 до 500 кДа. Зазвичай вони формують розчини з в'язкістю від 25 до 500 мПа, за винятком λ -карагінану, який може утворювати високов'язкі розчини до 20 000 мПа [22]. Карагінани, розчини яких мають в'язкість менше 100 мПа, мають властивості, близькі до ньютонівських рідин. Ступінь відхилення від ньютонівської поведінки збільшується з концентрацією і ММ полісахариду [23]. В'язкість водних розчинів карагінанів залежить від типу і ММ полісахариду, присутності певних іонів і температури [24]. Солі знижують в'язкість розчинів карагінанів, зменшуючи електростатичне відштовхування сульфатних груп. В'язкість розчинів карагінанів залежить від концентрації полімеру, конформації його макромолекули в розчині й ММ.

Технологічний процес отримання карагінанів оснований на їх екстракції гарячою водою з подальшим виділенням із розчину. В промисловості використовують два способи виділення: через гелеутворення в середовищі з хлоридом калію – для виділення гелеутворювальних карагінанів; осадженням із спирту – при виділенні суміші всіх типів [25, 26]. У ряді речовин, здатних відновлювати функціональну активність імунотропних клітин, особливе місце відводиться природним полісахаридам, які можуть не тільки модулювати різні властивості імунної системи, але і володіють здатністю до абсорбції радіонуклідів, важких металів і бактерій, нормалізації ліпідного обміну, активації секретуючої і моторної функцій кишечника [27]. Характерною особливістю карагінанів є їх здатність утворювати комплекси з іонами деяких металів, при цьому катіони металів взаємодіють із сульфатними групами сусідніх ділянок молекул карагінану з утворенням

міжмолекулярних «мостиків», за рахунок яких відбувається формування і стабілізація структури карагінанового гелю [28]. Здатність карагінанів до утворення комплексів із металами залежить перш за все від індивідуальних особливостей їх структури. Реакція імунної системи на пероральне введення полісахаридів не носить загального характеру. Імунотропну дію деяких рослинних полісахаридів можна віднести до феномену харчової толерантності, а ряду інших – до явища посилення імунної відповіді [29, 30]. Серед різнобічності біологічної активності карагінанів на сьогодні найбільший інтерес привертають противиражкова, антикоагуляційна, протипухлинна і противірусна [31, 32]. Біологічні властивості карагінанів знаходяться в тісному зв'язку з їх фізико-хімічними властивостями і структурою, яка відрізняється великою різноманітністю (на сьогодні описано близько 20 типів різних видів) і блоковою будовою полімерного ланцюга, що визначається родовою приналежністю водорості й умовами її зростання [33]. Найяскравішими представниками є три типи карагінанів: каппа, йота та лямбда.

Такі полісахариди поліїонної природи як карагінани здатні до багатоточкової взаємодії із поверхнею імунотропних клітин, що може забезпечувати модуляцію різних ланок імунної системи. В експериментах *in vivo* показано, що карагінан впливає на синтез імунотропними прозапальних цитокінів, таких, як інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 та фактора некрозу пухлин і є індукторами інтерферону – важливого неспецифічного фактора захисту організму від інфекції [34]. Здатність полісахаридів пригнічувати ріст вірусу простого герпесу і багатьох інших вірусів відома вже близько 40 років, але довгий час не викликала особливого інтересу дослідників, оскільки вважалася неспецифічною, і механізм її залишався нез'ясованим. Однак після того як було встановлено інгібуючу дію гепарину та інших сульфатованих полісахаридів на реплікацію ВІЛ, ці полімери привернули увагу як потенційні агенти для лікування і профілактики захворювань, викликаних даним вірусом. На сьогодні відомо, що сульфатовані полісахариди мають широкий спектр антивірусної активності щодо великого числа вірусів з оболонкою, включаючи так звані умовно патогенні, такі, як вірус простого герпесу, цитомегаловірус та інші, що виникають в організмі при ослабленні функції імунної системи [35, 36]. Вчені, досліджуючи взаємозв'язок структурних особливостей карагінанів і їх антивірусної дії, вважають, що в проявленні інгібуючої дії щодо багатьох вірусів, визначальну роль відіграє присутність α -зв'язаної D-галактози і сульфатних груп у 2 і 6 положеннях залишку галактози в полісахариді, при цьому часткова циклізація, в результаті якої утворюється 3,6-ангідр-D-галактоза, призводить до суттєвого зниження

активності [37]. В основі механізму дії карагінанів на віруси лежить здатність сульфатованих полісахаридів блокувати шляхи проникнення віріона в клітину-господаря, можливо, завдяки антиадгезивним властивостям або за рахунок структурної спорідненості з деякими компонентами вірусної частинки [38, 39], саме наявність негативно заряджених груп у молекулах полісахаридів, яка зумовлює схожість з будовою вірусних глікопротеїнів, сприяє блокуванню специфічної взаємодії вірусів із клітинними рецепторами CD4 і лежить в основі їх інгібуючої дії щодо багатьох ретровірусів [40, 41].

Карагінанам притаманні також властивості імуноад'ювантів: вони здатні надавати як імуностимулювальний, так і імуносупресорний ефекти [42]. Вплив карагінанів на імунну систему носить дозозалежний характер. У високих концентраціях ці полісахариди не мають імуносупресорної дії, імовірно, унаслідок цитотоксичності щодо супресорних клітин. Водночас карагінан при низьких дозах стимулює активацію супресорних макрофагів і пришвидшує їх дозрівання [43]. Деяка суперечливість даних про фармакологічну дію цих полісахаридів може бути зумовлена некоректним порівнянням результатів, отриманих у різних експериментальних умовах, на різних структурних типах карагінанів. При цьому дуже важливим є спосіб введення полісахариду і його доза.

Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям карагінан має досить широке застосування. Близько 70 % виробленого в світі карагінану використовується в харчовій промисловості: при виробництві молочних (шоколадне молоко, щербети, домашній сир, сирні пасти, дитяче харчування), м'ясних і рибних продуктів (консерви, оболонки ковбас, желейні покриття), приправ, безалкогольних напоїв, хлібобулочних (хлібне тісто, фруктові кекси, цукрові глазури) й кондитерських виробів [44]. Їх застосовують як гелеутворювачі й стабілізатори емульсій у системах, заснованих на молоці й воді, а також для поліпшення властивостей інших гелів. Це можливо завдяки

здатності карагінанів утворювати комплекси з іншими гідроколідами [45, 46]. Карагінани мають порівняно високу температуру розрідження, тому їх використовують при приготуванні фруктових кондитерських виробів. Модифіковані карагінани перешкоджають окисненню жирів і є хорошими антиокиснювачами. У вигляді коагулянту їх використовують у м'ясних консервах, фруктових гелях і желе. Відомо їх використання в їстівній глазури для зберігання продуктів [47]. Друге місце за споживанням добавок після харчової індустрії займає косметична промисловість. Їх застосовують при виготовленні лосьйонів, кремів, шампунів не так через хороші реологічні властивості, скільки через так званий залишковий ефект: карагінан пом'якшує шкіру. Сприятливо впливає на кератин волосся, доданий в шампунь або фіксатор, робить волосся більш слухняним, імовірно, за рахунок зв'язування вологи і зняття статичного електричного заряду [48]. Відомо застосування карагінану в текстильній промисловості. В біотехнологічному виробництві його використовують для іммобілізації клітин і як заміник бактеріологічного агару [49]. Він відносяться до розчинних харчових волокон. Доведено, що харчові волокна відіграють значну роль у регулюванні гомеостазу та дозволяють досить ефективно регулювати метаболічні й функціональні порушення. Карагінан здатний викликати регенерацію шкіри, стимулювати зростання сполучної тканини і застосовують його для створення гелевої і плівкової основи для різних ранозагоювальних пов'язок [45, 46, 48]. Однак наявні літературні дані про фізіологічну активність карагінанів наведені в основному для комерційних зразків та в більшості своїй не враховують структурні особливості цих сульфатованих полісахаридів.

ВИСНОВКИ

Широке використання карагінанів як природного, так і синтетичного походжень надихає науковців глибше досліджувати механізми їх дії на рівні цілого організму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Stryamets N. From economic survival to recreation: contemporary uses of wild food and medicine in rural Sweden, Ukraine and NW Russia / N. Stryamets // *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. – 2015. – Vol. 11. URL : <https://ethnobiomed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13002-015-0036-0>.
2. Kopanytsia O. M. Carrageenan induces cell death in rats blood / O. M. Kopanytsia, M. I. Marushchak, I. Y. Krynytska // *International Journal of Medicine and Medical Research*. – 2018. – Vol. 4, Iss. 1. – P. 67–70.
3. Costa M. Use of edible films and coatings in cheese preservation: Opportunities and challenges / M. Costa // *Food Research International*. – 2018. – Vol. 107. – P. 84–92.
4. The influence of carrageenan on markers of endogenous intoxication in rats / M. Marushchak, I. Krynytska, O. Kopanytsia [et al.] // *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. – 2018. – Vol. 8 (3). – P. 412–419.
5. Копаниця О. М. Метаболічні процеси у стінці тонкої кишки, серці й печінці при експериментальному застосуванні карагінану / О. М. Копаниця, М. І. Марущак, А. А. Щербатий // *Медична та клінічна хімія*. – 2017. – Т. 19, № 3 (72). – С. 108–113.
6. Mahmood W. A. K. Effects of reaction temperature on the synthesis and thermal properties of carrageenan ester / W. A. K. Mahmood, M. M. R. Khan, T. C. Yee // *Journal of Physical Science*. – 2014. – Vol. 25, No. 1. – P. 123–138.
7. Мартинов С. В. Застосування каппа-карагінану у

- складі харчових продуктів. / С. В. Мартинов, Т. І. Маренкова // *Матеріали наук. конф. студентів Сумського НАУ. – Суми, 2015. – Т. III. – С. 182.*
8. Булдаков А. С. *Пищевые добавки. Справочник* / А. С. Булдаков. – М. : ДеЛиПринт, 2001. – 435 с.
9. *Пищевая химия. – изд. 2-е, перераб. и испр.* / А. П. Нечаев и др. ; под ред. А. П. Нечаева. – Спб. : ГИОРД, 2003. – 640 с.
10. Singh V. Use of microwave irradiation in the grafting modification of the polysaccharides – A review / V. Singh, P. Kumar, R. Sanghi // *Progress in Polymer Science.* – 2012. – Vol. 37. – P. 340–364.
11. Cosgrove D. J. Growth of the plant cell wall / D. J. Cosgrove // *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* – 2005. – Vol. 6. – No. 11. – P. 850–861.
12. D'Ayala G. G. Marine derived polysaccharides for biomedical applications: Chemical modification approaches / G. G. D'Ayala, M. Malinconico, P. Laurienzo // *Molecules.* – 2008. – Vol. 13. – P. 2069–2106.
13. Laurienzo P. Marine polysaccharides in pharmaceutical applications: An overview. / P. Laurienzo // *Marine Drugs.* – 2010. – Vol. 8. – P. 2435–2465.
14. Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis / V. L. Campo, D. F. Kawano, D. B. da Silva, I. Carvalho // *Carbohydrate Polymers.* – 2009. – Vol. 77. – P. 167–180.
15. Carrageenan: A natural seaweed polysaccharide and its applications / V. D. Prajapati, P. M. Maheriya, G. K. Jani, H. K. Solanki // *Carbohydr. Polym.* 2014. – Vol. 105. – P. 97–112.
16. Estevez J. M. Carrageenans biosynthesized by carposporophytes of red seaweeds *Gigartina skottsbergii* (Gigartinales) and *Gymnogongrus torulosus* (Phyllophoraceae) / J. M. Estevez, M. Ciancia, A. S. Cerezo // *J. Phycol.* – 2002. – Vol. 38. – P. 344–358.
17. Nayouf M. Étude rhéologique et structurale de la qualité texturante du système amidon/kappa-carraghénane en relation avec le traitement thermomécanique (Thèse de Doctorat) / M. Nayouf Nantes. – France: École Nationale des Ingénieurs des Techniques des Industries Agricoles et Alimentaires. 2003. – 198 p.
18. Falshaw R. Structure and performance of commercial kappa-2 carrageenan extracts. Pt III. Structure analysis and performance in two dairy applications of extracts from the New Zealand red seaweed / R. Falshaw, H. J. Bixler, K. Johndro // *Food Hydrocolloids.* – 2003. – Vol. 17. – P. 129–139.
19. Cáceres P. J. Carrageenans from Chilean samples of *Stenogramme interrupta* (Phyllophoraceae): structural analysis and biological activity / P. J. Cáceres // *Phytochemistry.* – 2000. – Vol. 53. – P. 81–86.
20. Leibbrandt A. Iota-carrageenan is a potent inhibitor of influenza A virus infection / A. Leibbrandt // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5. – P. 1–12.
21. De SF-Tischer P. C. Chemical structure and antiviral activity of carrageenans from *Meristiella gelidium* against herpes simplex and dengue virus / P. C. De SF-Tischer // *Carbohydrate Polymers.* – 2006. – Vol. 63, No. 4. – P. 459–465.
22. Wijesekara I. Biological activities and potential health benefits of sulfated polysaccharides derived from marine algae / I. Wijesekara, R. Pangestuti, S. K. Kim // *Carbohydrate Polymers.* – 2011. – Vol. 84, No. 1. – P. 14–21.
23. Yang L. Q. Chemical structural and chain conformational characterization of some bioactive polysaccharides isolated from natural sources / L. Q. Yang, L. M. Zhang // *Carbohydrate Polymers.* – 2009. – Vol. 76, No. 3. – P. 349–361.
24. Yuguchi Y. Structural characteristics of carrageenan gels: Various types of counter ions. / Y. Yuguchi, H. Urakawa, K. Kajiwara // *Food Hydrocolloids.* – 2003. – Vol. 17. – P. 481–485.
25. Патюков С. Д. Вплив харчових волокон різних типів на якісні показники м'ясних консервів / С. Д. Патюков, І. А. Окуньова, М. І. Златова // *Наукові праці Одеської національної академії харчових технологій.* – 2009. – Вип. 36 (2). – С. 94–97.
26. Stoma M. Food allergies in rural areas / M. Stoma // *Adv. Dermatol. Allergol.* – 2016. – Vol. XXXIII, No. 4. – P. 281–285.
27. Webber V. Optimization of extraction of carrageenan / V. Webber // *Ciênc Tecnol. Aliment.* – 2012. – Vol. 32, No. 4. – P. 812–818.
28. Dilute iota- and kappa-Carrageenan solutions with high viscosities in high salinity brines. / S. Iglauer, Y. Wu, P. Shuler [et al.] // *Journal of Petroleum Science and Engineering.* – 2011. – Vol. 75. – P. 304–311.
29. Naude P. J. Potassium humate inhibits carrageenan-induced paw oedema and a graft-versus-host reaction in rats / P. J. Naude, A. D. Cromarty, C. E. Van Rensburg // *Inflammopharmacology.* – 2010. – Vol. 18. – P. 33–39.
30. Anti-inflammatory activity of ethanolic extract of *Physalis alkekengi* / J. Estakhr, N. Sanchooli, S. H. Najafi, N. Javdan // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* – 2011. – Vol. 2. – P. 421–425.
31. Benard C. Degraded carrageenan causing colitis in rats induces TNF secretion and ICAM-1 upregulation in monocytes through NF-kappaB activation. / C. Benard // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5, No. 1. – P. e8666.
32. Carlucci M. J. Protective effect of a natural carrageenan on genital herpes simplex virus infection in mice / M. J. Carlucci // *Antiviral Research.* – 2004. – Vol. 64. – P. 137–141.
33. Falshaw R. Structural analysis of carrageenans from the red alga, *Callophyllis hombroniana* Mont. K (Kallymeniaceae, Rhodophyta) / R. Falshaw, R. H. Furneaux, D. E. Stevenson // *Carbohydr. Research.* – 2005. – Vol. 340, No. 6. – P. 1149–1158.
34. De Jesus R. M. F. Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications / R. M. F. De Jesus, A. M. de Morais, R. M. de Morais // *Marine Drugs.* – 2015. – Vol. 13, No. 5. – P. 2967–3028.
35. Haijin M. A kappa-carrageenan derived oligosaccharide prepared by enzymatic degradation containing anti-tumor activity / M. Haijin, J. Xiadu, G. J. Huashi // *Appl. Phicol.* 2003. – Vol. 15, No. 4. – P. 297–303.
36. Cunha L. Sulfated seaweed polysaccharides as multifunctional materials in drug delivery applications / L. Cunha, A. Grenha // *Marine Drugs.* – 2016. – Vol. 14, No. 3. – P. 42.
37. Chattopadhyay K. Galactan sulfate of *Grateloupia indica*: Isolation, structural features and antiviral activity / K. Chattopadhyay // *Phytochem.* – 2007. – Vol. 68, No. 10. – P. 1428–1435.
38. Necas J. Carrageenan: A review / J. Necas, L. Bartosikova // *Vet. Med.* – 2013. – Vol. 58, No. 4. – P. 187–205.
39. Carlucci M. J. Antiherpetic activity and mode of action of natural carrageenans of diverse structural types / M. J. Carlucci // *Antiviral Res.* – 1999. – Vol. 43, No. 2. – P. 93–102.

40. Schaeffer D. J. Anti-HIV activity of extracts and compounds from algae and cyanobacteria / D. J. Schaeffer, V. S. Krylov // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. – 2000. – Vol. 45, No. 3. – P. 208–227.
41. Ghosh T. Focus on antivirally active sulfated polysaccharides: From structure-activity analysis to clinical evaluation / T. Ghosh // *Glycobiology*. – 2009. – Vol. 19, No. 1. – P. 2–15.
42. Kara S. Monovalent and divalent cation effects on phase transitions of κ -carrageenan / S. Kara, E. Arda, O. Pekcan // *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 2007. – Vol. 22, No. 1. – P. 42–61.
43. Bondu S. Carrageenan from *Solieria chordalis* (Gigartinales): Structural analysis and immunological activities of the low molecular weight fractions / S. Bondu // *Carbohydr. Polym.* – 2010. – Vol. 81, No. 2. – P. 448–450.
44. Османьян Р. Г. Перспективы использования каррагинанов в кондитерском производстве (для производства желейных конфет с функциональными свойствами) / Р. Г. Османьян // *Пищевая и перерабатывающая промышленность. Реферативный журнал*. 2008. – № 2. – С. 432.
45. Michon C. Structure evolution of carrageenan/milk gels: effect of shearing, carrageenan concentration and nu fraction on rheological behavior / C. Michon // *Food Hydrocolloids*. – 2005. – Vol. 19, No. 3. – P. 541–547.
46. Thaiudom S. Effect of κ -carrageenan on milk protein polysaccharide mixtures / S. Thaiudom, H. D. Goff // *Int. Dairy J.* – 2003. – Vol. 13, No. 9. – P. 763–771.
47. Carrageenan as an alternative coating for papaya (*Carica papaya* L. cv. Ekstotika) / H. M. Hamzah, A. Osman, C. P. Tan, F. Mohamad Ghazali // *Postharvest Biology and Technology*. – 2013. – Vol. 75. – P. 142–146.
48. Yermak I. M. Carrageenans-sulfated polysaccharides from red seaweeds as matrices for the inclusion of echinochrome / I. M. Yermak // *Mar. Drugs*. – 2017. – Vol. 15 (337). URL : pdfs.semanticscholar.org/a362/ea5f488b1351b7073ace53d9327a34916d33.pdf
49. Structural characteristics of carrageenan gels: Temperature and concentrations dependence. / Y. Yuguchi, T. T. Thu Thuy, H. Urakawa, K. Kajiwara // *Food Hydrocolloids*. – 2002. – Vol. 16, No. 6. – P. 515–522.

REFERENCES

1. Stryamets N. From economic survival to recreation: contemporary uses of wild food and medicine in rural Sweden, Ukraine and NW Russia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 2015;11. Available from: <https://ethnobiomed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13002-015-0036-0>.
2. Kopanytsia OM, Marushchak MI, Krynytska IY. Carrageenan induces cell death in rats blood. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2018;4;1: 67-70.
3. Costa M. Use of edible films and coatings in cheese preservation: Opportunities and challenges. *Food Research International*. 2018;107: 84-92.
4. Marushchak M, Krynytska I, Kopanytsia O, Tupol L, Savchenko I, Mazur L. The influence of carrageenan on markers of endogenous intoxication in rats. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2018;8(3): 412-9.
5. Kopanytsia OM, Marushchak MI, Shcherbatyi A.A. [Metabolic processes in the small intestine, heart disease in the experimental stagnation of Karaginan]. *Med ta klin khim*. 2017;72;19: 108-13. Ukrainian.
6. Mahmood WAK., Khan MMR., Yee TC. Effects of reaction temperature on the synthesis and thermal properties of carrageenan ester. *Journal of Physical Science*. 2014;25: 123-38.
7. Martynov SV, Marenkova TI. [Storing kappa-carrageenan at the warehouses of food products]. *Materials of Sciences. conf. students of Sumy NAU*. 2015; 182. Ukrainian.
8. Buldakov AS. Food additives. Directory. [Пищевые добавки. Справочник] Moscow: DeLiPrint; 2001. Russian.
9. Nechaev A P. Food chemistry. [Пищевая химия. – изд. 2-е, перераб. и испр.] St.-Petersburg: GIORD; 2003. Russian.
10. Singh V, Kumar P, Sanghi R. Use of microwave irradiation in the grafting modification of the polysaccharides – A review. *Progress in Polymer Science*. 2012;37: 340-64.
11. Cosgrove DJ. Growth of the plant cell wall. *Nature reviews molecular cell biology*. 2005;6;11: 850-61.
12. D'Ayala G G., Malinconico M, Laurienzo P. Marine derived polysaccharides for biomedical applications: Chemical modification approaches. *Molecules*. 2008;13: 2069-2106.
13. Laurienzo P. Marine polysaccharides in pharmaceutical applications: An overview. *Marine Drugs*. 2010;8: 2435-65.
14. Campo VL, Kawano DF, Silva DB, Carvalho I. Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis. *Carbohydrate Polymers*. 2009;77: 167-80.
15. Prajapati VD, Maheriya PM, Jani GK, Solanki HK. Carrageenan: A natural seaweed polysaccharide and its applications. *Carbohydr Polym*. 2014;105: 97-112.
16. Estevez JM, Ciancia M, Cerezo AS. Carrageenans biosynthesized by carposporophytes of red seaweeds *Gigartina skottsbergii* (Gigartinales) and *Gymnogongrus torulosus* (Phylloporaceae). *J Phycol*. 2002;38: 344-58.
17. Nayouf M. Étude rhéologique et structurale de la qualité texturante du système amidon/kappa-carraghénane en relation avec le traitement thermomécanique (Thèse de Doctorat). Nantes, France: École Nationale des Ingénieurs des Techniques des Industries Agricoles et Alimentaires. 2003;198.
18. Falshaw R, Bixler HJ, Johndro K. Structure and performance of commercial kappa-2 carrageenan extracts. Pt III. Structure analysis and performance in two dairy applications of extracts from the New Zealand red seaweed. *Food Hydrocolloids*. 2003;17: 129-39.
19. Cáceres PJ. Carrageenans from Chilean samples of *Stenogramme interrupta* (Phylloporaceae): structural analysis and biological activity. *Phytochemistry*. 2000;53: 81-6.
20. Leibbrandt A. Iota-carrageenan is a potent inhibitor of influenza avirus infection. *PLoS ONE*. 2010;5: 1-12.

21. De SF-Tischer PC. Chemical structure and antiviral activity of carrageenans from *Meristiella gelidium* against herpes simplex and dengue virus. *Carbohydrate Polymers*. 2006;63: 4: 459-65.
22. Wijesekara I, Pangestuti R, Kim SK. Biological activities and potential health benefits of sulfated polysaccharides derived from marine algae. *Carbohydrate Polymers*. 2011;84(1): 14-21.
23. Yang LQ., Zhang LM. Chemical structural and chain conformational characterization of some bioactive polysaccharides isolated from natural sources. *Carbohydrate Polymers*. 2009;76(3): 349-61.
24. Yuguchi Y, Urakawa H, & Kajiwara K. Structural characteristics of carrageenan gels: Various types of counter ions. *Food Hydrocolloids*. 2003;17: 481-5.
25. Patyukov SD, Okunyeva IA, Zlatova MI. [Influence of different types of dietary fiber on the quality of canned meat.] *Scientific works. Odesa National Academy of Food Technologies*. 2009;36(2): 94-7. Ukrainian.
26. Stoma M. Food allergies in rural areas *Adv. Dermatol. Allergol*. 2016;XXXIII(4): 281-5.
27. Webber V. Optimization of extraction of carrageenan *Ciênc Tecnol Aliment*. 2012;32(4): 812-8.
28. Iglauer S, Wu Y, Shuler P, Tang Y, Goddard WA. Dilute iota- and kappa-Carrageenan solutions with high viscosities in high salinity brines. *Journal of Petroleum Science and Engineering*. 2011;75: 30411.
29. Naude PJ, Cromarty AD, Van Rensburg CE. Potassium humate inhibits carrageenan-induced paw oedema and a graft-versus-host reaction in rats. *Inflammopharmacology*. 2010;18: 33-9.
30. Estakhr J, Sanchooli N, Najafi SH., Javdan N. Anti-inflammatory activity of ethanolic extract of *Physalis alkekengi* *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2011;2: 421-5.
31. Benard C. Degraded carrageenan causing colitis in rats induces TNF secretion and ICAM-1 upregulation in monocytes through NF-kappaB activation. *PLoS ONE*. 2010;5(1); e8666.
32. Carlucci MJ. Protective effect of a natural carrageenan on genital herpes simplex virus infection in mice. *Antiviral Research*. 2004;64: 137-41.
33. Falshaw R, Furneaux RH, Stevenson DE. Structural analysis of carrageenans from the red alga, *Callophyllis hombroniana* Mont. K (Kallymeniaceae, Rhodophyta). *Carbohydr Res*. 2005;340(6): 1149-58.
34. De Jesus RMF, de Morais AM, de Morais RM. Marine Polysaccharides from Algae with Potential Biomedical Applications. *Marine Drugs*. 2015;13(5): 2967-3028.
35. Haijin M, Xiadu J, Huashi G. A kappa-carrageenan derived oligosaccharide prepared by enzymatic degradation containing anti-tumor activity. *Appl Phicol*. 2003;15(4): 297-303.
36. Cunha L, Grenha A. Sulfated seaweed polysaccharides as multifunctional materials in drug delivery applications. *Marine Drugs*. 2016;14(3): 42.
37. Chattopadhyay K. Galactan sulfate of *Grateloupia indica*: Isolation, structural features and antiviral activity. *Phytochem*. 2007;68(10): 1428-35.
38. Necas J, Bartosikova L. Carrageenan: A review. *Vet Med*. 2013;58(4): 187-205.
39. Carlucci MJ. Antiherpetic activity and mode of action of natural carrageenans of diverse structural types. *Antiviral Res*. 1999;43(2): 93-102.
40. Schaeffer DJ., Krylov VS. Anti-HIV activity of extracts and compounds from algae and cyanobacteria. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2000;45(3): 208-227.
41. Ghosh T. Focus on antivirally active sulfated polysaccharides: From structure-activity analysis to clinical evaluation *Glycobiology*. 2009;19(1): 2-15.
42. Kara S, Arda E, Pekcan O. Monovalent and divalent cation effects on phase transitions of kappa-carrageenan. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 2007;22: 42-61.
43. Bondu S. Carrageenan from *Solieria chordalis* (Gigartinales): Structural analysis and immunological activities of the low molecular weight fractions. *Carbohydr Polym*. 2010;81: 2: 448-50.
44. Osmanyang RG. [Prospects for the use of carrageenans in confectionery production (for the production of jelly candies with functional properties)]. *Pishchev i pererab promysh. Referat zhurn*. 2008;2: 432. Russian.
45. Michon C. Structure evolution of carrageenan/milk gels: effect of shearing, carrageenan concentration and nu fraction on rheological behavior. *Food Hydrocolloids*. 2005;19(3): 541-7.
46. Thaiudom S, Goff HD. Effect of kappa-carrageenan on milk protein polysaccharide mixtures. *Int Dairy J*. 2003;13(9): 763-71.
47. Hamzah HM, Osman A, Tan CP, Mohamad Ghazali F. Carrageenan as an alternative coating for papaya (*Carica papaya* L. cv. Eksotika). *Postharvest Biology and Technology*. 2013;75: 142-6.
48. Yermak IM. Carrageenans-sulfated polysaccharides from red seaweeds as matrices for the inclusion of echinochrome. *Mar Drugs*. 2017;15(337). Available from: pdfs.semanticscholar.org/a362/ea5f488b1351b7073ace53d9327a34916d33.pdf
49. Yuguchi Y, Thu Thuy TT, Urakawa H, Kajiwara K. Structural characteristics of carrageenan gels: Temperature and concentrations dependence. *Food Hydrocolloids*. 2002;16(6): 515-22.

Отримано 10.03.21

COVID-19 AND NUTRITION

COVID-19 and nutrition

O. Krekhovska-Lepiavko, B. Lokay, S. Yastremaska,
N. Reha, O. Bushtynska, S. Danchak

I. Horbachevsky Tenopil National Medical University

e-mail: lepyavkoom@tdmu.edu.ua

Summary. Currently Covid-19 pandemic is a leading challenge across the globe. It is mandatory to attain and maintain good nutritional status to fight against virus. Nutritional status of individual is affected by several factors such as age, sex, health status, life style and medications. Nutritional status of individuals has been used as resilience towards destabilization during this COVID-19 pandemic. Optimal nutrition and dietary nutrient intake impact the immune system, therefore the only sustainable way to survive in current context is to strengthen the immune system. There is no evidence found that supplement can cure the immune system except Vit C, which is one of the best way to improve immune system. A proper diet can ensure that the body is in proper state to defeat the virus. However along with the dietary management guidelines the food safety management and good food practices is compulsory. This article explores the importance of nutrition to boost immunity and gives some professional and authentic dietary guidelines about nutrition and food safety to withstand COVID-19.

The aim of the study – to analyze and systematize the literature data about the influence of nutrition on the manifestation of COVID-19 infection.

Materials and Methods. The study uses publications of the world scientific literature on COVID-19 infection, in particular the causes and mechanisms of its development, treatment, complications and its consequences as well as the influence of different nutrients and nutraceuticals on the course of COVID-19. This review highlights the nutritional interventions to increase the immune response in the body during viral infections, especially considering the novel coronavirus pandemic. Due to their beneficial effects on general healthcare and disease prophylaxis, nutraceuticals have been gaining more and more importance lately.

Results. During the COVID-19 pandemic, the nutritional status of individuals has been used as a measure of resilience toward destabilization. Optimal nutrition and dietary nutrient intake impact the immune system through gene expression, cell activation, and signaling molecules modification. In addition, various dietary ingredients are determinants of gut microbial composition and subsequently shape the immune responses in the body. Therefore the existing evidence suggests that the only sustainable way to survive in the current situation is to strengthen the immune system. An adequate intake of zinc, iron, and vitamins A, B₁₂, B₆, C, and E is essential for the maintenance of immune

©O. Krekhovska-Lepiavko et al., 2021

Вплив харчування на перебіг COVID-19

O. Креховська-Лепявко, Б. Локай, С. Ястремська,
Н. Рега, О. Буштинська, С. ДаньчакТенопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. На сьогодні пандемія COVID-19 являє собою виклик для усього світу. Для боротьби з вірусом обов'язковим є досягнення та підтримка належного харчового статусу. Загальновідомо, що на харчовий статус людини впливає цілий ряд факторів, таких, як вік, стать, стан здоров'я, спосіб життя та приймання лікарських засобів. Належний харчовий статус сприяє підвищенню стійкості та опірності організму людини до вірусного навантаження під час пандемії COVID-19. Оптимальне харчування та споживання поживних речовин позитивно впливають на імунну систему, тому одним із дієвих методів запобігання інфікуванню COVID-19 в сучасних умовах є зміцнення імунної системи. На сьогодні не знайдено жодних доказів того, що харчування може являти собою один із методів лікування уражень імунної системи (окрім даних про позитивний вплив вітаміну С, який вважається одним з найкращих засобів, які підвищують специфічну і неспецифічну резистентність організму). Правильна дієта може забезпечити підтримання належного стану організму людини для боротьби з вірусними ураженнями. В даній статті проаналізовано важливість харчування для підвищення імунітету та наведено деякі рекомендації щодо оптимального харчування для протистояння COVID-19.

Мета дослідження – проаналізувати та систематизувати літературні дані про вплив харчування на прояви інфекції COVID-19.

Матеріали і методи. У дослідженні використані публікації світової наукової літератури про інфекцію COVID-19, зокрема про причини та механізми її розвитку, лікування, ускладнення та її наслідки, а також вплив харчування на перебіг COVID-19. Даний огляд розкриває роль харчування у підсиленні імунної відповіді організму під час вірусних інфекцій, особливо враховуючи наявність нової пандемії коронавірусу.

Результати. Під час пандемії COVID-19 харчовий статус людей має особливо важливе значення. Оптимальне харчування та дієтичне споживання поживних речовин впливають на імунну систему завдяки експресії генів, активації клітин та модифікації сигнальних молекул. Крім того, різні дієтичні інгредієнти є детермінантами мікробного складу кишечника і згодом формують імунні реакції в організмі. Адекватне споживання цинку, заліза та вітамінів А, В₁₂, В₆, С та Е має

function. In the current scenario, COVID-19 has imposed a new set of challenges for the individual to maintain a healthy diet. The state of self-isolation, lockdown, and social distancing are important measures to flattening the curve of the disease, although these measures have severe repercussions on an individual's life. The act of confining to one's home has significant impacts on one's health, including changes in eating patterns, sleeping habits, and physical activity. It would promote sedentary behaviors that affect mental and physical health and lead to an increased risk of obesity. Fear and anxiety may also cause changes in dietary habits leading to unhealthy dietary patterns and less desire to eat or with lessened enjoyment during eating. Micronutrients are dietary components that may contribute substantially to a robust immune system. Essential micronutrients like vitamins A, D, E, C, B₆, B₁₂, and folate and trace elements such as iron, zinc, and selenium, available in a variety of fresh animal- and plant-based foods, aid the body's ability to fight infections.

Conclusions. COVID-19 became the most challenging pandemic influencing all countries worldwide. A proper and healthy diet can ensure a robust immune system that can resist any onslaught by the virus. A certain amount of particular nutrient saturates into cells and prevents any kind of nutritional deficiency. Individuals consuming well-balanced diets appear to be safer with better immune systems and lower incidence of chronic diseases and infections.

Key words: COVID-19; viral infection; nutrition; chronic disorders.

INTRODUCTION

COVID-19 pandemic is posing severe threats to international health and the economy.

- At the moment there is still no cure for the disease
- Alternative methods need to be found to control the spread of the virus [1].

COVID-19 is caused by specific Coronavirus (SARS-CoV 2). Coronaviruses primarily cause enzootic infections in animals but is capable of transferring to humans and causing infections eg.:

- Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in 2002
- Middle East Respiratory Syndrome (MERS) in 2012.
- Both Zoonotic Diseases

The outbreaks of SARS, MERS and COVID-19 demonstrate how lethal Coronaviruses can be when they cross the species barrier and infect humans [2]. Interestingly, the genome structure of COVID-19 is 82 % identical to that of the SARS- CoV genome [3]. Lessons learned from the SARS (2002) outbreak could be applied or tried to apply to COVID-19.

Symptoms of COVID-19 include:

- Fever, cough, respiratory symptoms, shortness of breath, breathing difficulties, fatigue and a sore throat.
- A minority group of people will present with more severe symptoms and will need to be hospitalised,

важливе значення для підтримки належного функціонування імунної системи. Необхідність у самоізоляції та дотримання соціальної дистанції є невід'ємними заходами в рамках пандемії COVID-19, проте вони мають серйозні наслідки для життя людини і приводять до зміни режиму харчування, сну та фізичної активності. Це сприяє розвитку малорухомої поведінки людей, яка впливає на психічне та фізичне здоров'я та веде до підвищення ризику ожиріння. Страх і занепокоєння можуть також спричинити зміни в харчових звичках, що веде до нездорового режиму харчування та зниження апетиту або зменшення задоволення від їжі. Мікроелементи – це дієтичні компоненти, які можуть суттєво сприяти зміцненню імунної системи. Такі важливі мікроелементи, як вітаміни A, D, E, C, B₆, B₁₂, а також фолати та мікроелементи, такі, як залізо, цинк та селен доступні у різноманітних свіжих продуктах тваринного та рослинного походження, допомагають організму в боротьбі з інфекційними захворюваннями.

Висновки. COVID-19 став найскладнішою пандемією, яка на сьогоднішні має виражений вплив на усі країни світу. Правильне та здорове харчування може забезпечити надійне та стійке функціонування імунної системи для боротьби з вірусом. У даний час доведено, що люди, які дотримуються збалансованої дієти, менш схильні до розвитку різноманітних хронічних захворювань та інфекцій.

Ключові слова: COVID-19; вірусна інфекція; хронічні розлади.

most often with pneumonia, and in some instances, the illness can include ARDS, sepsis and septic shock [4].

Nutrition

1. Not a cure for COVID-19 but healthy patterns of eating optimize the function of the immune system, improve immunometabolism, and are a modifiable contributor to the development of chronic disease that is highly associated with COVID-19 deaths.

2. May have a positive impact on COVID-19 as it may be a way to support people at higher risk for the disease i.e. older people and people with pre-existing conditions (non-communicable diseases).

The aim of the study – to analyze and systematize the literature data about the influence of nutrition on the manifestation of COVID-19 infection.

MATERIALS AND METHODS

The study uses publications of the world scientific literature on COVID-19 infection, in particular the causes and mechanisms of its development, treatment, complications and its consequences as well as the influence of different nutrients and nutraceuticals on the course of COVID-19. This review highlights the nutritional interventions to increase the immune response in the body during viral infections, especially considering the novel coronavirus pandemic. Due to

their beneficial effects on general healthcare and disease prophylaxis, nutraceuticals have been gaining more and more importance lately.

RESULTS AND DISCUSSION

Symptoms and Risk Factors of COVID-19

Two to 14 days after exposure to the virus, the usual clinical signs are dry cough and shortness of breath. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported that the appearance of fever, chills, myalgia, headache, as well as the loss of smell and taste, could indicate an infection. The majority of humans have mild symptoms if any occur, and it has been reported that ca. 80 % of infected people do not need hospitalization [4].

Nevertheless, in some individuals, the infection can cause severe problems. With aging, the immune response becomes weaker (immunosenescence), and the levels of inflammatory mediators in the blood increases (inflammageing). The high-risk group of COVID-19 that are clinically vulnerable includes primarily elderly individuals and those with inflammation-associated conditions such as overweight and obesity, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, diabetes, kidney disease, etc. The majority of severe COVID-19 cases and mortalities were within the abovementioned group of individuals, although it is worrisome that younger and healthy individuals are showing up in this cohort [5, 6].

The virus rapidly multiplies and infects the surrounding cells throughout the respiratory system. At the time the virus gets to the lungs, an inflammatory process starts in the mucous membranes and damages the alveoli, which have difficulties in supplying oxygen, resulting in breathing difficulties. This can cause swelling in the lungs, which can result in the accumulation of fluids and dead cells

and, finally, severe pneumonia. The infection can spread through mucous membranes of the body, such as the digestive system. In some cases, gastrointestinal symptoms like diarrhea, indigestion, and vomiting have been reported along with respiratory symptoms, and studies propose the possibility of fecal-oral transmission [7]. The typical symptoms of COVID-19 and their incidence percentage in 55,924 laboratory confirmed cases are illustrated in Figure 1 (according to the report of the WHO-China Joint Mission; 20 Feb., 2020).

SARS-CoV-2 has been isolated from the brain-stems of positive patients, which indicates that this virus has common pathways of transmission with other coronaviruses that can spread through synapse-connected routes from the lung and airways. The virus can cause problems in different parts of the body, such as the heart, liver, and kidneys, particularly in the later stage of the disease. Fatal cases of COVID-19 can be caused by multiple organ failure, especially in individuals with genetic immune factors [8, 9].

This review highlights the nutritional interventions to increase the immune response in the body during viral infections, especially considering the novel coronavirus pandemic. Due to their beneficial effects on general healthcare and disease prophylaxis, nutraceuticals have been gaining more and more importance lately [10].

World Health Organisation: Nutrition Advice during the COVID-19 outbreak. Good nutrition and hydration are important. A well-balanced diet keeps you healthy, strengthens the immune system, and reduces the risk of chronic disease and infectious disease. It is recommended that a diet with a variety of fresh food and unprocessed foods is followed daily, to provide the body with the necessary vitamins, minerals, dietary fibre, protein, and antioxidants [11].

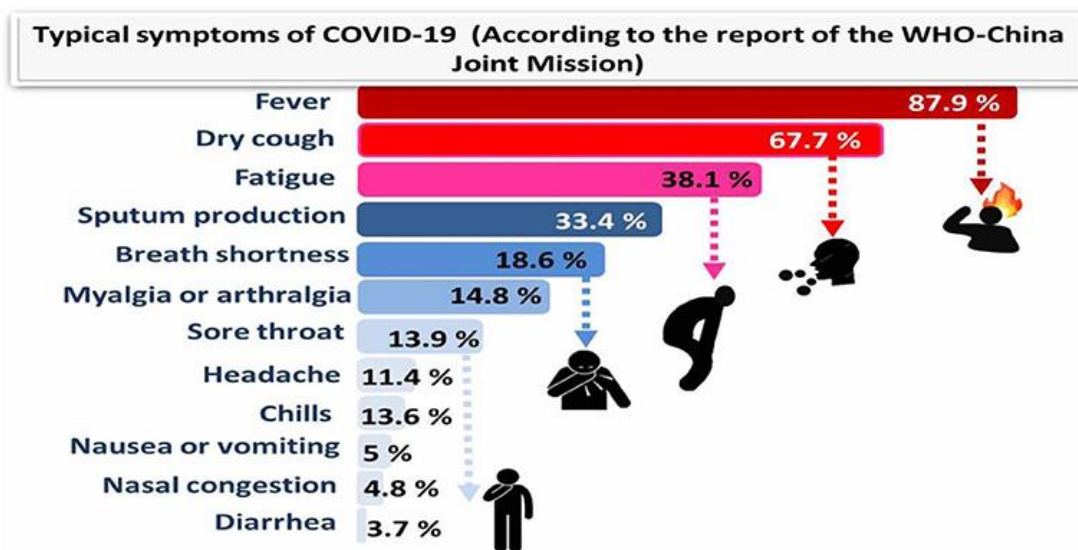


Figure 1. Typical symptoms of COVID-19 (according to the report of the WHO-China Joint Mission) relied on 55,924 COVID-19 confirmed cases (February 2020).

Eat fresh and unprocessed foods every day

- Include fruits, vegetables, legumes, nuts and whole grains and foods from animal sources (e.g. meat, fish, etc)

- Daily portion recommendations:

- 2 cups of fruit (4 servings)

- 2.5 cups of vegetables (5 servings)

- 180 g grains

- 160 g meat and beans (red meat 1–2 times/week and poultry or fish 2–3 times/week)

- Snack on raw vegetables and fruit, rather than foods that are high in sugar, fat or salt

- Avoid overcooking vegetables and fruit – to avoid the loss of important vitamins

- If using canned fruit or vegetables – choose wisely, avoid varieties with added salt and sugar

- Drink enough water every day

- Water is essential

- It transports nutrients and compounds in blood, regulates body temperature, gets rid of waste and lubricates and cushions joints

- Drink 8–10 cups of water daily

- Water is the best choice, other drinks can also be consumed such as lemon juice (diluted in water and unsweetened), tea and coffee. Avoid consuming too much caffeine, sweetened fruit juices, fizzy drinks and drinks high in sugar

- Eat moderate amounts of fat and oil

- Eat unsaturated fats rather than saturated fats

- Choose meat that is low in fat

- Avoid processed meats as it is high in salt and fat

- Avoid industrially produced trans fat – fast food, fried food, etc

- Eat less salt and sugar

- When cooking and preparing food, limit the amount of salt

- Limit daily salt intake to less than 5g (1 teaspoon)

- Avoid foods high in salt and sugar

- Limit intake of soft drinks and sodas that are high in sugar

- Choose fresh fruits instead of sweet snacks such as cookies, cake and chocolate

Immune Boosting Foods

A healthy immune system can defeat invading pathogens. Many products on store shelves claim to boost or support immunity. But the concept of boosting immunity actually makes little sense scientifically. In fact, boosting the number of cells in your body – immune cells or others – is not necessarily a good thing. For example, athletes who engage in "blood doping" – pumping blood into their systems to boost their number of blood cells and enhance their performance – run the risk of strokes.

- Attempting to boost the cells of your immune system is especially complicated because there are

so many different kinds of cells in the immune system that respond to so many different microbes in so many ways. Which cells should you boost, and to what number? So far, scientists do not know the answer. What is known is that the body is continually generating immune cells. Certainly, it produces many more lymphocytes than it can possibly use. The extra cells remove themselves through a natural process of cell death called apoptosis – some before they see any action, some after the battle is won. No one knows how many cells or what the best mix of cells the immune system needs to function at its optimum level.

- There is some evidence that various micronutrient deficiencies – for example, deficiencies of zinc, selenium, iron, copper, folic acid, and vitamins A, B₆, C, and E – alter immune responses in animals, as measured in the test tube.

Nutrition and immune defense

Micronutrients are dietary components that may contribute substantially to a robust immune system [12]. Essential micronutrients like vitamins A, D, E, C, B₆, B₁₂, and folate and trace elements such as iron, zinc, and selenium, available in a variety of fresh animal- and plant-based foods, aid the body's ability to fight infections [13, 14]. Health and survival are increasingly dependent on the functioning of the immune system. Mechanistically, a rapid innate immune response occurs through phagocytes when a pathogen assaults the living system, but an adaptive immune response more specifically identifies the invading pathogen. Basically, these immune responses are controlled and coordinated by T cells, which recognize the antigens and are classified as cytotoxic T cells. Cytotoxic T cells kill infected, damaged cells and the T helper cells Th1 and Th2. These cells are involved in antiviral and cellular immune responses as well as humoral and antiparasitic responses [15]. A strong immune system ensures host defense against pathogens and neoplastic cells, and balanced nutrition augments the immune system to provide optimal defense against infectious agents. Many scientists have explained the critical role of the immune system as well as the defense mechanisms involved in protecting the body from invading agents, particularly in the presence of appropriate nutrition. A lot of them reported their findings on the kinetics of the immune response to COVID-19, describing higher concentrations of follicular helper T cells, antibody-secreting cells, activated CD4⁺ and CD8⁺ T cells, and immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) antibodies, all of which were observed to bind to coronavirus SARS-CoV-2. The results thus validate the role of a strong immune defense in patients COVID-19.

An optimally functioning immune system is closely linked to an adequate supply of micronutrients to the body, while severe deficiencies of these micronutrients

lead to weakened immune responses and vulnerability to infections. Vitamins A, C, E, and B complex, along with folic acid, zinc, selenium, iron, and copper, all play important roles in boosting the immune system of the population [16, 17]. Several studies have confirmed that micronutrient deficiencies are associated with a weakened immune system that predisposes individuals to increased vulnerability to infections [18, 19]. It was demonstrated the critical role of essential vitamins and trace elements in boosting the immune system. They emphasized that micronutrients such as vitamins A, B₆, B₁₂, C,

D, and E, (Figure 2) in addition to iron, selenium, and zinc (Table 1), [20-30] might work synergistically to help immune cells function appropriately.

Recent research also supports a role of certain minerals and vitamins as adjunct therapeutic agents to treat microbiological infections as well as immunological and nonimmunological chronic diseases [31–39].

More recently, it was reviewed the association between optimal nutrition and the immune system in providing better protection against viral infections. Scientists suggested that essential micronutrients and

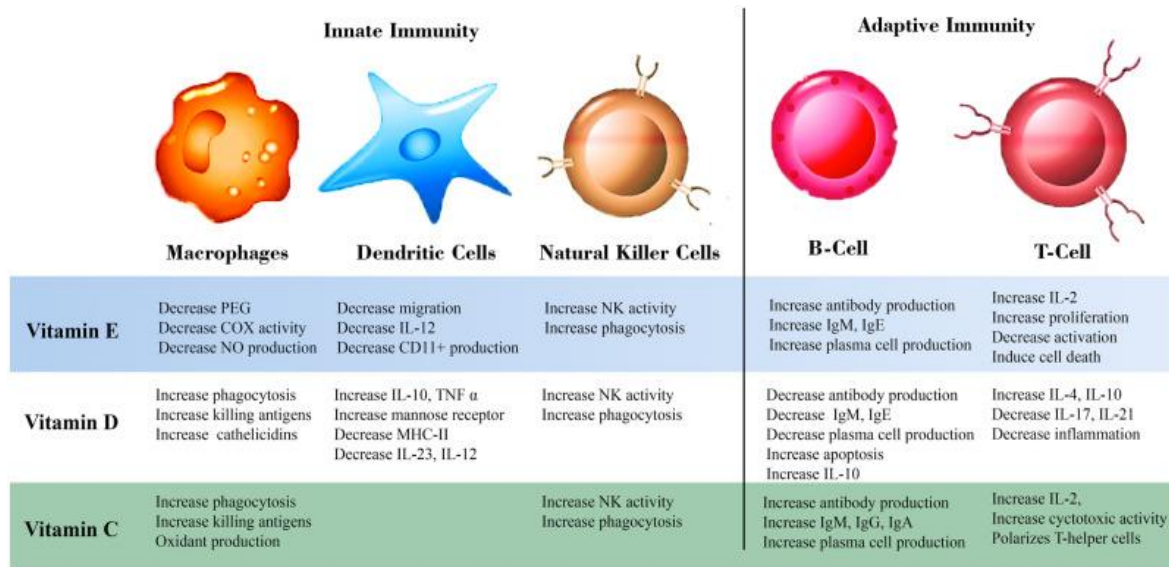


Figure 2. Role of vitamins E, D, and C in innate and adaptive immunity. Abbreviations: COX, cyclooxygenase; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; MHC, macrophage histocompatibility complex; NK, natural killer; NO, nitric oxide; PEG, polyethylene glycol; TNF, tumor necrosis factor.

Table 1. Role of selected minerals in innate and adaptive immunity

Mineral	Role in innate immunity	Role in adaptive immunity
Folate	<ul style="list-style-type: none"> • Supports innate immunity • Increases production of NK cells 	<ul style="list-style-type: none"> • Improves cell-mediated immunity • Increases expression of antigen-presenting cells • Increases antibody-mediated immune response • Increases antibody production • Assists T-helper cell-mediated immune response
Iron	<ul style="list-style-type: none"> • Regulates production of cytokines • Improves phagocytosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Increases T-cell proliferation • Improves cytotoxic T-cell function
Zinc	<ul style="list-style-type: none"> • Protects cells from oxidants • Helps maintain skin and mucosal cell membrane integrity 	<ul style="list-style-type: none"> • Promotes release of cytokines to mediate adaptive immunity • Assists T-helper 1 cells • Activates T cells
Copper	<ul style="list-style-type: none"> • Aids neutrophil phagocytosis • Increases IL-2 production 	<ul style="list-style-type: none"> • Increases T-cell proliferation • Increases antibody production • Improves cellular immunity by activating cytokines and chemokines
Selenium	<ul style="list-style-type: none"> • Helps selenium-dependent enzymes (sialoproteins) to resist oxidant production • Supports function of NK cells and leukocytes (macrophages, neutrophils, monocytes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Increases antibody production • Promotes T-cell proliferation and differentiation

the omega-3 fatty acids have the capacity to boost immunity against viral infections. Similarly, it was also described the complex relationship between trace elements and viral infections, highlighting the immunomodulatory properties and antiviral activities of certain micronutrients such as iron, zinc, selenium, and copper. Apart from functioning as antioxidants, these trace elements were shown to inhibit viral replication in host cells.

Older adults, compared with younger populations, are more susceptible to COVID-19-like viral infections and their associated serious outcomes. This increased susceptibility is attributable to aging-associated physiological changes, a weakened immune response, malnutrition, and multimorbidities [40]. Prolonged hospitalization to ensure the stabilization and recovery of COVID-19 patients increases the risk of malnutrition and severe loss of lean body mass and muscle function. Nutritional screening and treatment of malnutrition in older patients is therefore mandated as part of COVID-19 patient care [41]. A recent cross-sectional study from Wuhan, China, reported that 52.7 % of the 182 older adult patients with COVID-19 were malnourished, with the mean Mini Nutritional Assessment score being below 17 [42]. Advanced age is associated with a high risk of nutritional frailty, characterized by sudden weight loss, loss of lean body mass, and loss of physiological nutritional reserves. Nutritional frailty compromises an individual's ability to meet their nutritional needs and increases their susceptibility to disability [43]. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism [44] proposed several considerations for the nutritional care of older COVID-19 patients: nutritional screening; optimization

of nutritional status by dietary counseling; supplementation with essential vitamins and minerals, oral nutritional supplements, and enteral and parenteral nutritional support when nutritional needs are not met; and regular physical activity in quarantine. Adverse clinical outcomes of viral infections have been linked to low intakes of micronutrients. Thus, providing the RDA of vitamins A, D, E, C, B₆, and B₁₂ and iron, zinc, selenium, and omega-3 PUFAs to malnourished older adults may help prevent or treat adverse clinical outcomes of COVID-19.

CONCLUSIONS

1. The role of optimal nutrition for managing the current COVID-19 pandemic cannot be underestimated. Nutrition has a demonstrable role in the prevention and treatment of moderate to severe respiratory and nonrespiratory infections.

2. Adequate nutrition is even more essential for marginalized communities and in low- and middle-income countries, where deficiencies in key vitamins and minerals expose individuals to greater morbidity and mortality.

3. Low- and middle-income countries should strategize to ensure the population at large has access to optimal nutrition to boost the immune system and should provide specific supplementation for treatment of COVID-19 patients, especially those with severe disease.

4. Older adults represent a high-risk population and may be prioritized to receive care in nursing facilities and to receive specialized nutritional support to improve physical and mental outcomes of the COVID-19 pandemic.

REFERENCES

- Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5): 479-90. DOI:10.1002/jmv.25707
- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology.* 2019;16: 69. DOI:10.1186/s12985-019-1182-0
- Zhang N, Wang L, Deng X, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol.* 2020;92(4): 408-17. DOI:10.1002/jmv.25674
- Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003;125: 1011-7. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)01215-0
- To KK, Tsang OT, Yip CCY, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis.* 2020;71: 841-3. DOI: 10.1093/cid/ciaa149
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus, implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395: 565-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020;158: 1518-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054
- Chau TN, Lee KC, Yao H, Tsang TY, Chow TC, Yeung YC, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus, report of three cases. *Hepatology.* 2004;39: 302-10. DOI: 10.1002/hep.20111
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579: 270-3. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
- Nasri H, Baradaran A, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M. New concepts in nutraceuticals as alternative for pharmaceuticals. *Int J Prev Med.* 2014;5: 1487-99.
- World Health Organisation. Nutrition. Nutrition advice for adults during the COVID-19 outbreak. Available from: <http://www.emro.who.int/nutrition/nutrition-infocus/nutrition-advice-for-adults-during-the-covid-19-outbreak.html> [last accessed 26 April 2020].
- Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and immune function. *Nutrients.* 2019;11: 1933.

13. Elmadfa I, Meyer AL. The role of the status of selected micronutrients in shaping the immune function. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19: 1100-15.
14. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 suppl 2): S3-S23. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.980
15. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85: 9-18.
16. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020;12: 236. DOI:10.3390/nu12010236
17. Chandra RK. Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(suppl 3): S73-S76.
18. Alpert PT. The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Manag Pract*. 2017;29: 199-202.
19. Milner JJ, Beck MA.. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc*. 2012;71: 298-306.
20. Diwakar BT, Finch ER, Liao C, et al. The role of selenoproteins in resolution of inflammation In: Hatfield DL, Schweizer U, Tsuji PA, Gladyshev VN, eds. *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*. 4th ed. Springer International Publishing; 2016.
21. Haryanto B, Suksmasari T, Wintergerst E, et al. Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. *Vitam Miner*. 2015;4: 2-15. DOI:10.4172/2376-1318.1000128
22. McClung JP, Peterson DG. Trace elements and immune function In: Watson RR, Zibadi S, Preedy VR, Eds. *Dietary Components and Immune Function*. Humana Press; 2010: 253-62.
23. Saeed F, Nadeem M, Ahmed RS, et al. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds – a review. *Food Agric Immunol*. 2016;27: 205-29.
24. Weiss G. Iron and immunity: a double-edged sword. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(suppl 1): 70-8.
25. Xu Y, Sherwood JA, Lackey KH, et al. The responses of immune cells to iron oxide nanoparticles. *J Appl Toxicol*. 2016;36: 543-53.
26. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH.. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab*. 2006;50: 85-94.
27. Maeres M, Haase H.. Zinc and immunity: an essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*. 2016;611: 58-65.
28. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, et al. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr*. 2007;98(suppl 1): 29-S35.
29. Avery JC, Hoffmann PR.. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients*. 2018;10: 1203. DOI:10.3390/nu10091203
30. Ivory K, Prieto E, Spinks C, et al. Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clin Nutr*. 2017;36: 407-15.
31. A phase 2 trial of high-dose ascorbate in glioblastoma multiforme. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT02344355.
32. Hydroxychloroquine and zinc with either azithromycin or doxycycline for treatment of COVID-19 in outpatient setting. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04370782. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370782?term=NCT04370782&draw=2&rank=1>. Updated May 18, 2020. Accessed May 12, 2020.
33. TET2 mutations in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with azacitidine + ascorbic acid. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03397173. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03397173?term=NCT03397173&draw=2&rank=1>. Updated January 21, 2020. Accessed May 12, 2020.
34. Hagag AA, El Fargy MS, Houdeeb HA.. Therapeutic value of vitamin D as an adjuvant therapy in neonates with sepsis [published online June 25, 2019]. *Infect Disord Drug Targets*. DOI:10.2174/1871526519666190626141859 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Kim W-Y, Jo E-J, Eom JS, et al. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *J Crit Care*. 2018;47: 211-8. [PubMed] [Google Scholar]
36. Sánchez-Armendáriz K, García-Gil A, Romero CA, et al. Oral vitamin D3 5000 IU/day as an adjuvant in the treatment of atopic dermatitis: a randomized control trial. *Int J Dermatol*. 2018;57: 1516-20. [PubMed] [Google Scholar]
37. Gonçalves D, Lima C, Ferreira P, et al. Orange juice as dietary source of antioxidants for patients with hepatitis C under antiviral therapy. *Food Nutr Res*. 2017;61: 1296675. DOI:10.1080/16546628.2017.1296675 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Bhattacharjee A, Basu A, Biswas J, et al. Chemoprotective and chemosensitizing properties of selenium nanoparticle (Nano-Se) during adjuvant therapy with cyclophosphamide in tumor-bearing mice. *Mol Cell Biochem*. 2017;424: 13-33. [PubMed] [Google Scholar]
39. Kaya H, Koç AK, Sayın İ, et al. Vitamins A, C, and E and selenium in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272: 1119-25. [PubMed] [Google Scholar]
40. Zhou F, Yu T, Du R, 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: 1054-62.
41. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020;39: P1631-8. DOI:10.1016/j.clnu.2020.03.022
42. Li T, Zhang Y, Gong C, et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China [published online April 22, 2020]. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74: 871-5. DOI:10.1038/s41430-020-0642-3
43. Kinney JM. Nutritional frailty, sarcopenia and falls in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7: 15-20
44. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020;39: P1631-8. DOI:10.1016/j.clnu.2020.03.022

Received 01.03.21

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ SHORT REPORTS

УДК 616.98:578.834.1]-036/22_054/6-057/875^378/4(477.84)
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12346

B. O. Pereviznyk, N. A. Dzhavadova, O. V. Pokryshko

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

INCIDENCE OF COVID-19 AMONG INTERNATIONAL STUDENTS OF TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY: A QUESTIONNAIRE STUDY

Incidence of COVID-19 among international students of Ternopil National Medical University: a questionnaire study

B. O. Pereviznyk, N. A. Dzhavadova, O. V. Pokryshko

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: pereviznyk@tdmu.edu.ua

Summary. SARS-CoV-2 became a global pandemic challenge for billions of people by reaching people of different nationalities and age groups. Ukraine lists 80470 foreign students who are enrolled into university studies. Ternopil National Medical University (TNMU) includes 2414 foreign students who are enrolled in university studies with the biggest majority of Indian students.

The aim of the study – to assess the incidence of COVID-19 in students and identify the possible predisposing factors for disease appearance among the foreign students of TNMU.

Materials and Methods. The study included 641 medical students of TNMU from different countries. The questionnaire included 8 questions to evaluate the presence of risk factors among TNMU foreign students and identify the percentage of students who were already exposed to COVID-19.

Results. The amount of students that proved PCR-confirmed COVID-19 infection since the start of the pandemic equaled 7.17% (n=46). An evident contact with COVID-19 case prior to the personal disease appearance was proved by only 11.85 % of students (n=76). PCR-confirmed cases in families of TNMU foreign medical students equaled 14.35% (n=92).

Conclusions. General incidence of COVID-19 among foreign students of TNMU is low. It is influenced by multiple factors including healthy lifestyle, small amount of smokers, and absence of chronic respiratory problems, current lockdown measures, good physical and mental health status.

Key words: COVID-19; pandemic; medical students; disease occurrence; distribution.

Захворюваність на COVID-19 серед іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету: анкетне опитування

Б. О. Перевізнюк, Н. А. Джавадова, О. В. Покришко

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

Резюме. SARS-CoV-2 став глобальним пандемічним викликом для мільярдів людей шляхом ураження різних національностей та вікових груп. Україна налічує 80 470 студентів-іноземців, котрі здобували освіту в нашій країні та продовжують навчатися. Тернопільський національний медичний університет (ТНМУ) імені І. Я. Горбачевського МОЗ України налічує 2414 іноземних студентів, які навчаються, з найбільшою часткою студентів з Індії.

Метадослідження – оцінити поширеність COVID-19 серед іноземних студентів-медиків та визначити можливі фактори схильності до розвитку хвороби серед іноземних студентів-медиків у ТНМУ.

Матеріали і методи. Дослідження включало 641 іноземного студента-медика ТНМУ з різноманітних країн. Опитувальник склали з 8 запитань із метою оцінки наявності факторів ризику серед студентів-іноземців та визначення відсотка студентів, котрі перенесли або мали експозицію до COVID-19.

Результати. Кількість студентів, у яких було підтверджено захворювання на COVID-19 методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) від початку пандемії становив 7,17 % (n=46). Явний контакт із хворими пацієнтами на COVID-19 до появи захворювання було констатовано лише у 11,85% студентів (n=76). ПЛР підтверджені у сім'ях студентів і становили 14,35 % (n=92).

Висновки. Сумарна поширеність COVID-19 серед іноземних студентів-медиків ТНМУ є низькою. Це є наслідком багатьох чинників, зокрема ведення здорового способу життя, малою кількістю курців, відсутністю супутньої хронічної патології, наявністю карантинних обмежень, достатнім рівнем фізичного та психічного здоров'я.

Ключові слова: COVID-19; пандемія; студенти-медики; частота захворювань; розподіл.

INTRODUCTION

The novel coronavirus SARS-CoV-2 became a global pandemic challenge for billions of people by reaching all the continents around the globe. The first cases of COVID-19 were reported on December 12, 2019 by Wuhan Municipal Health Commission in China [1, 2, 4]. The first patients diagnosed with this specific viral infection had previous exposure to wildlife animals in Wuhan markets. On January 24, 2020 World Health Organization (WHO) confirmed first confirmed cases of COVID-19 in France that proved the entrance of this infection into European continent [8].

The first confirmed COVID-19 infection in Ukraine appeared on March 3, 2020 in Chernivtsi in Ukrainian male who arrived back to Ukraine from Italy. For the end of the year on December 31, 2020 COVID-19 incidence in Ukraine since the start of the pandemic was 1 055 047 cases with 18 533 deaths [7].

Ukraine lists 80470 foreign students who are enrolled into university studies. The biggest amount of students are coming from India (22.90 %), Morocco (10.23 %) and Azerbaijan (6.80 %) [6].

Ternopil National Medical University (TNMU) lists 2414 foreign students who are enrolled in university studies with the biggest majority of Indian students.

The aim of the study – to assess the incidence of COVID-19 and identify the possible predisposing factors for disease appearance among the foreign students of Ternopil National Medical University.

MATERIALS AND METHODS

The study included 641 undergraduate medical students of TNMU from different countries. Prior to the start of the research the permission from university authorities and Ethics Committee was received as well as personal consent from every student to prove their voluntary participation in the study. The questionnaire included 8 questions to evaluate the presence of risk factors among TNMU foreign students and identify the percentage of students who were already exposed to COVID-19.

The questionnaire was introduced to students via Google form. A total amount of 641 students partici-

pated in the questionnaire study within one-month period. The data was statistically evaluated using Microsoft Excel version 15.0 (2013).

RESULTS AND DISCUSSION

641 foreign medical students of Ternopil National Medical University from different countries participated in the study. The gender distribution was as follows: males – 55.3 % (n=355) and females – 44.6 % (n=286). The average age was from 18 to 37 years. The countries of origin of the students who participated in questionnaire were India 69.2 % (n=444), Nigeria 9.98 % (n=64), Ghana 7.02 % (n=45), Poland 5.92 % (n=38), Pakistan 1.40 % (n=9), Zimbabwe 1.40 % (n=9) and other various multiple countries including Egypt, Kenya, Namibia, Afghanistan, Kongo that in total equaled 5.08 % (n=32) (tabl., fig.).

The primary goal of questioning students was to identify their risk factors for respiratory pathology. Chronic obstructive respiratory problems, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma in the past were identified in 4.68 % of students (n=30) who participated in the study. Pneumonia in the past was observed in little higher amount of students that equaled 6.25 % (n=40). Major health-related events, including previous hospitalizations or surgeries were observed only in 3.27 % of students (n=21). Smoking as a habit was proved only in 6.39 % (n=41) of foreign medical students that shows their good awareness about the importance of a healthy lifestyle and refusal from smoking on their general health status.

The secondary goal of questionnaire was to identify the level of anxiety about COVID-19 among students. It is considered as important predisposing factor for mental health instability especially during the pandemic and effects of mass media. The level of anxiety about COVID-19 was identified in 26.68 % of foreign medical students (n=171).

The third part of the study was aimed at evaluation of COVID-19 incidence in students and their families, identification of the contacts with COVID-19 confirmed patients. The amount of students that proved PCR-confirmed COVID-19 infection since the start of the pandemic equaled 7.17 % (n=46). An evident contact

Table 1. Students' responses regarding the risk factors and incidence of COVID-19

Question	Responses	
	Yes	No
Chronic respiratory problems (Asthma, COPD)	30 (4.68 %)	611 (95.32 %)
Smoking	41 (6.39 %)	600 (93.61 %)
Pneumonia in the past	40 (6.25 %)	601 (93.75 %)
Major health-related events	21 (3.27 %)	620 (96.73 %)
Anxiety about COVID-19	171 (26.68 %)	470 (73.32 %)
Contact with a person who had PCR + COVID-19	76 (11.85 %)	565 (88.15 %)
PCR + COVID-19 in close family members	92 (14.35 %)	549 (85.65 %)
PCR + COVID-19	46 (7.17 %)	595 (92.83 %)

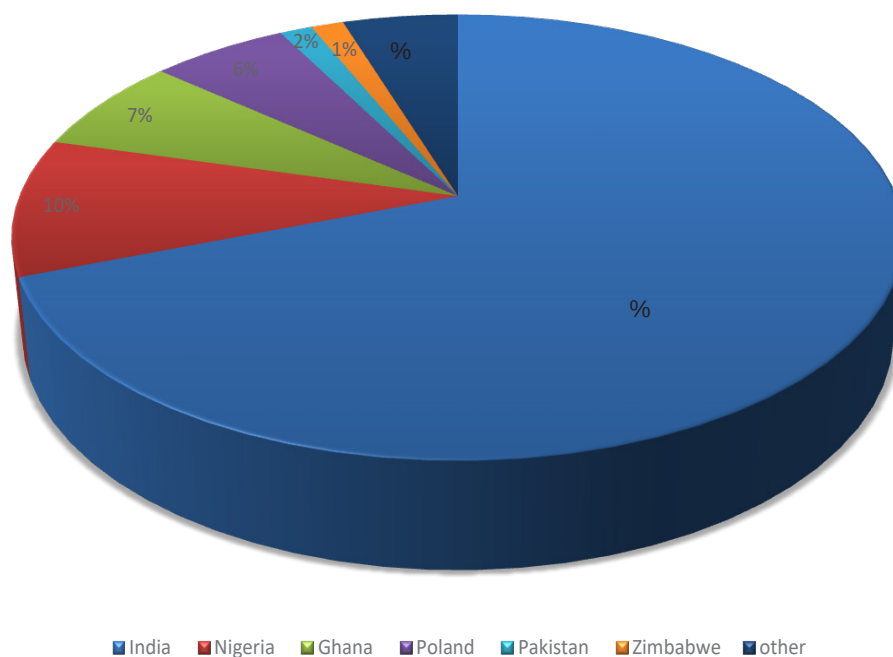


Figure. The countries of origin of students who participated in study.

with COVID-19 case prior to the personal disease appearance was proved by only 11.85 % of students (n=76). PCR-confirmed cases in families of TNMU undergraduate foreign medical students equaled 14.35 % (n=92).

There were some studies performed to evaluate demographic, gender, nationality and age variations, risk factors of young students who had COVID-19 infection. Leidman et al published results of their study and proved that young adults have lower incidence and smaller amount of cases with severe course of the disease [5].

But according to the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), over the summer, in the United States, people under age 30 accounted for more than 20 % of COVID-19 cases and were seen as more likely to transmit the virus than others. This trend has continued into the fall.

Data from one study shows that more than 3,000 adults aged 18 to 34 who contracted COVID-19 and became sick enough to require hospital care, 21 % ended up in intensive care, 10 % were placed on a breathing machine and 2.7 % died [3].

Our study was limited to just one university though Ukraine has huge amount of foreign students studying in multiple Ukrainian universities. It would be much broader evaluation if there was an opportunity to engage other foreign students from other Ukrainian universities into this study.

Our opinion is that the analysis and evaluation of local disease occurrence and distribution is extremely important in order to observe the course of the disease and its trends. It makes big contribution by limiting health care providers from big patients overload and lets the healthcare system function more effectively during pandemic times.

CONCLUSION

We can summarize that general incidence of COVID-19 among foreign students of TNMU is low. It is influenced by multiple factors including healthy lifestyle, good physical and mental health status, small amount of smokers, and absence of chronic respiratory problems, current lockdown measures.

It also can be explained by possible big amount of asymptomatic COVID-19 infections among healthy young individuals, which makes a huge positive contribution on pandemic course with smaller overload of healthcare systems in different countries and faster acquisition of global immunity that may lead to faster end of the pandemic.

Acknowledgements. All participants formed an integral part of this study, without which the study would have been realizable. We appreciate their voluntary contributions.

Conflict of interest. The authors report no conflict of interests.

Funding. There was no funding provided for this study.

REFERENCES

1. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 – the search for effective therapy. *N Engl J Med.* 2020;7;382(19): 1851-52.
2. Cheng ZJ, Shan J. 2019 novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection* 2020;48: 155-63.
3. Felsenstein S, Hedrich CM. COVID-19 in children and young people. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(9): 514-16.
4. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: Early experience and forecast during an emergency response. *JAMA.* 2020;28,323(16): 1545-46.
5. Leidman E, Duca L, Omura J, Proia K, Stephens J, Sauber-Schatz E. COVID-19 trends among persons aged 0–24 years – United States, March 1–December 12, 2020. *Center for Disease Control and Prevention. Mortality and Morbidity Week Report;* 70: 1-7.
6. StudyinUkraine.gov.ua [Internet]. Foreign students in Ukraine. Available from: <https://studyinukraine.gov.ua/zhittyav-ukraini/inozemni-studenti-v-ukraini/>.
7. Ukrinform.ua [Internet]. COVID-19 Incidence until December 31, 2020. Available from: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3164039-v-ukraini-9-699-novih-vipadkiv-koronavirusu.html>.
8. WHO.int [Internet]. Listings of WHO's response to COVID-19. Available from: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>.

Received 15.05.21

КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ АВТОРІВ

Надсилати для друку статті українською або англійською мовою, в яких публікуються результати оригінальних досліджень, а також інформація про основні наукові проблеми та результати наукових робіт у сфері медицини, біології та медсестринства.

Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку та підписом керівника закладу й експертний висновок про можливість відкритої публікації, які завірені печаткою. Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів та наукового керівника роботи. Окремо необхідно вказати науковий ступінь, вчене звання та **електронну адресу** кожного автора, а також прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, адресу, телефон і факс автора, з яким можна вести листування та перемовини.

Статтю треба друкувати на одному боці аркуша формату А4 (210×297 мм) із розміщенням 1800–2000 друкованих знаків на сторінці. Надсилати необхідно у двох примірниках.

Електронний варіант статті потрібно зареєструвати в системі OJS на електронній сторінці журналу (сайт <http://ojs.tdmu.edu.ua>).

Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме, не повинен перевищувати 8 сторінок, обсяг проблемної статті, огляду літератури, лекції – 12 сторінок, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок.

Таблиці, рисунки та інший ілюстративний матеріал потрібно подавати окремим файлом. Формат файлів для тексту і таблиць – документ MS Word (doc, docx або ttf), для рисунків та іншого ілюстративного матеріалу – jpg, tif, bmp чи pdf. Для формул бажано використовувати редактор формул Microsoft Equation. Ілюстрації до статті (діаграми, графіки, фотографії) необхідно надсилати у двох примірниках. На звороті кожної ілюстрації треба вказувати номер, прізвища авторів і відмітки «Верх», «Низ». У підписах до мікрофотографій необхідно зазначити збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного й того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається.

Статті у розділі «Оригінальні дослідження» треба писати за такою схемою: УДК, ініціали і прізвища авторів, повна назва установи (великими літерами), назва роботи (великими літерами), РЕЗЮМЕ українською мовою (250–300 слів), **яке повинно містити такі структурні елементи, як вступ, мета дослідження, методи дослідження, результати, висновки**, ключові слова (до 8) українською мовою, ініціали і прізвища авторів англійською мовою, повна назва установи англійською мовою (великими літерами), назва статті англійською мовою (великими літерами), структуроване РЕЗЮМЕ (250–300 слів) англійською мовою, ключові слова (до 8) англійською мовою, ВСТУП, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ, РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ, ВИСНОВКИ, СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, **REFERENCES**.

Статті у розділі «Огляди літератури» (опис оригінальних та експериментальних досліджень) повинні бути структуровані: УДК, ініціали і прізвища авторів, повна назва установи (великими літерами), назва роботи (великими літерами), РЕЗЮМЕ українською мовою (250–300 слів), **яке повинно містити такі структурні елементи, як вступ, мета дослідження, результати, висновки**, ключові слова (до 8) українською мовою, ініціали і прізвища авторів англійською мовою, повна назва установи англійською мовою (великими літерами), назва статті англійською мовою (великими літерами), структуроване РЕЗЮМЕ (250–300 слів) англійською мовою, ключові слова (до 8) англійською мовою, ВСТУП, РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ, ВИСНОВКИ, СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, **REFERENCES**.

Кожен із цих розділів потрібно виділити.

У ВСТУПІ має бути висвітлено постановку проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і пу-

блікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор; виділено не вирішені раніше частини загальної проблеми, котрим присвячена означена стаття та сформульована мета статті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Коротко, але чітко повинні бути описані дизайн дослідження і аналіз даних, таким чином, щоб інші дослідники могли відтворити результати роботи. У цьому розділі необхідно чітко і детально описати, яким чином відбиралися хворі для діагностики і проведення лікування (у тому числі контрольні групи), зокрема критерії відбору й виключення. В описі експериментальних досліджень слід вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод їх умертвіння. Обов'язковою умовою є гуманне ставлення до тварин при проведенні експериментів. В кінці розділу зазначається, якими методами обробки даних користувався автор. При описі структури дослідження і статистичних методів необхідно вказати, який статистичний пакет, які комп'ютерні програми, доступні для пересічного користувача, були використані при статистичній обробці результатів.

Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) необхідно подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI) згідно з вимогами групи стандартів ДСТУ 3651-97 «Одиниці фізичних величин». Назви фірм, реактивів і препаратів потрібно наводити в оригінальній транскрипції.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Результати необхідно представляти в логічній послідовності у тексті, в таблицях і малюнках. У тексті не потрібно повторювати дані таблиць і рисунків, потрібно говорити тільки про їх порівняння. Підсумовуючи кількісні дані, необхідно наводити не тільки відносні (наприклад відсотки), а й абсолютні їх значення, а також вказувати, які статистичні методи були застосовані для їх аналізу. Обговорення (**обов'язкова частина розділу**) повинно містити тільки інтерпретацію результатів, а не їх повторення. Необхідно виділити нові й важливі аспекти результатів проведеного дослідження, проаналізувати можливі механізми або трактування цих даних, за можливістю, зіставити їх з даними інших дослідників.

ВИСНОВКИ. Формулюються результати вирішення проблеми, лікування, зазначеної в заголовку, і цілі статті.

У тексті статті при посиланні на публікацію потрібно зазначити її номер у порядку згадування у квадратних дужках.

Необхідно надсилати два варіанти списку літератури – традиційний і додатковий для закордонних баз даних (**references**). Перший варіант оформити звичайним способом, згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 – як у дисертаційних роботах (<http://psychling.phdpu.edu.ua/images/recenzent/Oform%20bibl%20opusy%20Form%20N23.pdf>). У переліку джерел літератури в експериментальній роботі бажано наводити не більше 20 найменувань, а в огляді – не більше 100. При цьому мають переважати посилання на роботи останніх років. Відсоткове співвідношення самоцитовання – не більше 30 %, тобто якщо Ви використали 10 посилань, то з них на Ваші роботи може бути не більше 3.

Алгоритм оформлення блоку References:

Список літератури **References** необхідно подавати в форматі **Vancouver Style**, опис якого можна знайти за адресою: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/> або https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Для кирилических джерел **прізвища авторів і назви журналів** наводять згідно з однією з міжнародних систем **транслітерації**, а **назви статей** необхідно подавати у перекладі **англійською** і перекладену назву давати у квадратних дужках. Публікації англійською мовою подаються мовою оригіналу відповідно до вимог Vancouver Style.

Транслітерація прізвищ і назв журналів здійснюється залежно від мови оригіналу джерела і відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 року № 55 «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею» для української мови або згідно з вимогами системи BGN/HCN для російської мови. У нагоді стане офіційний трансліт онлайн <http://translit.kh.ua>.

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. *опис статті з журналу 1-6 авторів*). Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати "et al." (див. *опис статті з журналу 7 і більше авторів*).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, **наприклад**, якщо цитату розміщено на сторінках 123-129, то в посиланні вказується 123-9.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після УДК. Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначати скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

англомовні: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>
україномовні: http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf

References (examples)

Articles

Demchuk MB, Chubka MB, Vronska LV, Hroshovi TA. Modern state of creation, production and research of drugs. Message 24. Osmotic system of release and delivery of drugs: design, characterization and classification]. *Farmatsevt chasop.* 2016;3:84-8. Ukrainian. **(for articles not in English, the number of authors 1-6)**

Vronska LV, Demyd AYe, Ezhned MA. Development of standardization methodology of elecampane rhizomes and roots (*Inula helenium*) for the hydroxycinnamic acids content. *Farmatsevt chasop.* 2016;2:26-31. **(for the article in English, the number of authors 1-6)**

Miranda CL, Stevens JA, Helmrich A, Henderson MC, Rodriguez RJ, Yang YH, et al. Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. *Food Chem Toxicol.* 1999;37(4): 271-85. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00019-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00019-8) [Accessed April 1999] **(for an article with 7 or more authors, for which there is the DOI index)**

Book

Hroshovi TA, Martsenyuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Huruyeva SM. **Mathematical planning of experiment in pharmacy.** [Математичне планування експерименту в фармації] Ternopil: Ternopil State Medical University; 2008. 368 p. Ukrainian.

Conference Publications

Vronska LV, Hroshovi TA, Demyd AYe. [Researches on the development of white mulberry leaf extract technology]. In: Klishch IM, Hroshovi TA, Marchyshyn SM, Fira LS, Vronska LV, Beley NM, Demchuk MB, Denys AI, Vons MB editors. Progress in Science and Technology and Manufacturing Process Optimization of Medicinal Product Creation; 6th Scientific and Practical Conference with International Participation. 2016 Nov 10-1; Ternopil (Ukraine): **Ternopil State Medical University; 2016. p. 96.** Ukrainian.

Patent

Yezerka OI, Kalynyuk TG, Vronska LV, inventors; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, assignee. Method standardization of chicory roots (*Cichorium intybus* L.) UA 81912. 2013 Jul 10. Ukrainian.

РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСУ

Рукопис статті обов'язково підлягає анонівному рецензуванню двома провідними спеціалістами у відповідній галузі. Автори можуть запропонувати кандидатури незалежних рецензентів для своєї роботи (редакторат із розумінням ставиться до таких побажань), проте залишає за собою право залучати тих рецензентів, які проведуть ґрунтовніший аналіз роботи.

За необхідності рукопис направляється авторам на доопрацювання, після чого рукопис, згідно із зауваженнями рецензентів, автор надсилає його до редакції впродовж двох тижнів. Рукопис, який отримав недостатньо високу оцінку рецензентів, відхиляється як невідповідний профілю та вимогам до рівня публікацій журналу, про що редакція надсилає автору письмове повідомлення. Редакція не веде переписки з автором відхиленої статті з приводу можливості її доопрацювання чи відкриття прізвищ рецензентів.

Виправлений авторами варіант статті, погоджений з рецензентами, вважається остаточним, після чого заміни тексту, рисунків або таблиць стають неприпустимими. Редакція залишає за собою право корекції, скорочення і виправлення статті. Для контрольного ознайомлення з відредагованою статтею редакція надсилає авторові електронною поштою верстку, яку треба терміново вчитати, і не пізніше трьох наступних днів електронною поштою повідомити редакцію про виявлені помилки (зазначивши сторінку, колонку, абзац, рядок, де необхідно зробити виправлення) або про їх відсутність. Якщо відповідь від авторів вчасно не надійде, публікація статті затримується.

Автори несуть повну відповідальність за коректність наведених посилань! Статті, оформленні без дотримання наведених правил, не розглядаються!

ПОЛОЖЕННЯ ПРО АВТОРСЬКІ ПРАВА

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі «Інтернет» (наприклад у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи, як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

ПОЛОЖЕННЯ ПРО КОНФІДЕНЦІЙНІСТЬ

Редакційна колегія, колектив редакції журналу «Вісник медичних і біологічних досліджень» підтримують політику, спрямовану на дотримання принципів видавничої етики.

Імена та електронні адреси, які вказуються користувачами сайту цього журналу, будуть використовуватись виключно для виконання внутрішніх технічних завдань цього журналу; вони не будуть поширюватись та передаватись стороннім особам. Більш детально про конфіденційність у **видавничій етиці** (прив'язати до видавничої етики).

Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

Оригінали статей і рецензій зберігаються впродовж 3-х років.

Імена та електронні адреси, вказані користувачами на сайті цього журналу, будуть використані виключно для виконання внутрішніх технічних завдань цього журналу; вони не будуть поширюватись та передаватись стороннім особам.