

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

# **ВІСНИК** *медичних і біологічних досліджень*

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University*

# **BULLETIN** *of Medical and Biological Research*

**SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL**

**4** (14)  
**2022**

**Головний редактор**

Лариса Федонюк, Україна

**Відповідальний секретар**

Надія Петрик, Україна

**Редакційна колегія:**

Акімова Віоріка, Україна

Бургес-Пінто Елізабет, Канада

Воронцова Лоліта, Україна

Господарський Ігор, Україна

Деміхова Надія, Україна

Криницька Інна, Україна

Куц Оксана, Україна

Лаповець Любов, Україна

Лихацький Петро, Україна

Мавлянова Зілола, Узбекистан

Мазур Людмила, Україна

Мартинюк Лілія, Україна

Марущак Марія, Україна

Папаіонаїдоу Параскеві, Греція

Хара Марія, Україна

Чіхладзе Рамаз, Грузія

Шідловський Олександр, Україна

Ястремська Світлана, Україна

**Editor-in-Chief**

Larysa Fedoniuk, Ukraine

**Managing Editor**

Nadiia Petryk, Ukraine

**Editorial Board:**

Akimova Viorika, Ukraine

Burgess-Pinto Elizabeth, Canada

Vorontsova Lolita, Ukraine

Hospodarskyi Ihor, Ukraine

Demikhova Nadiya, Ukraine

Krynytska Inna, Ukraine

Kushch Oksana, Ukraine

Lapovets Lyubov, Ukraine

Lykhatyski Petro, Ukraine

Mavlyanova Zilola, Uzbekistan

Mazur Lyudmyla, Ukraine

Martyniuk Liliya, Ukraine

Marushchak Mariya, Ukraine

Papaioannidou Paraskevi, Greece

Khara Mariya, Ukraine

Chikhladze Ramaz, Georgia

Shidlovskiy Oleksandr, Ukraine

Yastremska Svitlana, Ukraine

# 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 № 10 від 25 жовтня 2022 р.)

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

**АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:**

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

**EDITORIAL OFFICE ADDRESS:**

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

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

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

E-mail: [journal@tdmu.edu.ua](mailto:journal@tdmu.edu.ua)  
[fedonyuklj@tdmu.edu.ua](mailto:fedonyuklj@tdmu.edu.ua)

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

Підп. до друку 26.10.2022. Формат 60x84/8. Друк офсет.  
Гарнітура Arimo. Ум. друк. арк. 7,91. Обл.-вид. арк. 8,55.  
Тираж 600 пр. Зам. № 165.

**Видавець і виготовлювач**

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

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

## Зміст

## Contents

## Оригінальні дослідження

- Гнатюк М. С., Нестерук С. О., Твердохліб В. В., Татарчук Л. В. МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ВІКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЯЄЧНИКА 4
- Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАЦІЙНОЇ КАРДІОІНТЕРВАЛОМЕТРІЇ У ЩУРІВ-САМЦІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ КАСТРАЦІЇ ТА СТРЕСУ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ 8
- Кліщ І. М., Лихацький П. Г., Гаврилюк-Скиба Г. О., Андрійшин О. П. ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЗА УМОВ ЗМОДЕЛЬОВАНОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ 14
- Ковальчук Т. А. ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D У ГЕНЕЗІ СИНКОПЕ ВНАСЛІДОК ОРТОСТАТИЧНОЇ ГІПОТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ 20
- Коршун М. М., Мартіянова Ю. В., Коршун О. М. ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ТРАНСЛОКАЦІЇ НОВИХ ПЕСТИЦИДІВ У СИСТЕМІ «ГРУНТ – РОСЛИНА» 28
- Миндзів К. В., Ярема Н. І. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЛАЙМ-КАРДИТУ В ПАЦІЄНТІВ РІЗНОГО ВІКУ ТА СТАТІ 35
- Наумова У. О., Наумова Л. В., Савченко І. П., Крицький Т. І., Бойко Ю. В. ЕТИЧНІ ПОГЛЯДИ З ЧАСІВ АНТИЧНОСТІ ТА СЬОГОДЕННЯ 43
- Островський П. Ю., Білик Я. О., Чорній С. В., Бойцанюк С. І. ПРОФІЛАКТИКА КАРІЕСУ ЗУБІВ ШЛЯХОМ ГЕРМЕТИЗАЦІЇ ФІСУР 47
- Редько О. С., Довгалюк А. І. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ЩУРА ПРИ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ЕКСПЕРИМЕНТУ 52
- Стравський Я. С., Федонюк Л. Я., Сачук Р. М., Ярема О. М. ВПЛИВ ГЕРМАТРАНОЛУ В ЛІПОСОМАЛЬНІЙ ЕМУЛЬСІЇ НА ПРОЦЕСИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ 58
- Тихонович К. В., Криворучко Т. Д., Непорада К. С., Береговий С. М. КОРЕКЦІЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ ТА ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ТВАРИН ЗА УМОВ АЛКОГОЛЬНОЇ НЕЙРОПАТІЇ 63

## Original research

- Hnatjuk M. S., Nesteruk S. O., Tverdohlib V. V., Tatarciuk L. V. MORPHOMETRIC EVALUATION OF THE STUDY OF THE FEATURES OF AGE REMODELING ARTERIAL BED OF THE OVARY 4
- Druzyuk R. B., Denefil O. V. CHANGES OF INDICES OF VARIATION CARDIOINTERVALOMETRY IN MALE RATS WITH CASTRATION AND STRESS IN THE DEVELOPMENT OF ADRENALINE HEART DAMAGE 8
- Klishch I. M., Lykhatskyi P. H., Havryliuk-Skiba H. O., Andriyishyn O. P. HISTOLOGICAL CHANGES OF ADRENAL GLAND UNDER CONDITIONS OF IMMOBILIZATION STRESS ON THE BACKGROUND OF HYPOTHYROIDISM 14
- Kovalchuk T. A. VITAMIN D DEFICIENCY IN THE DEVELOPMENT OF PEDIATRIC SYNCOPE DUE TO ORTHOSTATIC HYPOTENSION 20
- Korshun M. M., Martiianova Y. V., Korshun O. M. HYGIENIC ASSESSMENT OF NEW PESTICIDES TRANSLOCATION IN "SOIL – PLANT" SYSTEM 28
- Myndziv K. V., Yarema N. I. CLINICAL PECULIARITIES OF LYME CARDITIS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE AND GENDER 35
- Naumova U. O., Naumova L. V., Savchenko I. P., Krytskyi T. I., Boyko Yu. V. ETHICAL VIEWS FROM ANTIQUITY TO PRESENT 43
- Ostrovskiy P. Yu., Bilyk Ya. O., Chorniy S. V., Boitsaniuk S. I. PREVENTION OF TEETH CARIES THROUGH FISSURE SEALING 47
- Redko O. S., Dovgalyuk A. I. MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT LIVER DURING ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AT DIFFERENT PERIODS OF EXPERIMENT 52
- Stravskiy Ya. S., Fedoniuk L. Ya., Sachuk R. M., Yarema O. M. THE EFFECT OF GERMATRANOL IN A LIPOSOMAL EMULSION ON THE PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION AND THE STATE OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE RAT BODY 58
- Tykhonovych K. V., Kryvoruchko T. D., Neporada K. S., Berehovyi S. M. CORRECTION OF NEUROTOXICITY AND PATHOLOGICAL CHANGES IN THE SALIVARY GLANDS OF ANIMALS IN CONDITIONS OF ALCOHOLIC NEUROPATHY 63

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.145.19-092-02.616-001.17  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4.13199

М. С. Гнатюк, С. О. Нестерук, В. В. Твердохліб, Л. В. Татарчук

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

### МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ВІКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЯЄЧНИКА

**Морфометрична оцінка вивчення особливостей вікового ремоделювання артеріального русла яєчника**

М. С. Гнатюк, С. О. Нестерук, В. В. Твердохліб, Л. В. Татарчук

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

**Резюме.** Особливостями вікового ремоделювання органного артеріального русла до сьогодні цікавляться морфологи та клініцисти. Необхідно вказати, що вікові особливості ремоделювання артерій яєчника залишаються маловивченими.

**Мета дослідження** – морфометрично вивчити особливості вікового ремоделювання артеріального русла яєчника.

**Матеріали і методи.** Морфометрично досліджено структурну вікову перебудову артеріального русла яєчника 60 білих щурів-самок, яких поділили на 2 групи: перша нараховувала 30 тварин віком 6 місяців, друга – 30 щурів віком 24 місяці. Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. З яєчників виготовляли гістологічні мікропрепарати, на яких морфометрично визначали зовнішній та внутрішній діаметри, товщини інтими, медії, адвентиції, висоту ендотеліоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення у цих клітинах, відносні об'єми ушкоджених ендотеліоцитів, індекси Вогенворта, Керногена артерій дрібного та середнього калібру. Кількісні показники обробляли статистично.

**Результати.** Встановлено вікову структурну перебудову артерій яєчника, яка характеризувалася збільшенням товщини медії, адвентиції, атрофією інтими, порушенням відношень між їхніми морфометричними параметрами, зростанням кількості ушкоджених ендотеліоцитів. Виявлені структурні зміни домінували в артеріях дрібного калібру досліджуваного органа.

**Висновки.** Вікові особливості ремоделювання артерій яєчника характеризуються їх потовщенням, звуженням просвіту, атрофією ендотеліоцитів, зростанням товщини медії та адвентиції, відносного об'єму ушкоджених ендотеліоцитів, індексу Вогенворта.

©М. С. Гнатюк та ін., 2022

**Morphometric evaluation of the study of the features of age remodeling arterial bed of the ovary**

M. S. Hnatjuk, S. O. Nesteruk, V. V. Tverdohlib, L. V. Tatarcyuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: hnatjuk@tdmu.edu.ua

**Summary.** To this day, morphologists and clinicians are interested in the features of age remodeling of the organ arterial bed. It should be noted that the age features of ovarian artery remodeling remain poorly understood.

**The aim of the study** – morphometric study of age remodeling of the ovarian arterial bed.

**Materials and Methods.** The structural age remodeling of the ovarian arterial bed of 60 white female rats, which were divided into 2 groups, was morphometrically investigated. Group 1 included 30 animals aged 6 months, group 2 – 30 rats aged 24 months. Animals were euthanized by bloodletting under thiopental anesthesia. Histological microsections were made from the ovaries, on which the outer and inner diameters, thicknesses of the intima, media, adventitia, the height of the endotheliocytes, the diameter of their nuclei, the nuclear-cytoplasmic ratio in these cells, the relative volumes of damaged endotheliocytes, the Wogenvoort, Kernogen indices were determined morphometrically, arteries of small and medium caliber. Quantitative indicators were processed statistically.

**Results.** An age structural reconstruction of the ovarian arteries was established, which was characterized by an increase in the thickness of the media, adventitia, atrophy of the intima, a violation of the relationship between their morphometric parameters, and an increase in the number of damaged endotheliocytes. The identified structural changes dominated in the small-caliber arteries of the organ under study.

**Conclusions.** Age features of remodeling of ovarian arteries are characterized by their thickening, narrowing of the lumen, atrophy of endotheliocytes, increase in media and adventitia thickness, relative volume of damaged endotheliocytes, Wogenvoort index, decrease in Kernogen index. The expressiveness of the age structural

та, зниженням індексу Керногана. Вираження вікової структурної перебудови артеріального русла яєчника домінує в артеріях дрібного калібру.

**Ключові слова:** яєчник; артерії; морфометрія.

## ВСТУП

Яєчники – це парні жіночі статеві органи, які продукують статеві гормони (естрогени, прогестерон, андрогени). Біологічно активні речовини, що мають паракринну дію, виконують регенеративну функцію (сприяють дозріванню фолікулів та продукують яйцеклітини), а також упродовж перших місяців гестації у них функціонує жовте тіло, що забезпечує нормальний перебіг першого триместру вагітності [1, 2]. Структурно-функціональні особливості яєчників до сьогодні цікавлять морфологів та клініцистів [3–5].

Відомо, що органоспецифічні особливості кровопостачання статевих органів у конструктивному відношенні адаптоване на швидку структурну перебудову залежно від віку, функціонального стану та патології [6]. З віком знижується функція яєчників, що пов'язують із віковими особливостями ремоделювання їх судин. Разом з тим, кількісні вікові морфологічні зміни артерій яєчників в експерименті не досліджувалися.

**Мета дослідження** – морфометрично вивчити особливості вікового ремоделювання артеріального русла яєчника.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За допомогою комплексів морфологічних методів досліджено артерії яєчників 60 лабораторних статевозрілих білих щурів-самок, яких поділили на 2 групи: перша нараховувала 30 тварин віком 6 місяців, друга – 30 щурів віком 24 місяці. Евтаназію лабораторних статевозрілих білих щурів-самок виконували кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу.

Після евтаназії вирізані шматочки яєчників фіксували в розчині Буена, проводили через етилові спирти зростаючої концентрації та поміщали в парафінові блоки. Мікротомні зрізи товщиною 5–6 мкм після депарафінізації забарвлювали гематоксиліном і еозином, за ван-Гізона, Маллорі, Массоном, толуїдиновим синім [7]. Досліджували артерії середнього (зовнішній діаметр 51–125 мкм) та дрібного (зовнішній діаметр 26–50 мкм) калібрів. Морфометрично визначали зовнішній (ЗД) та внутрішній (ВД) діаметри артерій, товщину медії (ТМ), адвентиції (ТА), індекси Вогенворта (ІВ) та Керногана (ІК), висоту ендотеліоцитів (ВЕ), діаметр їх ядер (ДЯ), ядерно-цитоплазматичне відношення (ЯЦВ) у цих клітинах, відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів (ВОУЕ) [8, 9]. Морфометрію проводили за допомогою світлового мікроскопа «Olimpus BX-2» з цифровою відеокамерою та пакетом прикладних програм «Відео Тест 5,0» та «Відео розмір 5,0».

*reconstruction of the arterial bed of the ovary dominates in small caliber arteries.*

**Key words:** ovary; arteries; morphometry.

Кількісні величини обробляли статистично. Обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Різницю між порівнювальними величинами визначали за критеріями Манна – Уїтні та Стьюдента [8, 10].

Усі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили з дотриманням загальноприйнятих біотичних норм гуманного поводження з лабораторними тваринами відповідно до міжнародних та національних положень стосовно проведення експериментів із залученням тварин – Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах (Україна, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-1У (Україна, 2006) [11].

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Кількісні морфологічні показники артерій середнього та дрібного калібрів яєчників експериментальних тварин досліджуваних вікових груп подано у таблицях 1, 2. Результати аналізу даних показали, що з віком структура артерій яєчників виражено змінювалася. Так, зовнішній діаметр артерій середнього калібру в тварин старшої вікової групи збільшився всього на 0,2 % ( $p>0,05$ ), а внутрішній (просвіт) статистично достовірно ( $p<0,001$ ) зменшився на 5,1 %. Встановлено, що з віком товщина медії, адвентиції та індекс Вогенворта артерій середнього калібру яєчників виражено збільшувалися. Товщина медії вказаних судин із вираженою статистично достовірною різницею ( $p<0,001$ ) зросла при цьому на 9,8 %, адвентиції – на 30,9 % ( $p<0,001$ ), індекс Вогенворта – на 33,5 % ( $p<0,001$ ).

Індекс Керногана артерій середнього калібру яєчників з віком виявився зменшеним на 5,6 % ( $p<0,001$ ), висота ендотеліоцитів – на 3,5 % ( $p<0,05$ ), діаметр їх ядер – на 3,2 % ( $p<0,05$ ). Ядерно-цитоплазматичне відношення у вказаних клітинах при цьому не змінювалися, що свідчило про стабільність клітинного структурного гомеостазу [8, 9]. Відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів із віком з вираженою статистично достовірною різницею ( $p<0,001$ ) зріс у 1,2 раза.

Результати проведених досліджень показали, що артерії дрібного калібру яєчників із віком також структурно змінювалися. При цьому ступінь їх ремоделювання виявився більш вираженим порівняно з артеріями середнього калібру.

**Таблиця 1.** Морфометрична характеристика артерій середнього калібру яєчника експериментальних тварин (M±m)

Показник	Група спостереження	
	перша	друга
ЗД, мкм	93,70±0,42	93,90±0,39
ВД, мкм	62,10±0,30	58,10±0,27***
ТМ, мкм	16,30±0,04	17,90±0,06***
ТА, мкм	9,10±0,03	11,92±0,06***
ІВ, %	227,7±3,1	261,2±3,3***
ІК, %	43,90±0,36	38,30±0,33***
ВЕ, мкм	6,20±0,06	5,98±0,03**
ДЯЕ, мкм	3,10±0,03	3,00±0,02**
ЯЦВ	0,254±0,002	0,254±0,003
ВОПЕ, %	2,30±0,03	2,80±0,03***

Примітка. \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 порівняно з першою групою спостережень.

**Таблиця 2.** Морфометрична характеристика артерій дрібного калібру яєчника експериментальних тварин (M±m)

Показник	Група спостереження	
	перша	друга
ЗД, мкм	44,50±0,42	45,70±0,39*
ВД, мкм	24,10±0,24	21,50±0,21***
ТМ, мкм	8,30±0,04	11,90±0,05***
ТА, мкм	5,95±0,03	6,80±0,04***
ІВ, %	340,9±3,3	451,8±4,8***
ІК, %	29,3±0,2	22,3±0,2***
ВЕ, мкм	6,15±0,06	5,80±0,04**
ДЯЕ, мкм	3,10±0,03	2,93±0,02**
ЯЦВ	0,255±0,002	0,256±0,003
ВОПЕ, %	2,50±0,03	3,20±0,03***

Примітка. \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 порівняно з першою групою спостережень.

Так, зовнішній діаметр артерій дрібного калібру яєчника з віком статистично достовірно зріс на 2,6 %, товщина медії – на 43,3 % (p <0,001), адвентиції – на 14,3 % (p<0,001), індекс Вогенворта – у 1,3 раза (p<0,001).

Внутрішній діаметр артерій дрібного калібру яєчників, виражений статистично достовірною різницею (p<0,001), з віком зменшився на 10,8 %, індекс Керногана – на 7,0 % (p<0,001), висота ендотеліоцитів – на 5,7 % (p<0,01), діаметр їх ядер – на 5,5 % (p<0,01). Зниження морфометричних параметрів досліджуваних клітин свідчило про їх атрофію. Відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів у артеріях дрібного калібру зріс майже у 1,3 раза (p<0,001). Збільшення останнього кількісного морфологічного показника проходило в основному за рахунок апоптично змінених ендотеліоцитів, кількість яких з віком збільшується [12, 13]. Вікове зростання індексу Вогенворта і зменшення індексу Керногана свідчили про зниження пропускну здатності досліджуваних судин та погіршення кровопостачання органа [9].

Більш виражений ступінь вікового ремоделювання артерій дрібного калібру, порівняно з анолічними судинами більших розмірів, пояснюється тим, що

артерії дрібного калібру відіграють основну роль у регуляції кровотоку та повноцінному забезпеченні кровопостачання органа, у них також вищий артеріальний тиск. Деякі дослідники вказують, що артерії дрібного калібру в нормальних фізіологічних умовах виконують більше навантаження, порівняно з більшими судинами, і вони першими реагують на вікові. Різні фізіологічні та гемодинамічні зміни при патологічному стані відбуваються більшою мірою [9].

Зростання з віком кількості ушкоджених ендотеліоцитів також не проходить безслідно для організму. Ендотеліальні клітини сьогодні розглядають як ендокринний орган, який продукує різноманітні біологічно активні речовини. Серед останніх виділяють вазодилататори (оксид азоту) та вазоконстриктори (ендотелін-1), між якими існує рівновага. Порушення структури значної кількості ендотеліоцитів призводить до їхньої дисфункції, збільшення продукції ендотеліну-1, блокади NO-синтази, зниження синтезу NO й активації процесів його деградації. Наведені явища супроводжуються спазмом та звуженням судин, що не лише підтримує, але й посилює гіпоксію, набряк, дистрофію та некробіотичні зміни в клітинах і тканинах [14]. Отримані результати свідчать, що з віком виникає

виражена структурна перебудова артеріального русла яєчників, що супроводжується погіршенням кровопостачання і функції досліджуваного органа.

## ВИСНОВКИ

Вікові особливості ремоделювання артерій яєчника характеризуються їх потовщенням, звуженням

просвіту, атрофією ендотеліоцитів, зростанням товщини медії та адвентиції, відносного об'єму ушкоджених ендотеліоцитів, індексу Вогенворта, зниженням індексу Керногана. Вираження вікової структурної перебудови артеріального русла яєчника домінує в артеріях дрібного калібру.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Запорожан В. М. Акушерство та гінекологія / В. М. Запорожан. – К. : Медицина, 2013. – 408 с.
2. Трускавецький Е. С. Гістологія з основами ембріології / Е. С. Трускавецький. – К. : Вища школа, 2005. – 328 с.
3. Котик А. О. Морфологічна характеристика яєчників при лейоміомі матки / А. О. Котик // Вісник наукових досліджень. – 2015. – № 1. – С. 90–92. DOI: 10.11603/2415-8798/2015.1.4592.
4. Татарчук Т. Ф. Морфологічні особливості яєчників щурів при експериментальному D<sub>3</sub>-гіповітамінозі / Т. Ф. Татарчук, Т. Д. Задорожна, І. Н. Капшук // Health of woman. – 2015. – Vol. 1 (97). – P. 195–198. DOI: 10.15574/HW2015.95.195.
5. Akasha A. Immunohistochemistry in the ovary. Moving beyond the brown and blue / A. Akasha, A. Kato // Mol. Reprod. Dev. – 2017. – Vol. 84 (3). – P. 199–203. DOI:10.1002/mrd.2273.
6. Шерстюк О. А. особенности экстра- и интра-органного кровеносного русла простаты человека / О. А. Шерстюк, Я. А. Тарасенко, А. А. Тихонова // Актуальні питання медичної науки та практики: ДЗ ЗМАПО МОЗ України, 2015. – Вип. 82 (2). – С. 269–273.
7. Методики морфологічних досліджень / М. М. Багрій, В. А. Діброва, О. Г. Попадинець, І. М. Грищук. – Вінниця : Нова книга, 2016. – 240 с.
8. Автандилов Г. Г. Основы количественной патоло-

гической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.

9. Гнатюк М. С. Особливості структурної перебудови артерій язика при десквамативному глоситі / М. С. Гнатюк, І. В. Боднарчук, Л. В. Татарчук // Вісник наукових досліджень. – 2019. – № 2. – С. 85–89. DOI: 10.11603/2415-8798.2019.2.10022.

10. Гжибовский А. И. Сравнение количественных данных двух парных выборок с использованием программного обеспечения STATISTIKA и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. И. Гжибовский, О. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – Т. 3. – С. 5–25.

11. Запорожан В. М. Біоетика і біобезпека / В. М. Запорожан, М. Л. Аряєв. – К. : Здоров'я, 2013. – 456 с.

12. Ащеулова Т. В. Апоптоз: сигнальні шляхи та значення при кардіометаболічній патології / Т. В. Ащеулова. – Харків : Харківський національний медуніверситет, 2016. – 114 с.

13. Хламонова Л. І. Морфологічно-функціональні особливості апоптозу, проблеми та перспективи застосування апоптозу у сучасній медицині / Л. І. Хламонова, М. Д. Северилова, Ю. В. Ткаченко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 2 (4). – С. 185–192.

14. Rubany G. M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2013. – Vol. 22 (4). – P. 51–54.

## REFERENCES

1. Zaporozhyan VM. Obstetrics and gynecology. [Акушерство та гінекологія] Kyiv: Meditsyna; 2013. Ukrainian.
2. Truskavetskyi ES. Histology with the basics of embryology. [Гістологія з основами ембріології] Kyiv: Vyshcha shkola; 2005. Ukrainian.
3. Kotyk AO. Morphofunctional characteristics of ovaries in uterine leiomyoma. Visn nauk dosl. 2015;1: 90-2. DOI: 10.11603/2415-8798/2015.1.4592. Ukrainian.
4. Tatarchuk TF., Zadorozhna TD., Kapshuk IN. Morphological features of the ovaries of rats with experimental D<sub>3</sub>-hypovitaminosis. Zdorov zhin. 2015;1(97): 195-8. DOI: 10.15574/HW2015.95.195. Ukrainian.
5. Akasha A, Kato A. Immunohistochemistry in the ovary. Moving beyond the brown and blue. Mol Reprod Dev. 2017;84(3): 199-203. DOI: 10.1002/mrd.2273.
6. Sherstyuk OA, Tarasenko JaA, Tikhonova AA [Features of extra- and intraorganic bloodstream of the human prostate]. Current issues of medical science and practice: DZ, ZMAPO Ministry of Health of Ukraine. 2015;82(2): 269-73. Ukrainian.
7. Bagriy MM, Dibrova VA, Popadynets OG, Grishchuk IM, ed. MM. Bagriy, VA. Dibrova. Methods of morphological research. [Методики морфологічних досліджень] Vinnytsia: Nova knyha; 2016. Ukrainian.
8. Avtandilov GG Fundamentals of quantitative patho-

logical anatomy. [Основы количественной патологической анатомии] Moscow: Meditsyna; 2002. Russian.

9. Hnatjuk MS, Bodnarchuk IV, Tatarchuk LV. [Features of structural reconstruction of arteries of the tongue at desquamative glossitis]. Visn nauk dosl. 2019;2: 85-9. DOI: 10.11603/2415-8798.2019.2.10022. Ukrainian.

10. Grzhibovsky AI, Ivanov OV, Gorbatova MA. [Comparison of quantitative data of two pair samples using the software Statistica and SPSS: parametric and nonparametric criteria]. Nauka i zdravokh. 2016; 3: 5-25. Ukrainian. DOI:1034689/SH/2026.18.3001.

11. Zaporozhyan VM, Aryaev ML. Bioethics and biosafety. [Біоетика і біобезпека] Kyiv: Zdorovia; 2013. Ukrainian.

12. Ashcheulova TV. Apoptosis: signaling pathways and significance in cardiometabolic pathology. [Апоптоз: сигнальні шляхи та значення при кардіометаболічній патології] Kharkiv, 2016. Ukrainian.

13. Khlamanova LI, Severilova MD, Tkachenko JuV. [Morphofunctional features of apoptosis. Problems and prospects of apoptosis in modern medicine]. Ukr zhurn med, biol i sport. 2021;2(4): 185-91. Ukrainian.

14. Rubany GM. [The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases]. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2013;22(4): 51-4.

## ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАЦІЙНОЇ КАРДІОІНТЕРВАЛОМЕТРІЇ У ЩУРІВ-САМЦІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ КАСТРАЦІЇ ТА СТРЕСУ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ

**Зміни показників варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів-самців, які зазнали кастрації та стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця**

**Р. Б. Друзюк, О. В. Денефіль**

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

**Резюме.** Вивчення ролі автономної нервової системи при дії стресу на організм є актуальним. Кате-холаміни, що виділяється при цьому, спричиняють порушення в роботі серця і сприяють розвитку серцево-судинної патології. Стрес також викликає пригнічення синтезу тестостерону та сперматогенезу.

**Мета дослідження** – провести аналіз змін показників варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів, які зазнали кастрації і стресу в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця (АПС).

**Матеріали і методи.** Дослідження виконано на 240 білих щурах-самцях лінії Вістар. Тварин поділили на 4 серії: 1 – контроль, 2 – стрес, 3 – кастрація, 4 – кастрація і стрес. Для АПС щурам вводили одноразово внутрішньом'язово 0,18 % розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси. Стрес викликали з 1,5 до 3-місячного віку шляхом постійного утримування у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі. Для дослідження варіабельності серцевого ритму було використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії. Кастрацію і реєстрацію ЕКГ проводили під тіопентал-натрієвим знеболюванням. ЕКГ реєстрували у контролі, через 1, 3, 7, 14 і 28 діб після АПС.

**Результати.** При аналізі показників варіаційної кардіоінтервалометрії у контрольних групах відмічено зміни, що вказують на адаптацію до змодельованих умов. У 1 серії тварин через 3 доби від розвитку АПС були більші зміни моди (Mo). Через 1 добу, порівняно з контролем, зменшилася на 57,5 % ( $p < 0,05$ ) амплітуда моди (AMo), індекс напруження (IH) у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), зріс варіаційний розмах ( $\Delta X$ ) на 46 % ( $p < 0,05$ ). У 2 серії відмічено достовірно найвираженіші зміни через 28 діб (зріс  $\Delta X$  на 40 %, зменшилася ЧСС на 10,4 % і IH у 2,3 раза). У 3 серії через 1 добу відмічено достовірні зміни усіх показників. Через 3 доби показники значно покращувалися, але через 7 діб знову погіршувалися і залишалися такими до кінця експерименту. В 4 серії найгіршими періодами виявилися терміни через 7 діб (зросла Mo на 27,4 %, зменшилася AMo на 80,3 %, зріс

**Changes of indices of variation cardiointervalometry in male rats with castration and stress in the development of adrenaline heart damage**

**R. B. Druzhyuk, O. V. Denefil**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: denefil@tdmu.edu.ua

**Summary.** Studying the role of the autonomic nervous system in the effect of stress on the body is relevant. The catecholamines released in this case cause disturbances in the work of the heart and contribute to the development of cardiovascular pathology. Stress also causes suppression of testosterone synthesis and spermatogenesis.

**The aim of the study** – to analyze changes in variational cardiointervalometry indicators in castrated and stressed rats during the development of adrenaline heart damage (AHD).

**Materials and Methods.** The study was performed on 240 white male Wistar rats. The animals were divided into four series: 1 – control, 2 – stress, 3 – castration, 4 – castration and stress. For AHD, rats were injected once intramuscularly with a 0.18 % solution of adrenaline hydrotartrate at the rate of 0.5 mg/kg of weight. Stress was induced from 1.5 to 3 months of age by constant housing in cages with a limitation of living space twice. The method of variational cardiointervalometry was used to study heart rate variability. Castration and ECG recording were performed under thiopental-sodium anesthesia. ECG was recorded in control, 1, 3, 7, 14 and 28 days after AHD.

**Results.** During the analysis of variational cardiointervalometry indices, changes were noted in the control groups, indicating adaptation to the simulated conditions. In 1 series of animals, 3 days after the development of AHD, there were larger changes in fashion (Mo). After 1 day, compared to the control, the amplitude of the mode (AMo) decreased by 57.5 % ( $p < 0.05$ ), the stress index (SI) by 2.3 times ( $p < 0.05$ ), the variation score increased ( $\Delta X$ ) by 46 % ( $p < 0.05$ ). In the 2nd series, the most significant changes were observed after 28 days ( $\Delta X$  increased by 40 %, heart rate decreased by 10.4 % and SI by 2.3 times). In the 3rd series, after 1 day, reliable changes in all indicators were noted. After 3 days, the indicators improved significantly, but after 7 days they worsened again and remained so until the end of the experiment. In series 4, the worst periods were the periods after 7 days (Mo increased by 27.4 %, AMo decreased by 80.3 %,  $\Delta X$

$\Delta X$  на 69,8 %, зменшилися ЧСС на 27,6 % і ІН у 4,1 раза) і через 28 днів (зросла Мо на 12 %, зменшилася АМо на 48,6 %, зріс  $\Delta X$  на 23,8 %, зменшилися ЧСС на 12,3 % і ІН у 2,2 раза).

**Висновки.** Виявлено різницю у забезпеченні автономної регуляції серцевого ритму в тварин, які зазнали стресу і кастрації, що може викликати найбільше ураження серця при надмірному виділенні адреналіну. Для тварин, які знаходяться у звичайних умовах, – до кінця 3 доби; для тварин, які ведуть малорухливий спосіб життя, – 28 доба; для тварин, які зазнали кастрації, – 1 доба і період від 7 до 28 доби. У тварин із комбінованою патологією найуразливішими є 7 і 28 доби.

**Ключові слова:** автономна нервова система; варіаційна кардіоінтервалометрія; адреналін; серце; стрес; кастрація.

## ВСТУП

Дія еустресу і дистресу на організм вивчається протягом багатьох десятиліть [1]. В силу подій сьогодення у світі велика кількість людей піддається впливу не тільки фізіологічного стресу, але й стресу надмірної сили. Однією із систем, що найбільше реагує на його вплив, є серцево-судинна система. Захворювання, що пов'язані з нею, продовжують лідирувати в усьому світі [2, 3]. Для вивчення даної патології в експерименті використовують модель катехоламінового пошкодження [4–6]. Іншою проблемою сьогодення є гіподинамія, що також є одним із факторів ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи [7]. На сьогодні продовжує триматися на високому рівні кількість хворих на COVID-19 (хоча відмічається легший перебіг хвороби), що може впливати на порушення сперматогенезу. Стрес у тварин викликає пригнічення синтезу тестостерону та сперматогенезу у зв'язку з блокадою гонадоліберинових рецепторів і зменшенням викиду лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів, що призводить до припинення секреції тестостерону та гаметогенезу [8]. І один, і другий фактори викликають чоловіче безпліддя. Очевидно, що при таких впливах будуть порушуватися регуляторні процеси, зокрема з боку автономної нервової системи.

**Метою дослідження** було провести аналіз змін показників варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів, які зазнали кастрації і стресу в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця (АПС).

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження виконано на 240 білих щурах-самцях лінії Вістар, яких утримували в одному приміщенні на стандартному раціоні та режимі віварію. Усіх тварин поділили на 4 серії: 1 – контроль, 2 – стрес, 3 – кастрація, 4 – кастрація і стрес. Для відтворення АПС щурам вводили одноразово внутрішньом'язово 0,18 % розчин адреналіну гідро-

increased by 69.8 %, HR decreased by 27.6 % and SI by 4.1 times) and after 28 days (Mo increased by 12 %, AMo decreased by 48.6 %,  $\Delta X$  increased by 23.8 %, heart rate decreased by 12.3 % and SI by 2.2 times).

**Conclusions.** The difference in ensuring the autonomous regulation of the heart rhythm in animals that have stress and castration, which can cause the greatest damage to the heart in case of excessive release of adrenaline, has been revealed. For animals that are in normal conditions – until the end of 3 days; for animals that have hypodynamic lifestyle – 28 days; for animals that have castration – 1 day, and the period from 7 to 28 days. In animals with combined pathology, the 7th and 28th days are the most vulnerable.

**Key words:** autonomic nervous system; variational cardiointervalometry; adrenaline; heart; stress; castration.

тартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси (фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) [9]. Така доза адреналіну викликає достовірні регуляторні зміни функціонування серцево-судинної системи за будь-яких умов зовнішнього середовища уже через 1 год після уведення препарату, не викликаючи летальності серед тварин.

Стрес у щурів викликали з 1,5 до 3-місячного віку. Тварин постійно утримували у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі протягом 1,5 місяця [10].

На момент початку відтворення АПС усі тварини мали 4 місяці, після введення адреналіну гідротартрату у відповідних до маси тіла об'ємах через 1, 3, 7, 14 і 28 днів під тіопентал-натрієвим наркозом здійснювали реєстрацію ЕКГ. Експериментальне моделювання зменшення рівня статевих гормонів у щурів здійснювали за допомогою кастрації під тіопентал-натрієвим знеболюванням (40 мг/кг) хірургічно за методом Я. Д. Кіршенבלата через серединний розтин передньої черевної стінки [11, 12].

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

Для дослідження варіабельності серцевого ритму було використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії [13]. Для цього використовували пристрій «Кардіолаб» (Харків, Україна). Проводили запис 1000 кардіоінтервалів R–R. За допомогою комп'ютерної програми проводився аналіз ЕКГ і розрахунок частоти серцевих скорочень (ЧСС,  $\text{хв}^{-1}$ ); варіаційного розмаху кардіоінтервалів ( $\Delta X$ , с); моди (Mo, с); амплітуди моди (АМо, %); індексу напруження ( $\text{ІН} = \text{АМо} / (2 \cdot \Delta X \cdot \text{Мо})$ ); індексу вегетативної

рівноваги ( $IBP=AMo/\Delta X$ ); вегетативного показника ритму ( $ВПР=1/(Mo \cdot \Delta X)$ ); показника адекватності процесів регуляції ( $ПАПР=AMo/Mo$ ). Реєстрацію ЕКГ здійснювали під тіопентал-натрієвим наркозом ( $40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  маси тіла тварини внутрішньочеревно).

Достовірність отриманих відмінностей між результатами (мінімальний рівень значущості  $p < 0,05$ )

оцінювали за допомогою критеріїв Крускала – Уолліса та Ньюмена – Кейлса (програма BioStat, AnalystSoft Inc).

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі показників варіаційної кардіоінтервалометрії (табл. 1, 2) у контрольних групах усіх 4 серій

**Таблиця 1.** Зміни показників математичного аналізу серцевого ритму в щурів при розвитку адреналінового пошкодження серця ( $M \pm \sigma$ ,  $n=10$ )

Група	Показник				
	Mo, с	AMo, %	$\Delta X$ , с	ЧСС, $\text{хв}^{-1}$	ІН, $\text{х}10^3$ , ум. од.
Серія 1. Контроль					
Контроль (інтактні)	0,1363 $\pm$ 0,0057	36,7 $\pm$ 1,6	0,0050 $\pm$ 0,0011	440 $\pm$ 19	28,059 $\pm$ 6,022
1 доба	0,1371 $\pm$ 0,0065	23,3 $\pm$ 1,8*	0,0073 $\pm$ 0,0010*	438 $\pm$ 22	11,973 $\pm$ 2,226*
3 доби	0,1588 $\pm$ 0,0146*,**	38,6 $\pm$ 3,3**	0,0074 $\pm$ 0,0010*	380 $\pm$ 36*,**	16,730 $\pm$ 2,711*,**
7 діб	0,1290 $\pm$ 0,0026**	40,7 $\pm$ 6,1	0,0043 $\pm$ 0,0008**	465 $\pm$ 9**	38,367 $\pm$ 11,929**
14 діб	0,1314 $\pm$ 0,0061	32,4 $\pm$ 2,1**	0,0058 $\pm$ 0,0004**	457 $\pm$ 20	21,410 $\pm$ 2,168**
28 діб	0,1416 $\pm$ 0,0063	37,6 $\pm$ 6,6	0,0054 $\pm$ 0,0010	424 $\pm$ 19	25,679 $\pm$ 7,745
Серія 2. Стрес					
Контроль (стрес)	0,1230 $\pm$ 0,0027#	31,2 $\pm$ 1,9#	0,0065 $\pm$ 0,0009	488 $\pm$ 11#	19,815 $\pm$ 2,511#
1 доба	0,1348 $\pm$ 0,0027*	54,0 $\pm$ 3,7*,#	0,0040 $\pm$ 0,0000*,#	445 $\pm$ 9*	50,077 $\pm$ 3,653*
3 доби	0,1209 $\pm$ 0,0071**,#	39,4 $\pm$ 2,1**,#	0,0041 $\pm$ 0,0003*,#	497 $\pm$ 30**,#	40,053 $\pm$ 3,873*,**,#
7 діб	0,1270 $\pm$ 0,0109	37,0 $\pm$ 11,8	0,0062 $\pm$ 0,0018**,#	475 $\pm$ 42	27,031 $\pm$ 15,836
14 діб	0,1294 $\pm$ 0,0079	27,3 $\pm$ 2,6#	0,0072 $\pm$ 0,0016	465 $\pm$ 28	15,727 $\pm$ 5,261
28 діб	0,1360 $\pm$ 0,0034*	23,6 $\pm$ 4,2*,#	0,0091 $\pm$ 0,0012*,#	442 $\pm$ 12*	9,739 $\pm$ 2,420*,#
Серія 3. Кастрація					
Контроль (кастрація)	0,1255 $\pm$ 0,0053#	36,9 $\pm$ 2,8###	0,0040 $\pm$ 0,0000 #,###	479 $\pm$ 21	36,836 $\pm$ 3,395###
1 доба	0,1533 $\pm$ 0,0051*,#,#	17,3 $\pm$ 2,0*,#,#	0,0128 $\pm$ 0,0011*, #,###	392 $\pm$ 13*,#,#	4,467 $\pm$ 0,701*,#,#
3 доби	0,1319 $\pm$ 0,0050**,#	54,4 $\pm$ 7,8**,#,#	0,0044 $\pm$ 0,0010**,#	455 $\pm$ 17**,#	49,147 $\pm$ 15,646**,#
7 діб	0,1149 $\pm$ 0,0040**,#	31,5 $\pm$ 5,4**	0,0070 $\pm$ 0,0012**, #	522 $\pm$ 19**,#,#	20,489 $\pm$ 6,561*,#
14 діб	0,1592 $\pm$ 0,0042**, #,###	32,3 $\pm$ 4,9	0,0078 $\pm$ 0,0004*,#	376 $\pm$ 10**,#,#	13,071 $\pm$ 2,301**,#
28 діб	0,1542 $\pm$ 0,0065*,#,#	34,5 $\pm$ 3,6###	0,0075 $\pm$ 0,0011*,#	389 $\pm$ 16*,###	15,327 $\pm$ 3,387*,###
Серія 4. Кастрація + Стрес					
Контроль (кастрація + стрес)	0,1341 $\pm$ 0,0066###	33,0 $\pm$ 3,8	0,0063 $\pm$ 0,0011####	448 $\pm$ 22###	20,487 $\pm$ 6,915####
1 доба	0,1338 $\pm$ 0,0058####	44,4 $\pm$ 2,8*,#,#, ###	0,0052 $\pm$ 0,0010#, ###,###	448 $\pm$ 18####	33,510 $\pm$ 9,013#,##, ###
3 доби	0,1342 $\pm$ 0,0023#,##	30,1 $\pm$ 3,8**,#,#, ###	0,0073 $\pm$ 0,0017###, ###	447 $\pm$ 8#,##	16,209 $\pm$ 3,818**,##, ###
7 діб	0,1708 $\pm$ 0,0034**,#, ##,###	18,3 $\pm$ 2,4**,#, ##,###	0,0107 $\pm$ 0,0012*,#, ##,###	351 $\pm$ 7**,#,#, ###	5,058 $\pm$ 0,867**,#, ##,###
14 діб	0,1411 $\pm$ 0,0060**,###	39,9 $\pm$ 3,3**,#,#	0,0053 $\pm$ 0,0009 ###	425 $\pm$ 18**,###	27,521 $\pm$ 5,567**,##, ###
28 діб	0,1502 $\pm$ 0,0043*,##	22,2 $\pm$ 3,3**,#, ###	0,0078 $\pm$ 0,0004*,#	399 $\pm$ 11*,##	9,492 $\pm$ 1,569*,**,###

Примітки: 1) \* – вірогідні відмінності з контролем у межах серії;  
2) \*\* – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії;  
3) # – вірогідні відмінності з відповідним терміном 1 серії;  
4) ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном 2 серії;  
5) ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном 3 серії.

**Таблиця 2.** Зміни розрахункових показників математичного аналізу серцевого ритму в щурів при розвитку адреналінового пошкодження серця ( $M \pm \sigma$ ,  $n=10$ )

Група	Показник		
	ІВР, ум. од.	ВПР, ум. од.	ПАПР, ум. од.
Серія 1. Контроль			
Контроль (інтактні)	7628±1579	1533±342	0,269±0,012
1 доба	3265±543*	1027±164*	0,170±0,017*
3 доби	5258±600*,**	876±176*	0,244±0,027**
7 діб	9898±3094**	1861±348**	0,315±0,046
14 діб	5638±776**	1318±71**	0,247±0,012**
28 діб	7275±2354	1351±260	0,265±0,043
Серія 2. Стрес			
Контроль (стрес)	4868±608*	1270±152	0,254±0,018
1 доба	13496±925*, #	1854±36*, #	0,400±0,029*, #
3 доби	9638±486	2035±203#	0,327±0,027*,#
7 діб	6443±3632	1392±478**	0,295±0,104
14 діб	4015±1187	1134±296	0,212±0,028
28 діб	2653±698*, #	821±112*,#	0,173±0,029#
Серія 3. Кастрація			
Контроль (кастрація)	9223±701	1995±87#, ###	0,294±0,027
1 доба	1366±215*, #	515±49*, #, ###	0,112±0,013*, #, ###
3 доби	12947±3939**, #	1801±403**, #	0,412±0,062**, #, ###
7 діб	4698±1523*,**	1279±236*,#	0,274±0,048**
14 діб	4145±647*	808±53*,**,#	0,203±0,035*
28 діб	4690±859*, ###	892±204*	0,223±0,027*
Серія 4. Кастрація + Стрес			
Контроль (кастрація + стрес)	5436±1584#, ###	1228±298###	0,247±0,038
1 доба	8927±2252#, ###	1501±350###	0,332±0,023*, #, ###, ###
3 доби	4351±1044**, #, ###, ###	1069±237###, ###	0,226±0,024**, #, ###, ###
7 діб	1728±309*,**,#, #, ###, ###	552±52*,**,#, #, ###, ###	0,107±0,013*,**,#, #, ###, ###
14 діб	7779±1673**, #, ###, ###	1382±276**, ###	0,282±0,018**, #, ###, ###
28 діб	2848±482*,**,#, ###	856±60*,**,#	0,147±0,021*,**,#, #, ###

Примітки: 1) \* – вірогідні відмінності з контролем у межах серії;  
 2) \*\* – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії;  
 3) # – вірогідні відмінності з відповідним терміном 1 серії;  
 4) ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном 2 серії;  
 5) ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном 3 серії.

відмічено наступне. Значення  $M_0$  зменшувалося у щурів 2 серії, порівняно з 1, на 10,8 % ( $p < 0,05$ ) і було меншим, порівняно з 4 серією тварин, на 9 % ( $p < 0,05$ ). Також воно було меншим у 3 серії щурів, порівняно з 1, на 8,6 % ( $p < 0,05$ ). Можна вважати, що і стрес, і кастрація спричинюють зростання виділення катехоламінів наднирковими залозами, хоча поєднана патологія практично не впливає на такий процес, тобто спричинює адаптацію до стресу.  $M_0$  достовірно зменшувалася, порівняно з контролем, тільки у 2 серії щурів на 17,6 % ( $p < 0,05$ ) і була меншою цієї серії, порівняно з 3, на 18,3 % ( $p < 0,05$ ). Очевидно, що при гіпокнезії у відповідь на зростання виділення катехоламінів наднирковими залозами відбувається компенсаторне зниження виділення катехоламінів нервовими терміналями. Такі зміни можуть вказувати на більшу реакцію автономної нервової системи саме при кастрації. Найнижчі

значення  $\Delta X$  відмічено у 3 серії щурів, порівняно з 1 серією, на 12,5 % ( $p < 0,05$ ), з 2, – на 16,2 % ( $p < 0,05$ ), з 3, – на 15,7 % ( $p < 0,05$ ), що також можна вважати адекватною реакцією на стрес при гіперкатехоламініемії. ЧСС зростала у 2 серії щурів, порівняно з 1, на 10,9 % ( $p < 0,05$ ) і була більшою в цій серії, порівняно з 4 серією, на 8,9 % ( $p < 0,05$ ). При цьому відмічено зменшення напруженості регуляторних механізмів у 2 серії, порівняно з 1, на 41,6 % ( $p < 0,05$ ) і зменшення ІН у 4 серії щурів, порівняно з 3, на 79,8 % ( $p < 0,05$ ). Очевидно, гіподинамія спричинює зменшення напруженості регуляторних механізмів.

У 1 серії тварин при розвитку АПС відмічено достовірно більші показники  $M_0$  через 3 доби як порівняно з контролем, так і з попереднім терміном дослідження (на 16,5 і 15,8 %), яка відновлювалася до контрольних значень через 7 діб.  $M_0$  зменшилася через 1 добу, порівняно з контролем,

на 57,5 % ( $p < 0,05$ ) і відновлювалася через 3 доби до контрольних показників. Зменшення АМо відмічено також через 14 діб, порівняно з попереднім терміном дослідження, але показники достовірно не відрізнялися від контрольних. Через 1 добу, порівняно з контролем, відмічено зростання  $\Delta X$  на 46 % ( $p < 0,05$ ) і зменшення ІН у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), що можна розцінювати в цей час як компенсаторну реакцію, направлену на оксигензберігаючий ефект при розвитку пошкодження. А через 3 доби вже відмічено зменшення ЧСС, що при аналогічних змінах  $\Delta X$  і ІН можна розцінити як предиктор виникнення аритмій на фоні недостатніх механізмів регуляції при сформованій патології (кардіоміопатії). Через 7 діб відновлюються до контрольних значень  $\Delta X$ , ЧСС і ІН, які в подальші терміни не відрізняються від контролю. Можливо, у ці терміни відбулося зростання кількості функціонуючих капілярів, що потребує подальшого дослідження. Усі результати підтверджуються і розрахунковими показниками: ІВР, ВПР, ПАПР. Уразливим періодом за цих умов розвитку патологічного процесу є час від початку введення адреналіну до кінця 3 доби.

У 2 серії тварин відмічено достовірно більші показники Мо, порівняно з контролем даної серії, через 1 добу – на 9,6 % ( $p < 0,05$ ) і через 28 діб, порівняно з 14 добою, на 5,1 % ( $p < 0,05$ ), через 1 добу значно зріс ІВР, ВПР, ПАПР. Через 3 доби Мо зменшувалися, порівняно з попередньою добою, але були достовірно меншими, порівняно з 1 серією тварин. Такі показники вказували на значне виділення катехоламінів наднирковими залозами у тварин, які вели малорухомий спосіб життя через 3 доби, порівняно зі звичайним руховим режимом. АМо значно зростала через 1 добу на 73,1 % ( $p < 0,05$ ) і достовірно перевищувала значення 1 серії тварин у цей час в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ). Через 3 доби АМо зменшувалася, але значень контролю цієї серії не досягала. Також відмічено зменшення її через 28 діб, порівняно з контролем, на 32,2 % ( $p < 0,05$ ), що також було меншим, порівняно з 1 серією щурів, на 59,3 % ( $p < 0,05$ ). Через 1 добу, порівняно з контролем, зафіксовано достовірне зменшення  $\Delta X$  на 62,5 % ( $p < 0,05$ ) і зростання ІН у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), що може вказувати на менший оксигензберігаючий ефект і можливо більше ураження міокарда у цей термін дослідження, порівняно з 1 серією щурів, хоча й ЧСС зменшувалася на 9,7 % ( $p < 0,05$ ). Через 3 доби  $\Delta X$  залишався далі зниженим, але зменшувався ІН і зростала ЧСС, що можна розцінювати як компенсаторну реакцію, з перебудовою симпатичної регуляції з центрального на периферійний контур. Через 7 діб  $\Delta X$  відновлювався до значень контролю, а ЧСС і ІН теж від початкових показників

не відрізнялися. Через 28 діб, порівняно з контролем, знов спостерігалось зростання  $\Delta X$  на 40 % ( $p < 0,05$ ), зменшення ЧСС на 10,4 % ( $p < 0,05$ ) й ІН у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ). Усі результати підтверджуються і розрахунковими показниками: ІВР, ВПР, ПАПР. Такі результати вказують на високий ризик аритмій, раптової смерті у цій групі тварин, що можливо пов'язано із розвитком кардіоміопатії, кардіосклерозу та серцевої недостатності. Найуразливішим періодом за цих умов розвитку патологічного процесу є 28 доба.

У 3 серії тварин через 1 добу, порівняно з контролем, відмічено достовірні зміни усіх показників (зросла Мо на 22,1 %, зменшилася АМо у 2,1 раза, зріс  $\Delta X$  у 3,2 раза, зменшилися ЧСС на 22,2 % й ІН у 8,2 раза). Через 3 доби показники значно покращувалися за рахунок централізації управління серцевим ритмом (зросла АМо, порівняно з попереднім терміном, у 3,1 раза), що допомогло відновити регуляторні механізми. Через 7 діб картина знову погіршувалася: збільшився вплив парасимпатичної ланки автономної нервової системи ( $\Delta X$  – на 75 %) більшою мірою, ніж симпатичного (Мо зменшилася на 9,2 %), що спричинило зменшення ІН на 79,8 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з початковими даними цієї серії. Погіршення регуляторних процесів відмічено через 14 діб і такі ж зміни залишалися до кінця експерименту. Регуляторне забезпечення серцевим ритмом з боку автономної нервової системи було значно гіршим, ніж у 1 серії щурів. Усі результати підтверджуються і розрахунковими показниками: ІВР, ВПР, ПАПР. Уразливими періодами за цих умов розвитку патологічного процесу є 1 доба, і період від 7 до 28 доби.

У 4 серії тварин найгіршими періодами виявилася терміни через 7 діб (зросла Мо на 27,4 %, зменшилася АМо на 80,3 %, зріс  $\Delta X$  на 69,8 %, зменшилися ЧСС на 27,6 % і ІН у 4,1 раза) і через 28 діб (зросла Мо на 12 %, зменшилася АМо на 48,6 %, зріс  $\Delta X$  на 23,8 %, зменшилися ЧСС на 12,3 % і ІН у 2,2 раза). Усі результати підтверджуються і розрахунковими показниками: ІВР, ВПР, ПАПР.

## ВИСНОВКИ

Виявлено різницю у забезпеченні автономної регуляції серцевого ритму в тварин, які зазнали стресу і кастрації, що може викликати найбільше ураження серця при надмірному виділенні адреналіну. Для тварин, які знаходяться у звичайних умовах, – до кінця 3 доби; для тварин, які ведуть малорухомий спосіб життя, – 28 доба; для тварин, які зазнали кастрації, – 1 доба і період від 7 до 28 доби. У тварин із комбінованою патологією найуразливішими є 7 і 28 доби.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Golbidi S. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes / S. Golbidi, J. C. Frisbee, I. Laher // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 308 (12). – P. 1476–1498.
2. Stress and inflammation in coronary artery disease: A review psychoneuroendocrineimmunology-based / M. Fioranelli, A. G. Bottaccioli, F. Bottaccioli [at al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – No. 9. – P. 2031.
3. Kivimäki M. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease / M. Kivimäki, A. Steptoe // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2018. – No. 15 (4). – P. 215–229.
4. Salama A. The cardio and renoprotective role of ginseng against epinephrine-induced myocardial infarction in rats: Involvement of angiotensin II type 1 receptor/protein kinase C / A. Salama, D. Mansour, R. Hegazy // *Toxicol. Rep.* – 2021. – No. 8. – P. 908–919.
5. The expression of thioredoxin-1 in acute epinephrine stressed mice / J. J. Jia, X. S. Zeng, K. Li [at al.] // *Cell. Stress. Chaperones.* – 2016. – No. 21. – P. 935–941.
6. Cardioprotective capacity of a novel (E)-N'-(1-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)ethylidene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide against isoproterenol-induced myocardial infarction by moderating biochemical, oxidative stress, and histological parameters / E. Khdhiri, K. Mnafigui, M. Ncir [at al.] // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2021. – No. 35 (6). – P. e22747.
7. Шеремет І. В. Формування здорового способу життя як складова фізичної культури і спорту / І. В. Шеремет // *Наукові записки: серія педагогіка.* – 2014. – № 2. – С. 146–151.

## REFERENCES

1. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308(12): H1476-1498.
2. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Bianchi M, Rovesti M., Rocca MG. Stress and inflammation in coronary artery disease: A review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Front Immunol.* 2018;9: 2031.
3. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(4): 215-29.
4. Salama A, Mansour D, Hegazy R. The cardio and renoprotective role of ginseng against epinephrine-induced myocardial infarction in rats: Involvement of angiotensin II type 1 receptor/protein kinase C. *Toxicol Rep.* 2021;8: 908-19.
5. Jia JJ, Zeng XS, Li K, Ma LF, Chen L, Song XQ. The expression of thioredoxin-1 in acute epinephrine stressed mice. *Cell Stress Chaperones.* 2016;2: 935-941.
6. Khdhiri E, Mnafigui K, Ncir M, Feriani A, Ghazouani L, Hajji R, Jallouli D, Abid M, Jamoussi K, Allouche N, Ammar H, Abid S. Cardioprotective capacity of a novel (E)-N'-(1-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)ethylidene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide against isoproterenol-induced myocardial infarction by moderating biochemical, oxidative stress, and histological parameters. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(6): e22747.

8. Chronic administration of corticosterone impairs LH signal transduction and steroidogenesis in rat Leydig cells / B. Sankar, R. Maran, R. Sivakumar [at al.] // *J. Steroid Biochem.* – 2000. – No. 72 (3–4). – P. 155–162.
9. Денефіль О. В. Зміни автономного балансу серцевого ритму тварин при дії адреналіну за різних типів погоди / О. В. Денефіль // *Запорізький медичний журнал.* – 2008. – № 4. – С. 14–15.
10. Денефіль Ольга Володимирівна (UA); Міц Рина Романівна (UA) Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу, підсиленого дією гострого стресу. Патент на корисну модель № 99821. Номер заявки: u201414143. Дата подання заявки: 29.12.2014. Дата, з якої є чинними права: 25.06.2015 МПК: G09B 23/28 (2006.01). Патент опубліковано 25.06.2015, бюл. № 12/2015
11. Aloisi A. M. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats / A. M. Aloisi, I. Ceccarelli, P. Fiorenzani // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2003. – No. 1007 (1). – P. 232–237.
12. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization / S. Joshi, S. Shaikh, S. Ranpura, V. Khole // *Reproduction.* – 2003. – No. 125 (4). – P. 495–507.
13. Baeovsky R. M. Methodical recommendations use kardivar system for determination of the stress level and estimation of the body adaptability standards of measurements and physiological interpretation. 2008. – P. 1–42.

7. Sheremet IV. Healthy lifestyle as a component of physical training and sport. *Naukovi zapysky: seriya pedahohika.* 2014;2: 146-51. Ukrainian.
8. Sankar B, Maran R, Sivakumar R, Govindarajulu P, Balasubramanian K. Chronic administration of corticosterone impairs LH signal transduction and steroidogenesis in rat Leydig cells. *J. Steroid Biochem.* 2000;72(3-4): 155-62.
9. Denefil OV. Autonomic balance changes of heart rate in animals at adrenaline action and different weather types. *Zaporiz me zhurnal.* 2008;4: 14-5. Ukrainian.
10. Patent No. 99821 IPC: G 09 B 23/28; Method of chronic immobilization stress simulating, strengthened by the acute stresses. Denefil OV, Mitz IR. No. u201414143; Bul. No 12. Ukrainian.
11. Aloisi AM. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2003;1007(1): 232-7.
12. Joshi S. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization. *Reproduction.* 2003;125(4): 495-507.
13. Baeovsky RM. Methodical recommendations use kardivar system for determination of the stress level and estimation of the body adaptability standards of measurements and physiological interpretation. 2008; 1-42.

УДК 616.45--091.8:612.766.2-006:616.441-008.64]-092.9  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4.13165

І. М. Кліщ<sup>1</sup>, П. Г. Лихацький<sup>1</sup>, Г. О. Гаврилюк-Скиба<sup>2</sup>, О. П. Андрійшин<sup>1</sup>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>1</sup>  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ<sup>2</sup>

## ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЗА УМОВ ЗМОДЕЛЬОВАНОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ

Гістологічні зміни надниркових залоз за умов змодельованого іммобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу

І. М. Кліщ<sup>1</sup>, П. Г. Лихацький<sup>1</sup>, Г. О. Гаврилюк-Скиба<sup>2</sup>,  
О. П. Андрійшин<sup>1</sup>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>1</sup>  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ<sup>2</sup>

Histological changes of adrenal gland under conditions of immobilization stress on the background of hypothyroidism

I. M. Klishch<sup>1</sup>, P. H. Lykhatskyi<sup>1</sup>, H. O. Havryliuk-Skiba<sup>2</sup>,  
O. P. Andriyishyn<sup>1</sup>

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University<sup>1</sup>  
O. Bohomolets National Medical University, Kyiv<sup>2</sup>

email: klishch@tdmu.edu.ua

**Резюме.** Дія фактора стресу, не залежно від його походження, викликає ланцюг захисних реакцій організму. Надниркові залози є стрес-чутливим органом, за їх морфологічним станом можна характеризувати розвиток адаптаційних механізмів у даних умовах.

**Мета дослідження** – вивчити особливості ремоделювання кіркової та мозкової речовини надниркових залоз щурів за умов іммобілізаційного стресу та стресу, що відбувався на тлі експериментального гіпотиреозу.

**Матеріали і методи.** Експеримент проведено на 20 статевозрілих білих щурах-самцях. Гіпотиреоз моделювали щоденним введенням *per os* за допомогою зонда фармакопейного тиреостатика «Мерказоліл» у дозі 25 мг/кг протягом 21-ї доби. Іммобілізаційний стрес моделювали шляхом прив'язування щурів у положенні на спині за 4 кінцівки без обмеження рухомості голови тривалістю 3 год. Дослідження виконували через 2 год (стадія тривоги) після завершення дії фактора стресу згідно із загальноприйнятими методиками.

**Результати.** При мікроскопічному дослідженні надниркових залоз за умов іммобілізаційного стресу встановлено ознаки деструктивних змін в органі. Наявні поодинокі кровонаповнені та розширені судини. Визначались клітини з ознаками деструкції та набряком цитоплазми. Характерним була наявність ендокриноцитів із незначною кількістю ліпідних включень, нерівномірно розподілених у цитоплазмі клітин. Мікроскопічні дослідження надниркових залоз через 2 год після дії фактора стресу на тлі гіпотиреозу показали більш суттєві зміни в будові органа. Наявним був периваскулярний набряк. Сполучнотканинна капсула потовщена. Поодинокі клітини були некротично змінені та мали пікнотичні ядра. Чисельні ендокриноцити були бідні на ліпідні включення, або повністю позбавлені їх. У мозковій речовині наявні деструктивно змінені хромафіноцити з явищами набряку та вакуолізацією цито-

**Summary.** The action of the stress factor, regardless of its origin, causes a chain of protective reactions of the body. Adrenal gland is a stress-sensitive organ, the development of adaptation mechanisms under these conditions can be characterized by its morphological state.

**The aim of the study** – to investigate the features of histological changes in the adrenal glands of rats under the conditions of immobilization stress, which occurred on the background of experimental hypothyroidism.

**Materials and Methods.** The experiment was conducted on 20 sexually mature white male rats. Hypothyroidism was modeled by daily *per os* injection using a probe of the pharmacopoeial mercazole thyrostatics at a dose of 25 mg/kg during the 21st day. Immobilization stress was modeled by tying rats in a supine position by 4 limbs without restricting head mobility for 3 hours. The study was conducted 2 hours later (anxiety stage) after the end of the stressor. Histological studies were carried out according to generally accepted methods.

**Results.** Microscopic examination of the adrenal glands under conditions of immobilization stress revealed signs of destructive changes in the organ. Single blood-filled and dilated vessels were present. Cells with signs of destruction and swelling of the cytoplasm were determined. The presence of endocrinocytes with a small amount of lipid inclusions unevenly distributed in the cytoplasm of cells was characteristic. Microscopic studies of the adrenal glands 2 hours after the action of the stress factor on the background of hypothyroidism showed more significant changes in the structure of the organ. Perivascular edema was present. The connective tissue capsule was thickened. Single cells were necrotically altered and had pyknotic nuclei. Numerous endocrinocytes were poor in lipid inclusions, or completely devoid of them. In the medulla, there were destructively changed chromaffinocytes, with phenomena of edema and vacuolization of the cytoplasm.

плазми. Були наявні чисельні кровоносні судини з кровонаповненими, розширеними просвітами.

**Висновки.** За умов впливу стресу встановлено деструктивні зміни в будові органа, що характеризувалися повнокров'ям судин та набряком їх стінки, деструкцією ендокриноцитів усіх зон. За умов поєднаного впливу іммобілізаційного стресу з гіпотиреозом спостерігались більш суттєві зміни в будові органа – реорганізація стінок судин, потовщення капсули органа, дезорганізація структурних компонентів стромы органа, наявність деструктивно та некротично змінених ендокриноцитів.

**Ключові слова:** стрес; надниркова залоза; мікроскопічні зміни; гіпотиреоз; ендокриноцити.

## ВСТУП

Проблема стресу в умовах сучасності набуває все більшого значення. Дія даного фактора не залежно від його походження викликає ланцюг захисних реакцій організму, в основі яких лежить активація гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи [1–3]. Гормони, які виробляють надниркові залози, впливають на більшість функціональних та метаболічних процесів в організмі людини, а також забезпечують його стійкість в умовах дії стресу [4, 5]. Вплив вищезгаданого фактора супроводжується комплексом неспецифічних змін в усіх органах організму, і також може бути причиною виникнення захворювань серцево-судинної, ендокринної систем та інших патологій [6]. Оскільки надниркові залози є стрес-чутливим органом у системі ендокринної регуляції усіх функцій організму, то за їх морфологічним станом можна характеризувати розвиток адаптаційних механізмів в умовах дії фактора стресу [7–9]. Разом з тим, захворювання щитоподібної залози, пов'язані зі стійкою нестачею гормонів унаслідок вродженого гіпотиреозу та інших тиреоїдних патологій, є причиною порушення гомеостазу, обміну речовин та кисню. Оскільки функції різних органів ендокринної системи є взаємозалежними та взаємозумовленими, то вважають, що порушення функції щитоподібної залози із одночасною дією іммобілізаційного стресу буде спричиняти патологічні зміни і в надниркових залозах. За даними літератури, існує достатня кількість досліджень щодо морфологічного стану надниркових залоз за умов дії різних екзо- та ендогенних факторів впливу, але щодо структурних особливостей органа за умов іммобілізаційного стресу, а також стресу, що реалізується на тлі гіпотиреозу, недостатньо та потребує детального дослідження.

**Метою дослідження** було вивчити особливості ремоделювання кіркової та мозкової речовини надниркових залоз щурів за умов іммобілізаційного

*There were numerous blood vessels with blood-filled, dilated lumens.*

**Conclusions.** Under conditions of stress, destructive changes in the structure of the organ were established, which were characterized by engorgement of blood vessels and swelling of their walls, destruction of endocrinocytes of all zones. Under the conditions of the combined effect of immobilization stress with hypothyroidism, more significant changes in the structure of the organ were observed – reorganization of the vessel walls, thickening of the organ capsule, disorganization of the structural components of the stroma of the organ, and the presence of destructively and necrotically altered endocrinocytes.

**Key words:** stress; adrenal gland; microscopic changes; hypothyroidism; endocrinocytes.

стресу та стресу, що відбувався на тлі експериментального гіпотиреозу.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для вивчення особливостей перебігу стресу на тлі гіпотиреозу дослідження проводили на 30 білих щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 200–250 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України із вільним доступом до води [10]. Експериментальних тварин поділили на дві групи: тварини, яким моделювали гострий іммобілізаційний стрес і проводили евтаназію на стадії тривоги (2 год), та щури, яким моделювали гострий іммобілізаційний стрес на тлі попередньо змодельованого гіпотиреозу (стадія тривоги) [11–13]. Об'єктом дослідження була надниркова залоза. Гіпотиреоз моделювали щоденним введенням *per os* за допомогою зонда фармакопейного тиреостатика «Мерказоліл» («Здоров'я», Україна) у дозі 25 мг/кг. Повноту досягнення гіпотиреозу контролювали вимірюванням концентрації трийодтироніну і тироксину в сироватці крові, а також за динамікою маси тварин і їх рухової активності. Гострий іммобілізаційний стрес (ГІС) моделювали шляхом прив'язування дослідних щурів у положенні на спині за 4 кінцівки без обмеження рухомості голови тривалістю 3 год. Дослідження проводили через 2 год (стадія тривоги) після завершення дії фактора стресу. Експеримент на тваринах проводили з дотриманням міжнародних правил та принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Для гістологічного дослідження здійснювали забір кіркової та мозкової речовини надниркових залоз, фіксацію проводили у 10 % нейтральному розчині формаліну, дегідратацію тканин проводили

у спиртах зростаючої концентрації в автоматі для гістологічної обробки тканин АТ-4, заливали матеріал у парафінові блоки. Зрізи товщиною 4–5 мкм отримували за допомогою мікротома МС-2. Забарвлення проводили гематоксилином та еозином. Для виготовлення напівтонких зрізів товщиною 1–2 мкм фіксували тканину в 2,5 % розчині глютаральдегіду з рН середовища 7,3–7,4. Постфіксацію проводили в 1 % розчині чотириокису осмію, зневоднення робили в спиртах зростаючої концентрації та заливали в суміш епоксидних смол. Напівтонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі LKB 4801 А та забарвлювали метиленовим синім. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEO SCAN. Фотодокументацію проводили за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення із гістологічних препаратів [14].

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

При мікроскопічному дослідженні надниркових залоз першої експериментальної групи за умов іммобілізаційного стресу встановлено ознаки деструктивних змін як у кірковій, так і в мозковій речовині органа. Так, виявлялося незначне потовщення та набряк сполучнотканинної капсули органа, а також були наявні поодинокі кровонаповнені та розширені судини. У складі органа чітко диференціювались кіркова та мозкова речовини, але при цьому спостерігались зміни в будові деяких ендокриноцитів органа. Так, у клубочковій зоні визначались поодинокі клітини з ознаками деструкції, що мали хвилястий контур плазмолемми, ознаки набряку цитоплазми та нормо-гіперхромні та округлі невеликі ядра (рис. 1).

Для ендокриноцитів пучкової зони характерною ознакою була помірна вакуолізація цитоплазми. Більшість клітин мала полігональну або видовжену форму, розташовувалась у вигляді тяжів. Цитоплазма більшості клітин темна, в них були помітні ядра та ядерця, що забарвлювались базофільно. Проте спостерігались також і світлі ендокриноцити, що мали прозору пінисту цитоплазму, що забарвлювалась слабо оксифільно. Ядра таких клітин були округлі, світлі, із переважанням еухроматину в них. У препаратах, забарвлених метиленовим синім при вивченні усіх зон кори, характерною була наявність клітин із незначною кількістю ліпідних включень, що були нерівномірно розподілені в цитоплазмі клітин та мали різний розмір та неоднорідну щільність (рис. 2).

Клітини сітчастої зони були дрібні, мали полігональну або округлу форму, розташовувались компактно, мали нечіткі контури клітинних мембран, цитоплазма клітин переважно світла, вакуолізована, слабо оксифільна. Ядра округло-овальної форми були як нормо-, так і гіперхромними. Виявлялися судини, що мали розширені та кровонаповнені просвіти, з ознаками набряку стінки. Мозкова речовина містила великі, полігональної форми хромафіноци-

ти, цитоплазма яких була оксифільна, просвітлена та вакуолізована. Деякі клітини містили гіперхромні пікнотично змінені ядра неправильної форми, плазмолемми таких клітин мали хвилястий контур, їх межі нечітко візуалізувались (рис. 3).

Проведені мікроскопічні дослідження надниркових залоз через 2 год після дії фактора стресу на тлі гіпотиреозу в щурів другої експериментальної групи показали більш суттєві зміни у будові як паренхіматозного, так і стромального компонента органа. Так, у сполучнотканинній капсулі органа були наявні судини, що були повнокровні та мали розширений просвіт, спостерігались ознаки периваскулярного набряку (рис. 4). Сполучнотканинна капсула в деяких ділянках була потовщена, частково розшарована та набрякла. Кіркова речовина органа містила три зони, що чітко диференціювались, проте містили у своєму складі деструктивно

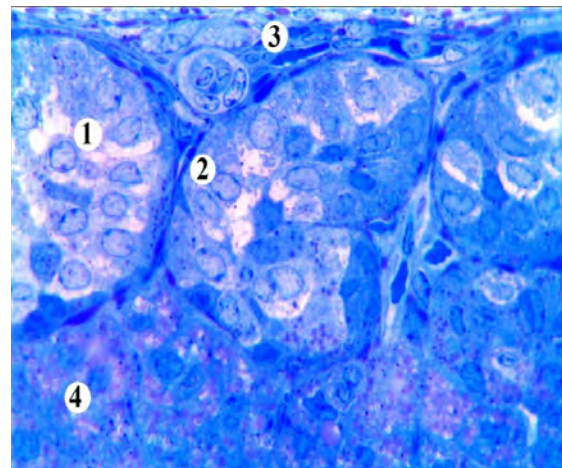


Рис. 1. Мікроскопічні зміни клубочкової зони кори надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після завершення дії фактора стресу: 1) деструктивно змінені ендокриноцити; 2) ядра; 3) сполучнотканинна капсула; 4) фрагмент пучкової зони. Забарвлення гематоксилином та еозином. x400.

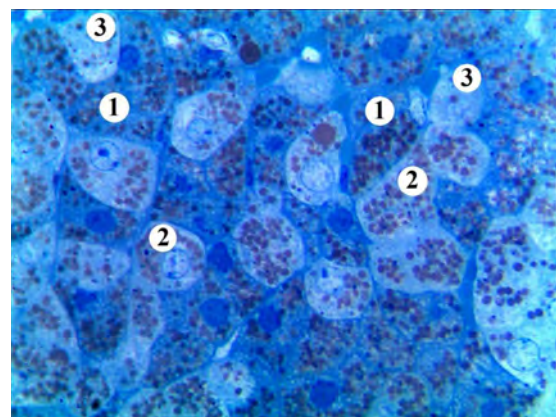
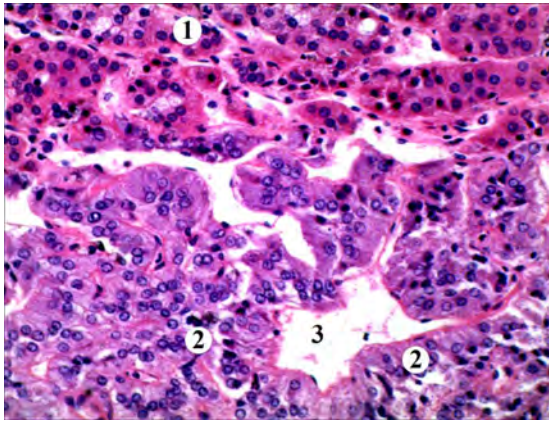
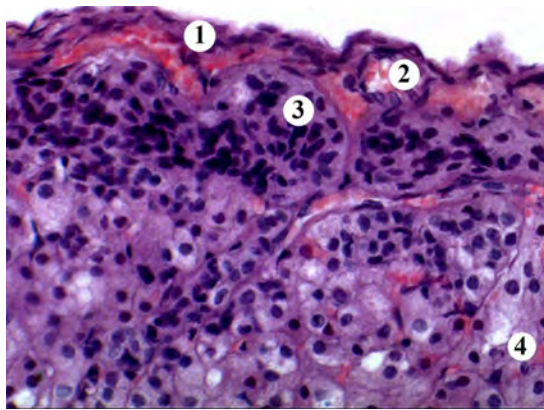


Рис. 2. Мікроскопічні зміни ендокриноцитів пучкової зони кори надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після завершення дії фактора стресу: 1) «темні» ендокриноцити; 2) «світлі» ендокриноцити; 3) клітини з малою кількістю ліпідних включень. Забарвлення метиленовим синім. x400.



**Рис. 3.** Гістологічні зміни сітчастої зони кіркової речовини та хромафіноцитів мозкової речовини надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після дії фактора стресу: 1) фрагмент сітчастої зони; 2) деструктивно змінені хромафіноцити мозкової речовини; 3) синусоїд мозкової речовини. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .



**Рис. 4.** Гістологічні зміни клубочкової зони кіркової речовини надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після дії фактора стресу на тлі гіпотиреозу: 1) сполучнотканинна капсула; 2) кровонаповнені гемокапіляри капсули; 3) ендокриноцити клубочкової зони; 4) деструктивно змінені ендокриноцити пучкової зони. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

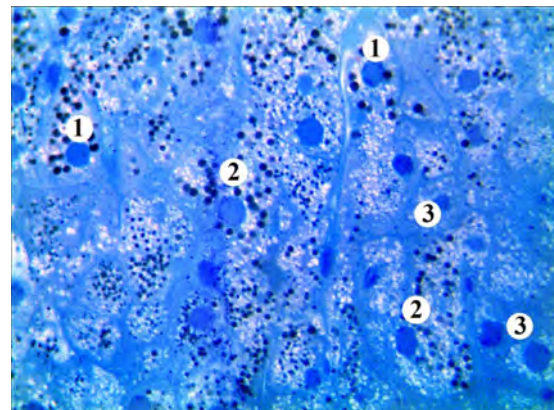
змінені ендокриноцити. Частина ендокриноцитів деструктивно змінена, такі клітини містили гіперхромні ядра та вакуолізовану світлу цитоплазму. Спостерігалися також поодинокі некротично змінені клітини з пікнотичними ядрами.

Пучкова зона залози представлена світлими і темними ендокриноцитами, організованими у видовжені колонки. У більшості ендокриноцитів визначались округлі гіперхромні ядра невеликого розміру та нечіткі ядерця. Деякі клітини мали пікнотичні ядра, з нечіткими ядерцями та темною цитоплазмою. Частину клітин утворювали групи неправильної форми, а цитоплазма набувала пінистого вигляду або забарвлювалась неоднорідно у вигляді грудочок. У пучковій зоні в препараті, забарвленому метиленовим синім, спостерігались чисельні ендокриноцити, бідні на ліпідні включення, деякі клітини були повністю позбавлені ліпідних

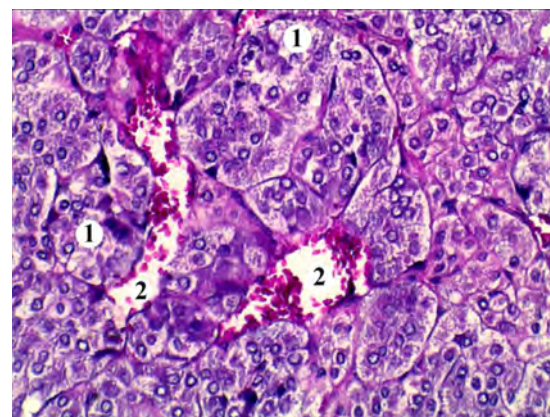
крапель, що пов'язано з виснаженням адаптивних процесів в органі (рис. 5).

У сітчастій зоні кори надниркових залоз більшість клітин мала округлу або полігональну форму, невеликі розміри та просвітлену оксифільну цитоплазму, що була вакуолізована. Ядра клітин були невеликого розміру, округло-овальної форми, забарвлювались базофільно. В усіх зонах кори були присутні поодинокі капіляри, просвіт яких був розширений із явищем сладж-ефекту в них.

При мікроскопічному дослідженні мозкової речовини органа через 2 год після впливу стресу на тлі гіпотиреозу характерною була наявність деструктивно змінених хромафіноцитів, які відрізнялись явищами набряку та вакуолізацією цитоплазми. Ядра таких клітин містили переважно темні гіперхромні ядра, що забарвлювались інтенсивно базофільно (рис. 6). Як і для кіркової речовини, характерною



**Рис. 5.** Фрагмент пучкової зони кори надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після дії фактора стресу на тлі гіпотиреозу: 1) ядра; 2) ендокриноцити з помірною кількістю ліпідних включень; 3) ендокриноцити, позбавлені ліпідних включень. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .



**Рис. 6.** Гістологічні зміни мозкової речовини надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після дії фактора стресу на тлі гіпотиреозу: 1) деструктивно змінені хромафіноцити; 2) формені елементи крові в просвіті синусоїдних гемокапілярів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

була наявність чисельних кровоносних судин із кровонаповненими, розширеними просвітами з явищами тромбозу та сладжуванням еритроцитів. Стромальний компонент у даній ділянці органа містив дезорганізовані колагенові волокна та набрякові явища.

Подібну динаміку змін у надниркових залозах, яку ми вивчали, встановили дослідники і за умов впливу інших екзо- та едогенних факторів. Зокрема, за умов впливу експериментального цукрового діабету [15] та глибокої гіпотермії [16] автори спостерігали подібні зміни, такі, як гіпертрофію частини клітин, набрякові явища, кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла, що узгоджується з нашими дослідженнями. При впливі шумового фактора [17] на надниркові залози характерною зміною була дезорганізація клітин, зокрема групи клітин клубочкової зони втрачали вигляд клубочків, а в пучковій зоні втрачалось паралельне розташування колонок ендокриноцитів. Деякі клітини мали неправильну форму та пікнотичні ядра, що свідчило про явище некрозу. При цьому деструктивних змін у мозковій речовині органа автори не спостерігали, що лише

частково узгоджується з нашими дослідженнями та очевидно пов'язане з іншим механізмом адаптації надниркової залози до даного специфічного фактора.

### ВИСНОВКИ

Результати гістологічних досліджень надниркових залоз, які ми провели, в першій групі тварин за умов впливу фактора стресу показали деструктивні зміни в будові органа, що супроводжувалось повнокров'ям судин із набряком їх стінки, деструкцію ендокриноцитів як в кірковій, так і в мозковій речовині органа. Виявлялися ознаки деструкції ендокриноцитів, такі, як набряк і вакуолізація цитоплазми, наявність гіперхромних ядер неправильної форми, що мали нечіткі контури каріолеми. У другій групі тварин за умов поєднаного впливу іммобілізаційного стресу з гіпотиреозом спостерігались більш суттєві зміни в будові органа, що характеризувалось реорганізацією стінок судин, потовщенням капсули органа, дезорганізацією структурних компонентів строми органа, з наявністю деструктивно та некротично змінених ендокриноцитів, що містили гіперхромні, пікнотичні ядра.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Walker C.-D. Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the stress response / C.-D. Walker, K. J. S. Anand, P. M. Plotsky // *Comprehensive Physiology*. – 2011. – P. 237–270.
2. The role of adrenal gland microenvironment in the HPA axis function and dysfunction during sepsis / W. Kanczkowski, M. Sue, K. Zacharowski [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2015. – Vol. 408. – P. 241–248. DOI: 10.1016/j.mce.2014.12.019.
3. Adrenal gland response to endocrine disrupting chemicals in fishes, amphibians and reptiles: a comparative overview / M. Di Lorenzo, T. Barra, L. Rosati [et al.] // *General and Comparative Endocrinology*. – 2020. – Vol. 297. – P. 113–550. DOI: 10.1016/j.ygcen.2020.113550.
4. The adrenal gland in stress – adaptation on a cellular level / I. Berger, M. Werdermann, S. R. Bornstein [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 190. – P. 198–206. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.006.
5. A rat model of post-traumatic stress syndrome causes phenotype-associated morphological changes and hypofunction of the adrenal gland / V. Tseilikman, M. Komelkova, M. V. Kondashevskaya [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – No. 22 (24). – P. 13235. DOI: 10.3390/ijms222413235.
6. Bali A. Preclinical experimental stress studies: Protocols, assessment and comparison / A. Bali, A. S. Jaggi // *European Journal of Pharmacology*. 2015. – Vol. 746. – P. 282–292. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.10.017.
7. Brook Ch. G. D. The adrenal cortex and its disorders / Ch. G. D. Brook, P. E. Clayton, R. S. Brown // *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. – 2010. – P. 283–326.
8. Chronic social defeat stress causes retinal vascular dysfunction / M. Wang, M. Milic, A. Gericke [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2021. – No. 213. – P. 108853. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108853. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34800481.
9. Stress-induced changes in the aged-rat adrenal cortex / S. M. Zaki, F. A. Abdelgawad, E. A. A. El-Shaarawy [et al.] // *Histological and Histochemical Study. Folia Morphol (Warsz)*. – 2018. – Vol. 77 (4). – P. 629–641. DOI: 10.5603/FM.a2018.0035. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29611160.
10. Кожем'якін Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко. – К. : Інтерсервіс, 2017. – 179 с.
11. Isman C. A. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis / C. A. Isman // *J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 177 (3). – P. 471–476.
12. Argumedo G. S. Experimental models of developmental hypothyroidism / G. S. Argumedo, C. R. Sanz, H. J. Olguín // *Horm. Metab. Res.* – 2012. – Vol. 44 (2). – P. 79–85. DOI: 10.1055/s-0031-1297941. Epub 2011 Dec 27. PMID: 22203441.
13. Любович О. Є. Особливості цитокінового профілю крові щурів в динаміці іммобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу / О. Є. Любович, І. М. Кліщ // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2019. – Вип. 1 (1). – С. 140–144. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2019\\_1\(1\)\\_32](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2019_1(1)_32).
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.

15. Морфофункціональні зміни надниркових залоз у ранні терміни розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету / О. Я. Жураківська, В. М. Жураківський, У. М. Дутчак [та ін.] // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 82–88.

16. Функціональний стан надниркових залоз в поєднанні з їх морфологічною перебудовою на різних етапах постгіпотермічного періоду / Т. В. Князевич-Чорна,

І. О. Михайлюк, О. М. Рудяк, Н. Р. Тарасевич // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. Т. 1(23). – С. 41–45.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-06.

17. Morphological changes of adrenal gland and heart tissue after varying duration of noise exposure in adult rat / N. Gannouni, A. Mhamdi, M. El May [et al.] // Noise Health. – 2014. – Vol. 16. – P. 416–421. DOI: 10.4103/1463-1741.144424.

## REFERENCES

1. Walker C-D, Anand KJS, Plotsky PM. Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the stress response. *Comprehensive Physiology*. 2011: 237-70.

2. Kanczkowski W, Sue M, Zacharowski K, Reincke M, Bornstein SR. The role of adrenal gland microenvironment in the HPA axis function and dysfunction during sepsis. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;408: 241-8.

3. Di Lorenzo M, Barra T, Rosati L, Valiante S, Capaldo A, De Falco M, Laforgia V. Adrenal gland response to endocrine disrupting chemicals in fishes, amphibians and reptiles: a comparative overview. *General and Comparative Endocrinology*, 2020;297: 113-550. DOI:10.1016/j.ygcen.2020.113550.

4. Berger I, Werdermann M, Bornstein SR, Steenblock C. The adrenal gland in stress – Adaptation on a cellular level. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2019;1(190):198-206. DOI:10.1016/j.jsmb.2019.04.006.

5. Tseilikman V, Komelkova M, Kondashevskaya MV, Manukhina E, Downey HF, Chereshnev V, et al. A rat model of post-traumatic stress syndrome causes phenotype-associated morphological changes and hypofunction of the adrenal gland. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24): 13235. DOI:10.3390/ijms222413235.

6. Bali A, Jaggi AS. Preclinical experimental stress studies: protocols, assessment and comparison. *Eur J Pharmacol* 2015;746: 282-92. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.017>.

7. Brook ChGD, Clayton PE, R.S. Brown The adrenal cortex and its disorders. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 2010: 283-326.

8. Wang M, Milic M, Gericke A, Mercieca K, Liu H, Ruan Y, Jiang S, van Beers T, von Pein HD, Müller MB, Prokosch V. Chronic social defeat stress causes retinal vascular dysfunction. *Exp Eye Res*. 2021;213: 108853. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108853. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34800481.

9. Zaki SM, Abdelgawad FA, El-Shaarawy EAA, Radwan RAK, Aboul-Hoda BE. Stress-induced changes in the aged-rat adrenal cortex. Histological and histomorphometric study. *Folia Morphol (Warsz)*. 2018;77(4): 629-641. DOI: 10.5603/FM.a2018.0035. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29611160.

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

11. Isman CA. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis. *J Endocrinol*. 2003;177(3): 471-6.

12. Argumedo GS, Sanz CR, Olguín HJ. Experimental models of developmental hypothyroidism. *Horm Metab Res*. 2012;44(2): 79-85. DOI: 10.1055/s-0031-1297941. Epub 2011 Dec 27. PMID: 22203441.

13. Lyubovich OYe, Klishch IM. Features of the cytokine profile of rats blood in the dynamics of immobilization stress on the background of hypothyroidism. [Особливості цитокінового профілю крові щурів в динаміці іммобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу] *Bulletin of Problems in Biology and Medicine-Visnik problem biologii ta medycyny*. 2019;1(1): 140-4. 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]. Zhytomyr: Polissia; 2015. Ukrainian.

15. Zhurakivska OI, Zhurakivskyi VM, Dutchak UM, Kulynych HB, Tkachuk YuL. [Morphofunctional changes in the adrenal glands in the early deadline of the development of streptozotocin diabetes mellitus]. *Klin anatom i operat khirurgiia*. 2019;2: 82-8. Ukrainian.

16. Knyazevych-Chorna TV, Mykhailiuk IO, Rudiak OM, Tarasevych NR. [The functional state of the adrenal glands in combination with their morphological restructuring at different stages of the post-hypothermic period]. *Visn Vinnyts nats med univer*. 2019;1(23): 41-5. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-06.

17. Gannouni N, Mhamdi A, El May M, Tebourbi O, Rhouma KB. Morphological changes of adrenal gland and heart tissue after varying duration of noise exposure in adult rat. *Noise Health* 2014;16: 416-21. DOI: 10.4103/1463-1741.144424.

## ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D У ГЕНЕЗІ СИНКОПЕ ВНАСЛІДОК ОРТОСТАТИЧНОЇ ГІПОТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ

### Дефіцит вітаміну D у генезі синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії у дітей

Т. А. Ковальчук

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

**Резюме.** Наявність суперечливого розуміння ролі дефіциту вітаміну D у генезі ортостатичної гіпотензії, яке базується в основному на дослідженнях у невеликих групах дорослих, обґрунтовує актуальність вивчення даної проблематики серед дитячого населення.

**Мета дослідження** – вивчити рівень вітаміну D у сироватці крові дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії (СВОГ), а також його взаємозв'язку з показниками функціонального стану серцево-судинної системи.

**Матеріали і методи.** Було обстежено 24 дитини із діагнозом СВОГ та 24 відносно здорові дитини віком 8–17 років. У якості індикатора забезпеченості вітаміном D визначали рівень 25(OH)D у сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Розрахунок інтегральних показників функціонального стану серцево-судинної системи проводили за даними фізикального обстеження з використанням емпіричних формул. Варіабельність серцевого ритму (BCP) досліджували за результатами проведеного холтерівського моніторингування впродовж 24 год звичного функціонування.

**Результати.** У пацієнтів із СВОГ реєстрували достовірно нижчий рівень вітаміну D порівняно із здоровими респондентами ((19,9±1,4), (30,9±1,2) нг/мл;  $p=0,00001$ ). Було виявлено зниження показника систолічного артеріального тиску в положенні лежачи та на 1, 3, 5, 7, 10 хв активного ортостази на фоні зниження сироваткової концентрації вітаміну D ( $p<0,05$ ) у групі СВОГ. Зниження рівня вітаміну D супроводжувалося зменшенням хвилинного об'єму кровотоку ( $r=0,39$ ;  $p=0,04$ ), коефіцієнта економичності системи кровообігу ( $r=0,59$ ;  $p=0,001$ ), потужності роботи лівого шлуночка серця ( $r=0,66$ ;  $p=0,0001$ ), індексу Робінсона ( $r=0,54$ ;  $p=0,003$ ), коефіцієнта Хільденбранта ( $r=0,44$ ;  $p=0,02$ ), індексу функціональних змін ( $r=0,58$ ;  $p=0,001$ ) та серцевого індексу ( $r=0,64$ ;  $p=0,0003$ ). Жодних статистично значимих кореляцій між часовими (SDANN, RMSSD, pNN50) та частотними (TP, VLF, LF, HF, LF/HF) показниками BCP і рівнем 25(OH)D виявлено не було ( $p>0,05$ ).

**Висновки.** У групі дітей із СВОГ реєструвалися достовірно нижчі показники сироваткового 25(OH)D, а по-

### Vitamin D deficiency in the development of pediatric syncope due to orthostatic hypotension

T. A. Kovalchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: kovalchuk\_tean@tdmu.edu.ua

**Summary.** The existence of a contradictory understanding of the role of vitamin D deficiency in the genesis of orthostatic hypotension, which is based mainly on research in small groups of adults, substantiates the relevance of studying this problem among children.

**The aim of the study** – to investigate the serum vitamin D level in children with syncope due to orthostatic hypotension (OH), as well as its relationship with the indicators of functional cardiovascular system state.

**Materials and Methods.** 24 children with the diagnosis of syncope due to OH and 24 relatively healthy children aged 8–17 years were examined. As an indicator of vitamin D availability, the level of 25(OH)D in serum was determined by enzyme immunoassay method. The calculation of integral indicators of the functional cardiovascular system state was carried out according to the data of the physical examination using empirical formulas. Heart rate variability (HRV) was studied based on the results of Holter monitoring during a 24-hour period of normal functioning.

**Results.** A significantly lower level of vitamin D was recorded in patients with syncope due to OH compared to healthy respondents (19.9±1.4), (30.9±1.2) ng/ml;  $p=0.00001$ ). A decrease in systolic blood pressure in the supine position and during the 1st, 3rd, 5th, 7th, 10th minutes of active orthostasis was found on the background of a decrease in the serum concentration of vitamin D in the group of syncope due to OH ( $p<0.05$ ). A decrease in the level of vitamin D was also accompanied by a decrease in the minute volume of blood flow ( $r=0.39$ ;  $p=0.04$ ), the circulatory system coefficient of efficiency ( $r=0.59$ ;  $p=0.001$ ), the left ventricle power ( $r=0.66$ ;  $p=0.0001$ ), Robinson index ( $r=0.54$ ;  $p=0.003$ ), Hildebrandt coefficient ( $r=0.44$ ;  $p=0.02$ ), functional changes index ( $r=0.58$ ;  $p=0.001$ ), and cardiac index ( $r=0.64$ ;  $p=0.0003$ ). No statistically significant correlations between time (SDANN, RMSSD, pNN50) and frequency (TP, VLF, LF, HF, LF/HF) indicators of HRV and the level of 25(OH)D were found ( $p>0.05$ ).

**Conclusions.** Significantly lower serum 25(OH)D levels were recorded, and the prevalence of vitamin D deficiency was 54.2 % in the group of children with syncope due to OH. The results of this study confirm the

ширеність дефіциту вітаміну D склала 54,2 %. Результати дослідження підтверджують тісне поєднання дефіциту вітаміну D зі зниженням адаптаційних механізмів серцево-судинної системи. Показники ВСР від сироваткового рівня вітаміну D у дітей із СВОГ не залежать.

**Ключові слова:** дефіцит вітаміну D; автономна нервова система; синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії; діти.

## ВСТУП

Вітамін D має вирішальне значення для гомеостазу кальцію та фосфору. Проте останні дослідження визначають роль вітаміну D як прогормону з широким спектром дії при цілому ряді захворювань, включаючи патологію серцево-судинної системи [1]. Такі впливи пов'язані з доведеною здатністю вітаміну D модулювати артеріальний тиск, впливати на серцеві функції, викликати атеросклероз і кальциноз аорти [2, 3]. Деякі дослідники доводять, що вітамін D також може регулювати вегетативний тонус серцево-судинної системи [4, 5]. Попри це результати метааналізу рандомізованих клінічних досліджень, які включали понад 83 000 учасників, доводять, що прийманням добавок вітаміну D не знижує ризик розвитку тяжких несприятливих серцево-судинних подій, інфаркту міокарда, інсульту, смертності від серцево-судинних захворювань або від інших причин порівняно з плацебо [6].

Станом на сьогодні у науковій медичній літературі спостерігається значний інтерес щодо вивчення статусу вітаміну D у пацієнтів із проявами ортостатичної гіпотензії (ОГ). Так, в одному із таких досліджень було показано, що у чоловіків із дефіцитом вітаміну D частіше спостерігається ОГ упродовж першої хвилини активного ортостаза порівняно з чоловіками з оптимальним D-вітамін-статусом [7]. Ряд інших наукових спостережень доводить роль дефіциту вітаміну D у розвитку ОГ та обґрунтовує доцільність визначення його у крові пацієнтів із симптомами ОГ з метою своєчасної медикаментозної корекції [8, 9]. Однак наукові дослідження Е. J. Laird та ін. встановили, що вітамін D не асоціюється з ортостатичною гіпотензією у людей похилого віку [10]. Наявність суперечливого розуміння ролі дефіциту вітаміну D у генезі ОГ, що базується в основному на дослідженнях у невеликих групах дорослих, обґрунтовує актуальність вивчення даної проблематики серед дитячого населення.

**Метою дослідження** було вивчити рівень вітаміну D у сироватці крові дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії (СВОГ), а також його взаємозв'язки із показниками функціонального стану серцево-судинної системи.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для виконання поставленої мети дослідження було обстежено 24 дитини із діагнозом СВОГ ві-

close connection of vitamin D deficiency with a decrease in the cardiovascular system adaptive mechanisms. HRV indicators do not depend on the serum level of vitamin D in children with syncope due to OH.

**Key words:** vitamin D deficiency; autonomic nervous system; syncope due to orthostatic hypotension; children.

ком 8–17 років, які зверталися за стаціонарною або амбулаторною допомогою у КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР упродовж 2018–2020 рр. Пацієнтам було проведено детальний збір скарг та особливостей анамнезу, фізикальне обстеження, тест активного ортостаза [11], електрокардіографію (ЕКГ) у 12 відведеннях, ехокардіографію, електроенцефалографію (ЕЕГ), огляд окуліста, невролога та кардіолога. Діти із симптомами транзиторної втрати свідомості унаслідок травми голови у даному дослідженні участі не брали.

Усіх пацієнтів залучили у дослідження за умови підписання інформованої згоди дітьми та їх батьками. У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження, з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (2007).

У діагностиці СВОГ використовували критерії Європейського товариства кардіологів (2018) [12]. Критерії включення в групу СВОГ: епізод синкопе виник під час вставання або відразу після вставання та/або тривалого стояння; ортостатична гіпотензія впродовж перших 3 хв тесту активного ортостаза – зниження систолічного артеріального тиску (САТ)  $\geq 20$  мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску (ДАТ)  $\geq 10$  мм рт. ст. від початкових значень, або зниження САТ до  $< 90$  мм рт. ст., що відтворює спонтанні симптоми; принаймні один епізод синкопе упродовж останнього місяця; відсутність структурних захворювань серця, порушень серцевого ритму та провідності, які можуть супроводжуватися непритомністю; нормальні показники ЕЕГ; відсутність іншої очевидної етіології синкопе.

Контрольну групу склали 24 відносно здорові дитини віком 8–17 років. Критерії включення в контрольну групу: відсутність епізодів втрати свідомості в анамнезі; нормальні результати клінічного обстеження, загальних аналізів крові та сечі; фізіологічна реакція організму у відповідь на проведення тесту активного ортостаза.

Критерії виключення для обох груп обстежених: батьки та діти відмовилися підписати інформовану

згоду на участь у дослідженні; приймання препаратів вітаміну D і/або кальцію упродовж останнього року; будь-які інші гострі або хронічні захворювання, включаючи синдром мальабсорбції, надмірну масу або ожиріння, хронічні захворювання нирок або трансплантацію нирки, артеріальну гіпертензію, спадкові захворювання, що викликають порушення метаболізму вітаміну D; період року з травня до серпня.

В якості індикатора забезпеченості вітаміном D дитячого організму визначали рівень 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові. Для цього кожному учаснику дослідження було відібрано зразок крові у кількості 5 мл з ліктьової вени натще у ранковий період доби з 08<sup>00</sup> до 11<sup>00</sup>. Впродовж наступних 30 хв отриману кров центрифугували зі швидкістю 3000 об./хв протягом 3–5 хв. Усі зразки сироватки були заморожені при мінус 80 °С протягом 20 місяців до проведення аналізу. Визначення 25(OH)D у сироватці крові проводили за допомогою колориметричного методу імуоферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-системи Monobind (США) у Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Оцінку вітамін-D-статусу здійснювали відповідно до практичних рекомендацій щодо добавок вітаміну D та лікування дефіциту в Центральній Європі [13]: дефіцит – <20 нг/мл; субоптимальний рівень – 20–30 нг/мл; оптимальний рівень – 30–50 нг/мл; високий вміст – 50–100 нг/мл; небезпечний рівень – >100 нг/мл.

На основі початкових даних фізикального обстеження був проведений розрахунок інтегральних показників функціонального стану серцево-судинної системи [14]:

– Систолічний об'єм крові за формулою:

$$СОК=0,53 \times САТ+0,617 \times ДТ+0,231 \times МТ-1,07 \times ДАТ-0,698 \times В-22,64,$$

де СОК – систолічний об'єм крові, мл; САТ – систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; ДТ – довжина тіла, см; МТ – маса тіла, кг; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; В – вік, роки; 22,64; 1,07; 0,698; 0,617; 0,53 і 0,231 – коефіцієнти рівняння множинної регресії.

– Величину хвилинного об'єму кровотоку за формулою:

$$ХОК=СОК \times ЧСС,$$

де ХОК – хвилинний об'єм кровотоку, л/хв; СОК – величина систолічного об'єму крові, мл; ЧСС – частота серцевих скорочень, уд./хв.

– Коефіцієнт економічності системи кровообігу за формулою:

$$КЕК=ЧСС \times ПАТ,$$

де КЕК – коефіцієнт економічності кровообігу, ум. од.; ЧСС – частота серцевих скорочень, уд./хв; ПАТ – пульсовий артеріальний тиск, мм рт. ст.

– Потужність роботи лівого шлуночка серця за формулою:

$W_{лш}=ЧСС \times (САТ-ДАТ+100) \times (САТ+ДАТ)/2 \times 10^6$ ,  
де  $W_{лш}$  – потужність роботи лівого шлуночка, Вт;  
ЧСС – частота серцевих скорочень, уд./хв; САТ – систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.

– Об'єм серця за формулою:

$$V_c=40 \times V_c=40 \times \sqrt{M/DT},$$

де  $V_c$  – об'єм серця, см<sup>3</sup>; M – маса тіла, г; ДТ – довжина тіла, см.

– Індекс Робінсона за формулою:

$$IP = ЧСС \times САТ/100,$$

де IP – індекс Робінсона, ум. од.; ЧСС – частота серцевих скорочень, уд./хв; САТ – систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.

– Систолічний показник за формулою:

$$СП=(Q-T/R-R) \times 100 \%,$$

де СП – систолічний показник, %; Q-T – тривалість інтервалу Q-T від початку зубця Q до кінця зубця T у II стандартному відведенні ЕКГ, с; R-R – тривалість інтервалу R-R від початку зубця R до початку наступного зубця R у II стандартному відведенні ЕКГ, с.

– Коефіцієнт функціонального стану системи кровообігу за формулою:

$$КФСсс=(P-Q+Q-T)/R-R,$$

де КФСсс – коефіцієнт функціонального стану серцево-судинної системи, ум. од.; P-Q – тривалість інтервалу P-Q від початку зубця P до початку зубця Q у II стандартному відведенні ЕКГ, с; Q-T – тривалість інтервалу Q-T від початку зубця Q до кінця зубця T у II стандартному відведенні ЕКГ, с; R-R – тривалість інтервалу R-R від початку зубця R до початку наступного зубця R у II стандартному відведенні ЕКГ, с.

– Коефіцієнт функціонального стану кардіореспіраторної системи за формулою:

$$КФСкр=R-R/60 \times (ЧД+(R-R)),$$

де КФСкр – коефіцієнт функціонального стану кардіореспіраторної системи, ум. од.; ЧД – частота дихання, н/хв; R-R – тривалість інтервалу R-R від початку зубця R до початку наступного зубця R у II стандартному відведенні ЕКГ, с.

– Коефіцієнт Хільденбранта за формулою:

$$КХ=ЧСС/ЧД,$$

де КХ – коефіцієнт Хільденбранта, ум. од.; ЧСС – частота серцевих скорочень, уд./хв; ЧД – частота дихання, н/хв.

– Величина адаптаційного потенціалу ССС за методикою Р. М. Баєвського на основі розрахунку індексу функціональних змін за формулою:

$$ІФЗ = 0,011 \times ЧСС+0,014 \times САТ+0,008 \times ДАТ+0,009 \times МТ+0,014 \times В-0,09 \times ДТ-0,273,$$

де ІФЗ – індекс функціональних змін, ЧСС – частота серцевих скорочень, уд./хв; САТ – систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; МТ – маса тіла, кг; В – вік, роки; ДТ – довжина тіла, см.

– Серцевий індекс за формулою:

$$CI = \text{ХОК} / (\text{МТ}^{0,425} \times \text{ДТ}^{0,725} \times 0,007184),$$

де CI – серцевий індекс, л/хв/м<sup>2</sup>; ХОК – хвилинний об'єм кровотоку, л/хв; МТ – маса тіла, г; ДТ – довжина тіла, см.

– Ударний індекс за формулою:

$$UI = \text{СОК} / (\text{МТ}^{0,425} \times \text{ДТ}^{0,725} \times 0,007184),$$

де UI – ударний індекс, мл/м<sup>2</sup>; СОК – систолічний об'єм крові, мл; МТ – маса тіла, г; ДТ – довжина тіла, см.

– Загальний периферійний опір за формулою:

$ZPO = ((\text{ДАТ} + 0,33 \times (\text{САТ} - \text{ДАТ})) \times 1333 \times 60) / (\text{ХОК} \times 1000)$ ,  
де ZPO – загальний периферійний опір, дин·с·см<sup>-0,5</sup>;  
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; САТ – систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; ХОК – хвилинний об'єм кровотоку, л/хв.

– Питомий периферійний опір за формулою:

$$ППО = ZPO \times \text{МТ}^{0,425} \times \text{ДТ}^{0,725} \times 0,007184,$$

де ППО – питомий периферійний опір, дин·с·см<sup>-0,5</sup>·м<sup>2</sup>; МТ – маса тіла, кг; ДТ – довжина тіла, см.

Варіабельність серцевого ритму (BCP) досліджували за допомогою триканального добового монітора електрокардіосигналів SDM3 (Україна) упродовж 24 год звичного функціонування з використанням програмного забезпечення (Ver 8.4.013). Вимірювали часові та частотні характеристики BCP: SDANN (стандартне відхилення середніх інтервалів RR у всіх 5-хвилинних сегментах запису), RMSSD (стандартне середньоквадратичне відхилення різниці поступових інтервалів RR), рNN50 (відсоток поступових інтервалів RR, різниця між якими перевищує 50 мс), TP (загальна потужність спектра у досліджуваному діапазоні), VLF (середнє значення потужності спектра на частоті менше 0,05 Гц), LF (середнє значення спектра низької частоти з потужністю 0,05–0,15 Гц), HF (середнє значення потужності спектра на частоті 0,15–0,4 Гц), LF/HF (співвідношення середніх значень низько-частотного і височастотного компонентів варіабельності).

Для статистичного аналізу результатів дослідження використовували статистичний пакет програми SPSS 12.0 для Windows. Для цього попередньо було здійснено дослідження груп на нормальність розподілу з проведенням аналізу ексцесу й асиметрії, тестів Колгморова – Смірнова та Шапіро – Вілка, а також аналізу гістограм та нормограм розподілу. Результати кількісних вимірювань для даних з нормальним розподілом представлені як середнє арифметичне (M) ± середнє квадратичне відхилення (m). Кількісні показники, які за характеристикою розподілу відрізнялися від нормального, були подані у вигляді Me (25 %; 75 %), де Me – медіана, 25 % – перший квартиль (25-й процентиль), 75 % – третій квартиль (75-й процентиль). Результати якісних вимірювань були відображені у вигляді числа (n) та відсотків (%). Оцінку відмінностей між двома незалежними вибірками з нормальним розподілом даних виконували за допомогою t-критерію Стьюдента. Для порівняння двох груп даних із розподілом, який відрізнявся від нормального, використовували U-критерій Мана – Уїтні. Зіставлення частотних характеристик якісних показників здійснювали з використанням  $\chi^2$ -критерію. Значимість відмінностей брали за вірогідну при  $p < 0,05$ . Для з'ясування зв'язку між досліджуваними показниками проводився кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 представлені демографічні, клінічні та деякі лабораторні показники груп дітей, залучених у дослідження. У пацієнтів із СВОГ було виявлено достовірно нижчий рівень вітаміну D порівняно зі здоровими респондентами. Вивчення вітамін-D-статусу дозволило достовірно частіше діагностувати дефіцит 25(OH)D саме у дітей із симптомами синкопе в анамнезі (табл. 2), тоді як субоптимальний рівень вітаміну D з однаковою частотою мав місце в обох групах обстежених ( $p > 0,05$ ).

**Таблиця 1.** Основні демографічні, клінічні та лабораторні показники обстежених груп пацієнтів

Показник	Група СВОГ (n=24)	Контрольна група (n=24)	p
Вік, роки	14,8±0,5	13,7±0,5	0,056574
Хлопці/дівчата, n	15/9	10/14	0,148622
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,4±0,5	18,8±0,5	0,560083
Вік на момент першого синкопе, роки	13,0 (10,5; 15,5)	–	–
Кількість синкопе за життя, n	3,5 (2,0; 7,7)	–	–
Тривалість останнього епізоду пресинкопе, хв	0,5 (0,2; 1,0)	–	–
Тривалість останнього епізоду синкопе, хв	1,0 (0,5; 2,0)	–	–
Тривалість останнього епізоду постсинкопе, хв	45,0 (12,5; 70,7)	–	–
Кальцій загальний, ммоль/л	2,5±0,1	2,5±0,0	0,658350
Фосфор, ммоль/л	1,4 (1,1; 1,5)	1,3 (1,1; 1,5)	0,415273
Лужна фосфатаза, МО/л	100,9 (73,9; 184,3)	154,0 (129,0; 203,7)	0,323541
25(OH)D, нг/мл	19,9±1,4	30,9±1,2	0,000001

**Таблиця 2.** Вітамін-D-статус в обстежених групах дітей

Вітамін-D-статус	Група ВВС (n=24)		Контрольна група (n=24)		χ <sup>2</sup>	p
	n	%	n	%		
Оптимальний рівень 25(OH)D	2	8,3	13	54,2	<b>11,73</b>	<b>0,0006</b>
Субоптимальний рівень 25(OH)D	9	37,5	11	45,8	0,34	0,5582
Недостатній рівень 25(OH)D	13	54,2	0	0,0	<b>17,83</b>	0,0000

Хоча дослідження з вивчення вітамін-D-статусу в дітей із СВОГ раніше не проводилися, існують окремі повідомлення щодо його ролі в розвитку ортостатичної непереносимості. Так, Antiel та ін. виявили зв'язок між дефіцитом вітаміну D та ортостатичною непереносимістю у підлітків (p=0,024) [15]. Н. А. Shaltout та М. S. Glock у групі з 30 дітей виявили тенденцію до зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із ортостатичною непереносимістю порівняно з індивідуумами з нормальною реакцією в ортостазі ((18,6±0,7) нг/мл; (22,2±2,4) нг/мл; p=0,016). Цікавою знахідкою було і те, що вітамін D у даному дослідженні корелював із показником чутливості барорефлексу в положенні лежачи (r=0,51; p=0,05), варіабельністю серцевого ритму (r=0,44; p=0,02) і симпатовагальним балансом

(LF/HF співвідношення; r=-0,35, p=0,08) у групі дітей із ортостатичною непереносимістю [16]. Отримані результати наукових досліджень підкреслюють потенційну роль вітаміну D у розвитку ортостатичної непереносимості в дітей. На жаль, досі патогенез виявлених порушень залишається незрозумілим. Ортостатична непереносимість може бути пов'язана з декількома факторами, такими, як порушення вегетативної регуляції роботи серця та патологічний локальний гіпертонус судин, при яких вітамін D має регуляторний ефект [17].

У дітей із СВОГ було виявлено зниження показника САТ в положенні лежачи та на 1, 3, 5, 7, 10 хв активного ортостазу на фоні зниження сироваткової концентрації 25(OH)D (табл. 3). Окрім цього, вітамін D позитивно корелював із показником

**Таблиця 3.** Кореляційний аналіз показників тесту активного ортостазу та сироваткового рівня вітаміну D у групі синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії

Показник	25(OH)D, нг/мл	
	r	p
<i>У положенні лежачи</i>		
ЧП, уд./хв	0,21	0,33
САТ, мм рт. ст.	0,42	0,04
ДАТ, мм рт. ст.	0,28	0,18
Час відновлення початкового АТ, с.	-0,01	0,98
<i>1-ша хв активного ортостазу</i>		
ЧП, уд./хв	0,24	0,27
САТ, мм рт. ст.	0,43	0,04
ДАТ, мм рт. ст.	0,38	0,07
<i>3-я хв активного ортостазу</i>		
ЧП, уд./хв	0,21	0,33
САТ, мм рт. ст.	0,44	0,03
ДАТ, мм рт. ст.	0,23	0,27
<i>5-та хв активного ортостазу</i>		
ЧП, уд./хв	0,25	0,23
САТ, мм рт. ст.	0,42	0,04
ДАТ, мм рт. ст.	0,34	0,11
<i>7-ма хв активного ортостазу</i>		
ЧП, уд./хв	0,27	0,20
САТ, мм рт. ст.	0,42	0,04
ДАТ, мм рт. ст.	0,33	0,12
<i>10-та хв активного ортостазу</i>		
ЧП, уд./хв	0,34	0,10
САТ, мм рт. ст.	0,42	0,04
ДАТ, мм рт. ст.	0,37	0,07

загального кальцію крові ( $r=0,47$ ;  $p=0,04$ ) та не залежав від рівнів фосфору і лужної фосфатази ( $p>0,05$ ).

Також ми виявили позитивні кореляції між сироватковим рівнем вітаміну D та деякими інтегральними показниками функціонального стану серцево-судинної системи. Так, зниження концентрації вітаміну D у сироватці крові супроводжувалося зменшенням хвилинного об'єму кровотоку, коефіцієнта економічності системи кровообігу, потужності роботи лівого шлуночка серця, індексу Робінсона, коефіцієнта Хільденбранта, індексу функціональних змін та серцевого індексу (табл. 4). Раніше доведено, що підґрунтям розвитку синкопе виступає складна поступовість гемодинамічних змін, які, у свою чергу, залежать від базового рівня функціональних можливостей серцево-судинної системи і її адаптаційних механізмів, а отже, розширюють або лімітують інтенсивність та тривалість пристосувальних реакцій дитячого організму [18, 19]. Результати проведеного дослідження підтверджують тісне поєднання дефіциту вітаміну D зі зниженням адаптаційних механізмів серцево-судинної системи серед категорії пацієнтів із СВОГ.

Проведено чимало досліджень, які вказують на взаємодію між вітаміном D і вегетативною регуляцією серцево-судинної системи. Так, дефіцит вітаміну D корелює з порушенням вегетативного забезпечення діяльності серця, визначеного за допомогою показників ВСР, а препарати вітаміну D покращують вегетативну регуляцію серцево-судинної системи у здорових людей [20, 21]. Q. Zhang та ін. виявили позитивний кореляційний зв'язок між рівнями вітаміну D та показником RMSDD, що свідчить про знижений тонус парасимпатичної нервової системи у дітей із вазовагальними синкопе та дефіцитом вітаміну D [4]. Окрім цього, R. Zou та ін. повідомили, що параметр RMSDD був знижений у дітей із вазовагальними синкопе та дефіцитом 25(OH)D порівняно з групою пацієнтів із вазовагальними синкопе й оптимальним рівнем вітаміну D. У даному дослідженні жодних статистично значимих кореляцій між рівнем 25(OH)D та часовими (SDANN, RMSSD, рNN50) і частотними (TP, VLF, LF, HF, LF/HF) показниками ВСР виявлено не було ( $p>0,05$ ).

**Таблиця 4.** Кореляційна матриця інтегральних показників функціонального стану серцево-судинної системи та вітаміну D сироватки крові в обстежених дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії

Показник	25(OH)D, нг/мл	
	r	p
Систолічний об'єм крові, мл	0,14	0,4822
Хвилинний об'єм кровотоку, л/хв	0,39	0,0383
Коефіцієнт економічності системи кровообігу, ум. од.	0,59	0,0010
Потужність роботи лівого шлуночка серця, Вт	0,66	0,0001
Об'єм серця, см <sup>3</sup>	0,08	0,6798
Індекс Робінсона, ум. од.	0,54	0,0029
Систолічний показник, %	0,09	0,6376
Коефіцієнт функціонального стану системи кровообігу, ум. од.	0,19	0,3218
Коефіцієнт функціонального стану кардіореспіраторної системи, ум. од.	0,31	0,1106
Коефіцієнт Хільденбранта, ум. од.	0,44	0,0202
Індекс функціональних змін, бали	0,58	0,0011
Серцевий індекс, л/хв/м <sup>2</sup>	0,64	0,0003
Ударний індекс, мл/м <sup>2</sup>	0,24	0,2138
Загальний периферійний опір, дин×с×см <sup>0,5</sup>	0,12	0,5287
Питомий периферійний опір, дин×с×см <sup>0,5</sup>	0,04	0,8486

## ВИСНОВКИ

У групі дітей із СВОГ реєструвалися достовірно нижчі показники сироваткового 25(OH)D, а поширеність дефіциту вітаміну D склала 54,2 %. Результати дослідження підтверджують тісне поєднання дефіциту вітаміну D зі зниженням адаптаційних механізмів серцево-судинної системи (хвилинного об'єму

кровотоку, коефіцієнта економічності системи кровообігу, потужності роботи лівого шлуночка серця, індексу Робінсона, коефіцієнта Хільденбранта, індексу функціональних змін та серцевого індексу) в пацієнтів із СВОГ. Попри це сироваткові концентрації вітаміну D на показники ВСР не впливали.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Danik J. S. Vitamin d and cardiovascular disease / J. S. Danik, J. E. Manson // *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* – 2012. – No. 14 (4). – P. 414–424.
2. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review / B. Kheiri, A. Abdalla, M. Osman [et al.] // *Clin Hypertens.* – 2018. – No. 24. – P. 9.
3. Ghassab R. The effect of vitamin D deficiency and vitamin D supplementation on the risk of cardiovascular diseases / R. Ghassab // *Family Medicine & Primary Care Review.* – 2021. – No. 23 (1). – P. 87–92.
4. Zhang Q. Vitamin D deficiency and vasovagal syncope in children and adolescents / Q. Zhang, Y. Sun, C. Zhang, J. Qi, J. Du // *Front Pediatr.* – 2021. – No. 9. – P. 575923.
5. Wadhwanian R. Is vitamin D deficiency implicated in autonomic dysfunction? / R. Wadhwanian // *J. Pediatr. Neurosci.* – 2017. – No. 12 (2). – P. 119–123.
6. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: A meta-analysis / M. Barbarawi, B. Kheiri, Y. Zayed [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2019. – No. 4 (8). – P. 765–776.
7. Vitamin D deficiency is associated with orthostatic hypotension in older men: a cross-sectional analysis from the British Regional Heart Study / A. Gilani, S. E. Ramsay, P. Welsh [et al.] // *Age and Ageing.* – 2021. – No. 50 (1). – P. 198–204.
8. Soysal P. Does vitamin D deficiency increase orthostatic hypotension risk in the elderly patients? / P. Soysal, A. Yay, A. T. Isik // *Archives of Gerontology and Geriatrics.* – 2014. – No. 59 (1). – P. 74–77.
9. Orthostatic hypotension and vitamin D deficiency in older adults: systematic review and meta-analysis / M. Zuin, G. Brombo, E. Capatti [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2022. – No. 34 (5). – P. 951–958.
10. Vitamin D Status is not associated with orthostatic hypotension in older adults / E. J. Laird, T. McNicholas, A. M. O'Halloran [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – No. 74 (3). – P. 639–644.
11. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1 / H. Tanaka, Y. Fujita, Y. Takenaka [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2009. – No. 51 (1). – P. 169–79.
12. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope / M. Brignole, A. Moya, F. J. de Lange [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – No. 39 (21). – P. 1883–1948.
13. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2013. – No. 64 (4). – P. 319–327.
14. Маліков М. В. Функціональна діагностика у фізичному вихованні і спорті : навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / М. В. Маліков, А. В. Свасьєв, Н. В. Богдановська. – Запоріжжя : ЗДУ, 2006. – 227 с.
15. Iron insufficiency and hypovitaminosis D in adolescents with chronic fatigue and orthostatic intolerance / R. M. Antiel, J. S. Caudill, B. E. Burkhardt [et al.] // *South Med J.* – 2011. – 104 (8). – P. 609–11.
16. Shaltout H. A. Low serum Vitamin D is associated with greater impairment in autonomic function upon head up tilt in children with orthostatic intolerance / H. A. Shaltout, M. S. Glock // *Poster Abstracts Presentations Hypertension.* – 2015. – No. 66. – AP633.
17. Xu W. R. Vitamin D and cardiovascular risk in children / W. R. Xu, H. F. Jin, J. B. Du // *Chinese Medical Journal.* – 2017. – No. 130 (23). – P. 2857–2862.
18. Марушко Ю. В. Системні механізми адаптації. Стрес у дітей / Ю. В. Марушко, Т. В. Гищак. – К., 2014. – 158 с.
19. Ковальчук Т. А. Рівень функціонування адаптаційних механізмів серцево-судинної системи в дітей із синкопе різного ґенезу / Т. А. Ковальчук, Н. Ю. Лучишин // *Сучасна педіатрія. Україна.* – 2022. – № 3. – С. 16–26
20. Cardiac autonomic dysfunctions are recovered with vitamin D replacement in apparently healthy individuals with vitamin D deficiency / M. Dogdus, S. Burhan, Z. Bozgun [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2019. – No. 24 (6). – P. e12677.
21. 25-hydroxyvitamin D and its relationship with autonomic dysfunction using time- and frequency-domain parameters of heart rate variability in Korean populations: a cross-sectional study / Y. J. Tak, J. G. Lee, Y. J. Kim [et al.] // *Nutrients.* – 2014. – No. 6 (10). – P. 4373–4388.
22. Vitamin D deficiency in children with vasovagal syncope is associated with impaired circadian rhythm of blood pressure / R. Zou, S. Wang, H. Cai [et al.] // *Front. Neurosci.* – 2021. – No. 15. – P. 712462.

## REFERENCES

1. Danik JS, Manson JE. Vitamin d and cardiovascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012;14(4): 414-24. DOI: 10.1007/s11936-012-0183-8.
2. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens.* 2018;24: 9. DOI: 10.1186/s40885-018-0094-4.
3. Ghassab R. The effect of vitamin D deficiency and vitamin D supplementation on the risk of cardiovascular diseases. *Family Medicine & Primary Care Review.* 2021;23(1): 87-92. DOI: 10.5114/fmpcr.2021.103161.
4. Zhang Q, Sun Y, Zhang C, Qi J, Du J. Vitamin D Deficiency and Vasovagal Syncope in Children and Adolescents. *Front Pediatr.* 2021;9: 575923. DOI: 10.3389/fped.2021.575923.
5. Wadhwanian R. Is Vitamin D Deficiency Implicated in Autonomic Dysfunction? *J Pediatr Neurosci.* 2017;12(2): 119-23. DOI: 10.4103/jpn.JPN\_1\_17.
6. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: A meta-

analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(8): 765-76. DOI: /10.1001/jamacardio.2019.1870.

7. Gilani A, Ramsay SE, Welsh P, Papacosta O, Lennon LT, Whincup PH, Wannamethee SG. Vitamin D deficiency is associated with orthostatic hypotension in older men: a cross-sectional analysis from the British Regional Heart Study. *Age and Ageing.* 2021;50(1): 198-204. DOI: 10.1093/ageing/afaa146.

8. Soysal P, Yay A, Isik A.T. Does vitamin D deficiency increase orthostatic hypotension risk in the elderly patients? *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2014;59(1): 74-7. DOI: 10.1016/j.archger.2014.03.008.

9. Zuin M, Brombo G, Capatti E, Romagnoli T, Zuliani G. Orthostatic hypotension and vitamin D deficiency in older adults: systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(5): 951-8. DOI: 10.1007/s40520-021-01994-w.

10. Laird EJ, McNicholas T, O'Halloran AM, Healy M, Molloy AM, Carey D, et al. Vitamin D status is not associated with orthostatic hypotension in older adults. *Hypertension.* 2019;74(3): 639-44. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13064.

11. Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, Kajiwara S, Masutani S, Ishizaki Y, et al. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int.* 2009;51(1): 169-79. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2008.02783.x.

12. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21): 1883-948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037.

13. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4): 319-27. DOI: 10.5603/ep.2013.0012.

14. Malikov MV, Svat'yev AV, Bohdanovska NV. [Functional diagnostics in physical education and sports:

Study guide for students of higher educational institutions]. *Zaporizhzhia, ZDU.* 2006. Ukrainian.

15. Antiel RM, Caudill JS, Burkhardt BE, Brands CK, Fischer PR. Iron insufficiency and hypovitaminosis D in adolescents with chronic fatigue and orthostatic intolerance. *South Med J.* 2011;104(8): 609-11. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3182246809.

16. Shaltout HA, Glock MS. Low serum Vitamin D is associated with greater impairment in autonomic function upon head up tilt in children with orthostatic intolerance. Poster Abstract Presentations Hypertension. 2015;66:AP633. Available from: [http://hyper.ahajournals.org/content/66/Suppl\\_1/AP633/tab-article-info](http://hyper.ahajournals.org/content/66/Suppl_1/AP633/tab-article-info)

17. Xu WR, Jin HF, Du JB. Vitamin D and Cardiovascular Risk in Children. *Chinese medical journal.* 2017;130(23): 2857-62. DOI: 10.4103/0366-6999.215500.

18. Marushko YuV, Gyshhak TV. [System adaptation mechanisms. Stress in children]. Kyiv. 2014. Ukrainian.

19. Kovalchuk TA, Luchyshyn NYu. [The levels of adaptive cardiovascular system mechanisms functioning in children with different syncope genesis] *Suchasna pediatriia.* Ukraina. 2022;3: 16-26. Ukrainian.

20. Dogdus M, Burhan S, Bozgun Z, Cinier G, Koyuncu I, Yucel Karabay C, Zoghi M. Cardiac autonomic dysfunctions are recovered with vitamin D replacement in apparently healthy individuals with vitamin D deficiency. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24(6): e12677. DOI: 10.1111/anec.12677.

21. Tak YJ, Lee JG, Kim YJ, Lee SY, Cho BM. 25-hydroxyvitamin D and its relationship with autonomic dysfunction using time- and frequency-domain parameters of heart rate variability in Korean populations: a cross-sectional study. *Nutrients.* 2014;6(10): 4373-88. DOI: 10.3390/nu6104373.

22. Zou R, Wang S, Cai H, Li F, Lin P, Wang Y, Wang C. Vitamin D deficiency in children with vasovagal syncope is associated with impaired circadian rhythm of blood pressure. *Front Neurosci.* 2021;15: 712462. DOI: 10.3389/fnins.2021.712462.

## ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ТРАНСЛОКАЦІЇ НОВИХ ПЕСТИЦИДІВ У СИСТЕМІ «ҐРУНТ – РОСЛИНА»

### Гігієнічна оцінка транслокації нових пестицидів у системі «ґрунт – рослина»

М. М. Коршун, Ю. В. Мартіянова, О. М. Коршун

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця, м. Київ

**Резюме.** Оцінка та мінімізація ризику шкідливого впливу пестицидів на здоров'я населення є важливим завданням профілактичної медицини. Зокрема, вивчення міграції нових пестицидів у системі «ґрунт – рослина» є актуальним з огляду на провідну роль перорального шляху їх надходження в організм людини.

**Мета дослідження** – встановити закономірності транслокації з ґрунту в сільськогосподарські культури нових пестицидів: триазолонового гербіциду амікарбазону, трикетонного гербіциду біциклопірону та карбоксамідного фунгіциду підіфлуметофену.

**Матеріали і методи.** Проведено математичне моделювання міграції досліджуваних пестицидів у системі «ґрунт – рослина» з використанням рівнянь регресії, що описують залежність між гранично допустимою концентрацією (ГДК) речовини у ґрунті та її максимально допустимим рівнем (МДР) в продуктах харчування рослинного походження (I етап). У 3-х серіях лабораторних гігієнічних експериментів вивчено транслокацію амікарбазону, біциклопірону та підіфлуметофену в системі «ґрунт – рослина» (II етап). Визначення вмісту досліджуваних речовин в зеленій масі хлібних зернових та овочевих культур здійснено методом високоєфективної рідинної хроматографії.

**Результати.** Пороговими концентраціями в ґрунті за транслокаційним показником шкідливості визнано концентрації: амікарбазону – 0,2 мг/кг, біциклопірону – 0,25 мг/кг, підіфлуметофену – 0,12 мг/кг, які формуються в орному шарі ґрунту при внесенні досліджуваних пестицидів відповідно у 4-х, 5-и і 2-х максимальних нормах витрати і при яких вміст речовин у зеленій масі усіх фіто-тестів рослин не перевищить гігієнічно значущий рівень 0,02 мг/кг, 0,02 мг/кг та 0,01 мг/кг відповідно. Порівнюючи результати I та II етапів дослідження, встановлено, що експериментально визначена порогова концентрація у ґрунті амікарбазону співпала із результатом математичного моделювання; біциклопірону – незначно (на 39 %) перевищила розрахунковий результат; підіфлуметофену – виявилася у 2,4 раза вищою за розрахункове значення.

**Висновки.** Встановлено, що міграція амікарбазону, біциклопірону та підіфлуметофену з ґрунту не переви-

### Hygienic assessment of new pesticides translocation in "soil – plant" system

M. M. Korshun, Y. V. Martianova, O. M. Korshun

O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

e-mail: ulia.martianova@gmail.com

**Summary.** Assessment and risk minimization of the harmful effects of pesticides on public health is an important task of preventive medicine. In particular, the study of the migration of new pesticides in the "soil-plant" system is relevant because of the leading role of the oral route of their entry into the human body.

**The aim of the work** – to establish the translocation patterns from soil to agricultural crops with new pesticides such as triazolone, amicarbazone, triketone, and bicyclopyrone carboxamide fungicide pydiflumetofen.

**Materials and Methods.** Mathematical modeling of the studied pesticide migration in the "soil-plant" system was carried out using regression equations. They describe the dependence between the maximum permissible concentration (MPC) of a substance in soil and its maximum residue limit (MRL) in food products of plant origin (stage I). The translocation of amicarbazone, bicyclopyrone and pydiflumetofen in the "soil-plant" system was studied in three series of laboratory hygiene experiments (stage II). Content determination of the studied substances in the green mass of bread grains and vegetable crops was carried out by the method of high-performance liquid chromatography (HPLC).

**Results.** The concentrations of: amicarbazone – 0.2 mg/kg, bicyclopyrone – 0.25 mg/kg, and pydiflumetofen – 0.12 mg/kg were recognized as threshold concentrations in soil according to the translocation indicator of harmfulness. They are formed in soil arable layer when applying the studied pesticides, respectively, in 4, 5, and 2 maximum rates of consumption. At these concentrations, the content of substances in the green mass of all phyto test plants does not exceed the hygienically significant level of 0.02 mg/kg, 0.02 mg/kg, and 0.01 mg/kg, therefore. Comparing the results of the I and II stages of the study, it was established that the experimentally determined threshold concentration of amicarbazone in soil coincided with the result of mathematical modeling; of bicyclopyrone – slightly (by 39 %) exceeded the calculated result; of pydiflumetofen – 2.4 times higher than the calculated value.

**Conclusions.** It was established that the migration of amicarbazone, bicyclopyrone and pydiflumetofen from the soil will not exceed their hygienically significant level in

щить їх гігієнічно значущий рівень у рослинах при їх вмісті у ґрунті відповідно 0,2 мг/кг; 0,25 мг/кг; 0,12 мг/кг і нижче. Метод математичного моделювання транслокації продемонстрував достатню прогностичну спроможність стосовно усіх 3 досліджуваних пестицидів. Отримані результати використані при обґрунтуванні ГДК амікарбазону, біциклопірону та підіфлуметофену в ґрунті.

**Ключові слова:** пестициди; фітотоксичність; рослини; ґрунт; міграція; порогова концентрація.

## ВСТУП

Потенційна небезпека застосування хімічних засобів захисту рослин (ХЗЗР) у сільському та лісовому господарствах для здоров'я населення та стану довкілля зумовлена як токсичністю їх діючих речовин для теплокровних тварин та інших представників біоти, так і особливостями поведінки у навколишньому середовищі. Оскільки ґрунт є провідною ланкою міграції хімічних речовин у довкіллі, саме персистентність у ґрунті та здатність мігрувати з нього у рослини, підземні води, поверхневі водойми, атмосферне повітря за короткими та довгими ланцюгами зумовлюють опосередкований негативний вплив ксенобіотиків, що забруднюють ґрунт, на організм теплокровних тварин і людини.

Основним шляхом надходження пестицидів в організм людини, яка не має професійного контакту з ХЗЗР, є пероральний із харчовими продуктами рослинного і тваринного походжень (до (70–80) % від добового надходження) та питною водою (до 10 % від добового надходження) [1]. Крім того, серед 93 пестицидів, для яких на сьогодні експериментально при обґрунтуванні гранично допустимої концентрації (ГДК) у ґрунті встановлено лімітуючий показник шкідливості, тобто фактично визначено провідну ланку міграції, у 60 % випадків такою виявилась система «ґрунт – рослина», в 23 % випадків – «ґрунт – вода», у 9 % випадків – обидві зазначені системи [2]. Тобто міграція у системі «ґрунт – рослина» є надзвичайно важливою для оцінки ризиків шкідливого впливу пестицидів на здоров'я населення, особливо для високостійких у ґрунті речовин, які здатні зберігатися до наступного вегетаційного сезону, накопичуватися (депонуватися) у ґрунті та мігрувати з нього у культури сівозміни. Саме цими обставинами була зумовлена мета нашого дослідження.

**Метою дослідження** було встановити закономірності транслокації з ґрунту в сільськогосподарські культури нових пестицидів: триазолонового гербіциду амікарбазону, трикетонного гербіциду біциклопірону та карбоксамідного фунгіциду підіфлуметофену.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Вибір пестицидів для дослідження був зумовлений тим, що вони є доволі стабільними у ґрунті

plants when their content in soil is accordingly 0.2 mg/kg; 0.25 mg/kg; 0.12 mg/kg and below. The method of mathematical modeling of translocation demonstrated sufficient prognostic ability concerning all 3 researched pesticides. The obtained results were used in the substantiation of MPCs of amicarbazone, bicyclopyrone and pydiflumetofen in soil.

**Key words:** pesticides; phytotoxicity; plants; soil; migration; threshold concentration.

та належать до різних хімічних класів і груп за механізмом дії на цільовий об'єкт.

Так, амікарбазон за стабільністю у ґрунті є стійким, підіфлуметофен – високостійким як в лабораторних, так і в натурних умовах; біциклопірон – високостійким у лабораторних експериментах та помірно стійким – у польових дослідах [3]. Зокрема, період напіврозпаду підіфлуметофену в різних типах ґрунтів коливається у межах (84–4170) діб в лабораторних та (29–8540) діб у польових дослідженнях [3], що робить цілком ймовірним надходження зазначеної речовини з ґрунту в рослини сівозміни в наступному вегетаційному сезоні. Останнє було підтверджено за результатами низки експериментів [4].

За механізмом дії на шкідливі рослини амікарбазон належить до інгібіторів фотосинтезу, біциклопірон – до інгібіторів 4-гідроксифенілпіруват-діоксигенази. Обидва гербіциди та препарати на їх основі рекомендовані для захисту посівів кукурудзи, оскільки є фітотоксичними для багатьох інших сільськогосподарських культур [5, 6]. Фунгіциди на основі підіфлуметофену – інгібітора сукцинат-дегідрогенази фітопатогенів – рекомендовані для захисту багатьох культур: зернових, зернобобових, овочевих і плодових.

На I етапі досліджень було проведено математичне моделювання міграції пестицидів, що вивчались, в системі «ґрунт – рослина» з використанням рівнянь регресії, запропонованих в [7–9]. Зазначені рівняння описують залежність між ГДК речовини у ґрунті та її максимально допустимим рівнем (МДР) в продуктах харчування рослинного походження (табл. 1). Оскільки ГДК пестициду в ґрунті за лімітуючим транслокаційним показником шкідливості чисельно дорівнює пороговій концентрації, при якій міграція речовини в товарній частині рослин не перевищує МДР [10], то зазначені рівняння можна використовувати як регресійні моделі процесу міграції з ґрунту в рослини для розрахункового обґрунтування орієнтовної порогової концентрації пестициду в ґрунті за транслокаційним показником шкідливості.

На II етапі досліджень були проведені 3 серії лабораторних гігієнічних експериментів із вивчення поведінки досліджуваних пестицидів у системі «ґрунт

**Таблиця 1.** Формули та результати розрахунків орієнтовно допустимих концентрацій досліджуваних речовин у ґрунті

Формула	Джерело інформації	Амікарбазон	Біциклопірон	Підіфлуметофен
$Y = 1,23 + 0,48 \lg \text{МДР}$ (1)	[7]	0,41	0,41	0,27
$Y = 1,15 + 0,76 \lg \text{МДР}$ (2)	[8]	-0,14	-0,14	-0,37
$Y = 0,27 + 0,55 \text{МДР}$ (3)	[9]	0,28	0,28	0,28
$Y = 1,11 + 0,53 \lg \text{МДР}$ (4)	[9]	0,21	0,21	0,05
$Y = 1,29 \times \sqrt{\text{МДР}}$ (5)	[9]	0,18	0,18	0,13

Примітка. Y – ОДК у ґрунті, мг/кг; МДР – мінімальна величина МДР у продуктах харчування: амікарбазону та біциклопірону в зерні кукурудзи – 0,02 мг/кг; підіфлуметофену в капусті, моркві, картоплі, помідорах, огірках, цибулі-ріпі, кавунах – 0,01 мг/кг.

– рослина». Вегетаційні дослідження проводили згідно з [7, 8, 10] у фітокліматичній установці «BINDER» (Німеччина), яка дозволяє в автоматичному режимі моделювати добові коливання рівнів інсоляції, температури та вологості повітря.

Вегетаційні ємності завантажували чорноземом вилуженим. В день закладки досліду в ґрунт вносили і рівномірно розподіляли речовину в кількостях, що дозволили створити відповідні вихідні концентрації (табл. 2).

Контролем були рослини, які вирощували без внесення досліджуваних речовин. Ґрунт зволожували водопровідною дехлорованою водою до 60 % повної вологоємності.

Як фіто-тест рослини були використані хлібні зернові (пшениця, овес, кукурудза – представники родини Злакові) та овочеві (салат – родина Айстрові, редис – родина Капустяні або Хрестоцвіті) культури. Серед них цільовими культурами були пшениця для підіфлуметофену та кукурудза для амікарбазону і біциклопірону. Салат, редис, овес та пшениця (у разі біциклопірону) були обрані як можливі культури сівозміни. Пророщене насіння рослин було посіяне у день закладки досліду. Полив рослин здійснювали на підставі візуальної оцінки стану ґрунту через (1–2) доби водопровідною дехлорованою водою.

Підготовка проб зеленої маси рослин та кількісне визначення методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) досліджуваних речовин виконані відповідно до [11–13]. Межа кількісного визначення (МКВ) та межа виявлення (МВ) зазначених методів становили (мг/кг): амікарбазону – 0,02 та 0,007; біциклопірону – 0,02 та 0,006; підіфлуметофену – 0,01 та 0,003 відповідно.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Результати математичного моделювання транслокації досліджуваних пестицидів в системі «ґрунт – рослина» (I етап досліджень) наведені в таблиці 1. Значення, які були отримані за рівнянням (2), позбавлені сенсу. Відповідно до принципу агравації – одного з основних принципів гігієни як науки, з 4 інших значень, що отримані за формулами (1), (3) – (5), обрали найменше. Отже, транслокація амікарбазону та біциклопірону в рослини кукурудзи не перевищуватиме 0,02 мг/кг при їх вмісті у ґрунті на рівні 0,18 мг/кг і нижче, транслокація підіфлуметофену в рослині не перевищуватиме 0,01 мг/кг при його вмісті у ґрунті на рівні 0,05 мг/кг і нижче. Орієнтовними пороговими концентраціями у ґрунті за транслокаційним показником шкідливості можна вважати концентрації амікарбазону і біциклопірону – 0,18 мг/кг кожної речовини, підіфлуметофену – 0,05 мг/кг.

У лабораторних експериментах з вивчення міграції в системі «ґрунт – рослина» (II етап) сходи з'явилися одночасно у контрольних вегетаційних ємностях (без внесення речовини у ґрунт) та в усіх варіантах із внесенням досліджуваних пестицидів: у I серії (амікарбазон) – через 3 (кукурудза, редис) і 5 (салат) діб після посіву, в II серії (біциклопірон) – через 2 (салат), 3 (овес) та 4 (кукурудза, пшениця) доби після посіву, у III серії (підіфлуметофен) – через 2 (салат) і 3 (пшениця, овес) доби після посіву. Тобто досліджувані пестициди в усіх початкових концентраціях не гальмували появу сходів фіто-тесту рослин, що збігається з даними літератури. Так, біциклопірон при застосуванні у нормі витрати 1200 г/га не затримував і не пригнічував появу сходів у жодній з одинадцяти видів нецільових культур (4 однодольних і 7 дводольних) [6].

**Таблиця 2.** Схема експерименту з вивчення транслокації досліджуваних пестицидів із ґрунту в фіто-тестах рослини

Серія	Речовина	Кількість максимальних норм витрати*	Вихідні концентрації у ґрунті, мг/кг	Фіто-тест рослини	Відбір проб, доба після обробки пестицидом
I	Амікарбазон	1, 4 і 10	0,05; 0,2 і 0,5	Кукурудза, салат, редис	20 і 40
II	Біциклопірон	5 і 20	0,25 і 1,0	Кукурудза, салат, овес, пшениця	15 і 30
III	Підіфлуметофен	2 і 20	0,12 і 1,2	Пшениця, овес, салат	20 і 30

Примітка. \* – максимальна норма витрати становить: амікарбазону – 0,14 кг/га, біциклопірону – 0,15 кг/га, підіфлуметофену – 0,18 кг/га.

У пробах зеленої маси контрольних фіто-тестів рослин, які зростали без внесення у ґрунт досліджуваних пестицидів, в усі терміни спостереження (табл. 2) амікарбазон, біциклопірон та підфлуметофен не були виявлені методом ВЕРХ при МВ 0,007; 0,006 та 0,003 мг/кг відповідно.

В I серії лабораторних досліджень у перший термін спостереження при обробці чорнозему, вилуженого амікарбазоном, в 1 максимальній нормі витрати (м. н. в.) транслокації гігієнічно значимих кількостей речовини в зелену масу рослин кукурудзи, редису і салату не зареєстровано (табл. 3). При початковій концентрації 0,2 мг/кг, що відповідає 4 м. н. в., кількість амікарбазону лише у зеленій масі кукурудзи становила (0,028±0,003) мг/кг, тоді як у зеленій масі рослин редису і салату була нижчою за МКВ та МВ відповідно. При початковій концентрації 0,5 мг/кг, що відповідає 10 м. н. в., кількість амікарбазону в зеленій масі рослин салату була меншою за МКВ; в зеленій масі кукурудзи і редису – перевищувала гігієнічно значиму величину 0,02 мг/кг в 1,85 і 1,45 раза.

У жодній пробі зеленої маси усіх фіто-тестів рослин, які були зібрані через 40 днів після посіву, речовина не була виявлена методом ВЕРХ з МВ 0,007 мг/кг.

Таким чином, пороговою концентрацією амікарбазону в ґрунті за транслокаційним показником шкідливості можна визнати концентрацію 0,2 мг/кг, при якій через 40 днів вегетації вміст речовини у зеленій масі усіх 3 фіто-тестів рослин не перевищував гігієнічно значиму величину 0,02 мг/кг. Порівнюючи результати I та II етапів дослідження, варто зазна-

чити, що порогова концентрація у ґрунті амікарбазону (0,2 мг/кг), яка була встановлена експериментальним шляхом, співпала із результатом (0,18 мг/кг), який отримали на підставі рівнянь регресії, що засвідчує доволі високу прогностичну спроможність застосованого розрахункового методу.

У II серії лабораторних досліджень біциклопірон в обох початкових концентраціях спричинив значний пригнічуючий ефект на розвиток рослин салату, вівса та пшениці. Це збігається з даними інших авторів щодо фітотоксичності досліджуваної речовини. Зокрема, фітотоксичність була виявлена при досходовій обробці біциклопіроном 11-ти видів наземних нецільових рослин (4 однодольних і 7 сім дводольних), найбільш чутливою з яких виявилась капуста з  $ER_{50}$  (за пригніченням біомаси) 16,7 г/га [6].

Оскільки на 7–9-ту доби рослини салату майже припинили розвиток, то на 10-ту – дослід із цієї рослиною було припинено; отримана кількість зеленої маси рослин не дозволила здійснити визначення у ній біциклопірону. Щодо рослин пшениці та вівса, то через 15 днів від початку експерименту здійснили відбір проб зеленої маси цих рослин, після чого експеримент з цими культурами також був припинений. Відбір проб зеленої маси рослин кукурудзи був проведений через 30 днів від початку експерименту.

Результати вивчення транслокації біциклопірону з ґрунту в рослини наведені у таблиці 4.

Встановлено, що при обох початкових концентраціях біциклопірону в ґрунті через 15 днів вегетації у пробах зеленої маси рослин пшениці речовина не була виявлена (табл. 4).

**Таблиця 3.** Вміст амікарбазону в зеленій масі рослин при вивченні транслокації гербіциду з чорнозему вилуженого через 20 днів після обробки

Культура	Концентрація амікарбазону в рослинах (мг/кг)* залежно від початкового вмісту речовини у ґрунті (мг/кг)			
	0,00	0,05	0,2	0,5
Кукурудза	н. в.	<0,02	0,028±0,003	0,037±0,004
Редис	н. в.	н. в.	<0,02	0,029±0,004
Салат	н. в.	н. в.	н. в.	<0,02

Примітки: 1) \* – наведено середні значення з трьох визначень;  
2) н. в. – не виявлено при межі виявлення 0,007 мг/кг.

**Таблиця 4.** Вміст біциклопірону в зеленій масі рослин при вивченні транслокації гербіциду з чорнозему вилуженого

Культура	Концентрація біциклопірону в рослинах* (мг/кг) залежно від початкового вмісту речовини у ґрунті (мг/кг) та терміну спостереження (доба)					
	0,00		0,25		1,0	
	15	30	15	30	15	30
Пшениця	н. в.	–	н. в.	–	н. в.	–
Овес	н. в.	–	<0,02	–	0,067±0,021	–
Кукурудза	–	н. в.	–	<0,02	–	0,078±0,011

Примітки: 1) \* – наведено середні значення з трьох визначень;  
2) н. в. – не виявлено при МВ 0,006 мг/кг;  
3) «–» – визначення не проводили.

Транслокація біциклопірону з чорнозему вилуженого в зелену масу рослин вівса та кукурудзи залежала від початкової концентрації речовини у ґрунті. Так, через 15 діб вегетації при початковій концентрації біциклопірону в ґрунті 0,25 мг/кг, що відповідала 5 м. н. в., вміст речовини у зеленій масі рослин вівса був нижчим за МКВ 0,02 мг/кг; при початковій концентрації 1,0 мг/кг, що відповідала 20 м. н. в., кількість біциклопірону становила  $(0,067 \pm 0,021)$  мг/кг і була вищою за гігієнічно значущу в 3,35 раза. Через 30 діб вегетації при початковій концентрації біциклопірону в ґрунті 0,25 мг/кг вміст речовини у зеленій масі рослин кукурудзи був нижчим за МКВ 0,02 мг/кг; при початковій концентрації 1,0 мг/кг кількість біциклопірону становила  $(0,078 \pm 0,011)$  мг/кг і була вищою за гігієнічно значущу в 3,9 раза (табл. 4).

Таким чином, пороговою концентрацією біциклопірону в ґрунті за транслокаційним показником шкідливості можна визнати концентрацію 0,25 мг/кг, при якій вміст речовини у зеленій масі усіх 3 фітотестів рослин не перевищував гігієнічно значиму величину 0,02 мг/кг. Порогова концентрація у ґрунті біциклопірону (0,25 мг/кг), яка була визначена за результатами лабораторного експерименту, незначно (лише на 39 %) перевищувала результат (0,18 мг/кг), який був отриманий розрахунковим методом на I етапі дослідження.

Оцінюючи отримані результати, необхідно зазначити, що при досходовому внесенні радіоактивно міченого біциклопірону загальна кількість радіоактивних залишків у листі кукурудзи протягом вегетації (з 28 до 89 доби після обробки) або не збільшувалась, або зростала не більш ніж у 2 рази. Крім того, у незрілих (на 75–79 добу після обробки) та зрілих (на 89 добу після обробки) качанах і зерні кукурудзи загальна кількість радіоактивних залишків була на один порядок нижчою, ніж у листі [14]. Тобто встановлена порогова концентрація біциклопірону в ґрунті 0,25 мг/кг, при якій вміст речовини у зеленій масі рослин кукурудзи на 30 добу не перевищив 0,02 мг/кг, забезпечить дотримання МДР у зерні кукурудзи.

У III серії лабораторних досліджень транслокація підфлуметофену з чорнозему вилуженого

в зелену масу рослин залежала від початкової концентрації речовини у ґрунті, виду рослин та терміну спостереження (табл. 5). Так, при початковій концентрації підфлуметофену в ґрунті 0,12 мг/кг в обидва терміни спостереження вміст речовини у зеленій масі зернових культур був нижчим за МВ 0,003 мг/кг; при початковій концентрації 1,2 мг/кг кількість підфлуметофену була або нижче, або на рівні МКВ 0,01 мг/кг. Значних відмінностей між двома зерновими культурами – пшеницею та вівсом – не виявлено.

Транслокація підфлуметофену в зелену масу рослин салату відбувалась інтенсивніше, ніж у зелену масу зернових культур. При початковій концентрації 0,12 мг/кг, що відповідає 2 м. н. в. (360 г/га), кількість підфлуметофену в зеленій масі рослин салату в обидва терміни спостереження була нижчою за МКВ 0,01 мг/кг, тобто нижчою за МДР. При початковій концентрації у ґрунті 1,2 мг/кг, що відповідає 20 м. н. в., вміст підфлуметофену в зеленій масі рослин салату на 20 і 30 доби спостереження був відповідно у 3,8 і 3,6 раза вищим за гігієнічно значиму величину 0,01 мг/кг. Отримані дані достатньо добре збігаються з даними інших авторів. Зокрема, при транслокації радіоактивно міченого підфлуметофену з супіщаного ґрунту, який був оброблений у нормі витрати 400 г/га, максимальний рівень залишків вихідної речовини у листі салату та листі ріпи становив 0,015 і 0,008 мг/кг відповідно [4].

Отже, пороговою концентрацією підфлуметофену в ґрунті за транслокаційним показником шкідливості можна визнати концентрацію 0,12 мг/кг, при якій вміст речовини у зеленій масі усіх 3-х фітотестів рослин не перевищував гігієнічно значиму величину 0,01 мг/кг. Порівнюючи результати I і II етапів дослідження, варто зазначити, що порогова концентрація у ґрунті підфлуметофену (0,12 мг/кг), яка була обґрунтована експериментальним шляхом, виявилася у 2,4 раза вищою за значення (0,05 мг/кг), яке було отримано на підставі математичного моделювання. Тобто зроблений розрахунковим методом прогноз порогової концентрації підфлуметофену за транслокаційним показником шкідливості виявився надійним з додатковим коефіцієнтом запасу (2,4)

**Таблиця 5.** Вміст підфлуметофену в зеленій масі рослин при вивченні транслокації фунгіциду з чорнозему вилуженого

Культура	Концентрація підфлуметофену в рослинах* (мг/кг) залежно від початкового вмісту речовини в ґрунті (мг/кг) та терміну спостереження (доба)					
	0,00		0,12		1,2	
	20	30	20	30	20	30
Пшениця	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.	<0,01	<0,01
Овес	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.	<0,01	0,010±0,003
Салат	н. в.	н. в.	<0,01	<0,01	0,038±0,002	0,036±0,002

Примітки: 1) \* – наведено середні значення з трьох визначень;  
2) н. в. – не виявлено при МВ 0,003 мг/кг.

відносно експериментально обґрунтованої порогової концентрації.

### ВИСНОВКИ

1. Розрахунковий метод визначення орієнтовних порогових концентрацій пестициду в ґрунті за транслокаційним показником шкідливості, який базується на рівняннях регресії, що описують залежність між ГДК речовини у ґрунті та її МДР в продуктах харчування рослинного походження, продемонстрував високу прогностичну спроможність стосовно 3 досліджуваних пестицидів із різних хімічних класів: триазолонового гербіциду амікарбазону, трикетонного гербіциду біциклопірону та карбоксамідного фунгіциду підіфлуметофену.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Marvin J. Levine. Pesticides: A toxic time bomb in our midst. Westport, Connecticut, London, 2007. – 12 p.
2. Методика прогнозування провідної ланки міграції пестицидів у навколишньому середовищі. – К., 2022. – 7 с.
3. Мартіянова Ю. В. Прогнозування ступеню небезпечності забруднення ґрунту, підземних та поверхневих вододжерел пестицидами різних хімічних класів залежно від ґрунтово-кліматичних умов / Ю. В. Мартіянова, М. М. Коршун // Український науковий медичний молодіжний журнал. – 2021. – Т. 124, № 2. – С. 77–88.
4. Public release summary on the evaluation of pydiflumetofen in the product Miravis Fungicide. 2018. P. 58. URL: [https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/29011-pydiflumetofen\\_draft\\_prs-final\\_.pdf](https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/29011-pydiflumetofen_draft_prs-final_.pdf).
5. Public release summary on the evaluation of the new product Amitron 700WG Herbicide // Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. – 2018. – P. 46. URL: [https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/29506-amitron\\_700wg\\_herbicide\\_prs.pdf](https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/29506-amitron_700wg_herbicide_prs.pdf).
6. Public release summary on the evaluation of the new active bicyclopyrone in the product Talinor Herbicide. 2017. – P. 62. URL: <https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/26736-prs-bicyclopyrone-talinor-herbicide.pdf> APRIL 201.
7. Методические рекомендации по гигиеническому обоснованию ПДК химических веществ в почве: МР № 2609–82. – М., 1982. – 57 с.
8. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263–87.[утв. 13.03.87]. – К. : М-во здравоохранения СССР, 1988. – 210 с.

### REFERENCES

1. Marvin J. Levine. Pesticides: A toxic time bomb in our midst. Westport, Connecticut, London; 2007.
2. Methodology of predicting the leading link of pesticides migration in the environment. Kyiv. 2022;7. [Information Letter № 13/2 – 2022 on the Innovations in the System of Public Health]. Ukrainian.
3. Martiianova YV, Korshun MM. [Prediction of danger degree of soil contamination, underground and surface

2. Експериментально встановлено, що транслокація амікарбазону та біциклопірону з ґрунту в рослини не перевищує гігієнічно значущий рівень 0,02 мг/кг при їх вмісті у ґрунті відповідно 0,2 мг/кг та 0,25 мг/кг і нижче; транслокація підіфлуметофену в рослини не перевищує 0,01 мг/кг за його вмісту в ґрунті на рівні 0,12 мг/кг і нижче.

3. Пороговими концентраціями у ґрунті за транслокаційним показником шкідливості визнано концентрації амікарбазону 0,2 мг/кг, біциклопірону 0,25 мг/кг та підіфлуметофену 0,12 мг/кг, які формуються в орному шарі ґрунту при внесенні досліджуваних пестицидів відповідно у 4-х, 5-ти і 2-х максимальних нормах витрати. Отримані результати були використані при обґрунтуванні гігієнічного нормативу амікарбазону, біциклопірону та підіфлуметофену в ґрунті.

9. Методика розрахункового гігієнічного нормування пестицидів у ґрунті. – К., 2005. – 2 с.

10. Гончарук Е. И. Гигиеническое нормирование химических веществ в почве : руководство / Е. И. Гончарук, Г. И. Сидоренко. – М. : Медицина, 1986. – 320 с.

11. Методичні вказівки з визначення амікарбазону (як суми амікарбазону та його метаболітів) в зерні кукурудзи методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1527–2018 : наказ № 246 від 06.07.2018 р. / О. М. Коршун, А. О. Ліпавська, Ю. В. Мартіянова, Т. В. Руда. – К. : Міністерство екології та природних ресурсів України.

12. Методичні вказівки з визначення біциклопірону в зерні кукурудзи методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1743–2021 : наказ № 576 від 06.09.2021 р. / Д. С. Мілохов, О. М. Коршун, А. О. Ліпавська [та ін.]. – К. : Міністерство захисту довкілля та природних ресурсів України.

13. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину<sup>TM</sup>) в капусті методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1709–2020 : наказ № 212 від 27.10.2020 р. / О. М. Коршун, А. О. Ліпавська, Ю. В. Мартіянова [та ін.]. – К. : Міністерство захисту довкілля та природних ресурсів України.

14. Malhat F. M. Bicyclopyrone (295). Central Agricultural Pesticides Laboratory / F. M. Malhat. – Giza, Egypt, 2017. – Vol. 219. – P. URL:[http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Evaluation2017/BICYCLOPYRONE\\_\\_295\\_.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation2017/BICYCLOPYRONE__295_.pdf)

water sources by pesticides of different chemical classes depending on soil type and climatic conditions]. *Ukrainskyi naukovyi medychnyi molodizhnyi zhurnal*. 2021;124(2): 77–88. DOI: 10.32345/USMJ.2(124).2021.77–88. Ukrainian.

4. Public release summary on the evaluation of pydiflumetofen in the product Miravis Fungicide. 2018. P. 58. URL: [https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/29011-pydiflumetofen\\_draft\\_prs-final\\_.pdf](https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/29011-pydiflumetofen_draft_prs-final_.pdf).

5. Public release summary on the evaluation of the new product Amitron 700WG Herbicide // Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. 2018. URL: [https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/29506-amitron\\_700wg\\_herbicide\\_prs.pdf](https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/29506-amitron_700wg_herbicide_prs.pdf)
6. Public release summary on the evaluation of the new active bicyclopyrone in the product Talinor Herbicide. 2017. URL: <https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/26736-prs-bicyclopyrone-talinor-herbicide.pdf> APRIL 201.
7. Methodological recommendations for hygienic substantiation of MPC of chemical substances in soil. MR No. 2609–82. 1982(57):1.
8. Methodical directions on the hygienic assessment of new pesticides: MD No. 4263-87. Kyiv. 1988;210. Russian.
9. Methodology for the calculation hygienic standardization of the pesticides in soil. Kyiv. 2005;2. [Information Letter No. 131-2005 on the Innovations in the System of Public Health/Ukrmedpatentinform]. Ukrainian.
10. Goncharuk EI, Sidorenko GI. Hygienic standardization of the chemical substances in soil: Manual. [Гигиеническое нормирование химических веществ в почве: руководство] Moscow: Meditsina. 1986;320. Russian.
11. Korshun OM, Lipavska AO, Martiianova YV, Ruda TV. Methodological guidelines for the determination of amicarbazone (as the sum of amicarbazone and its metabolites) in corn grain by the method of high performance liquid chromatography, No. 1527-2018. Kyiv: Ministry of Ecology and Nature Resources of Ukraine. Order No. 246 of July 06, 2018. Ukrainian.
12. Milakhov DS, Korshun OM, Lipavska AO, Martiianova YV, Avramchuk AO. Methodological guidelines for the determination of bicyclopyrone in corn grain by the method of high performance liquid chromatography, No. 1743-2021. Kyiv: Ministry of Environmental and Natural Resources Protection, Order No. 576 of September 06, 2021. Ukrainian.
13. Korshun OM, Lipavska AO, Martiianova YV, Yas-trub AM, Avramchuk AO. Methodological guidelines for the determination of pydiflumetofen (adepidyn™) in cabbage by the method of high performance liquid chromatography, № 1709-2020. Kyiv: Ministry of Environmental and Natural Resources Protection, Order No. 212 of October 27, 2020. Ukrainian.
14. Malhat FM. Bicyclopyrone (295). Central Agricultural Pesticides Laboratory. Giza, Egypt, 2017. URL: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Evaluation2017/BICYCLOPYRONE\\_295\\_.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation2017/BICYCLOPYRONE_295_.pdf).

УДК 616.11/.12:616.98:579.834.114]-036.1-053-055.1/.2  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4.13200

К. В. Миндзів, Н. І. Ярема

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

## КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЛАЙМ-КАРДИТУ В ПАЦІЄНТІВ РІЗНОГО ВІКУ ТА СТАТІ

Клінічні особливості перебігу лайм-кардиту в пацієнтів різного віку та статі

К. В. Миндзів, Н. І. Ярема

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

**Резюме.** Лайм-бореліоз (ЛБ) є найпоширенішим інфекційним трансмісивним природно-вогнищевим захворюванням у країнах північної півкулі, спричиненим спірохетами *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl), переносниками яких є іксодові кліщі. Показники захворюваності на Лайм-бореліоз із 2005 р. до 2019 р. підвищилися більше, ніж у 52 рази за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України.

**Мета дослідження** – проаналізувати клінічний перебіг Лайм-кардиту (ЛК) у дорослих пацієнтів різного віку та статі, яких госпіталізували у кардіологічне відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» (ТОКЛ) ТОР.

**Матеріали і методи.** Обстежено 33 осіб із ЛК віком від 18 до 65 років. Усім хворим проводили традиційні клініко-лабораторні дослідження в умовах клінічної лабораторії ТОКЛ згідно з рекомендаціями надання допомоги хворим на міокардит Асоціації кардіологів України 2014 р., а також рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів (ESC), 2020 р. Етіологічний чинник ЛК визначали методом імуноферментного аналізу сироватки крові хворих на наявність специфічних антитіл до *B. burgdorferi* s.l. класу IgM та IgG, а також застосовували блот-аналіз. Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів у програмі StatSoft Statistica v 10.0.

**Результати.** Середній вік хворих склав (45,2±2,4) року. 27,3 % обстежених пацієнтів відмічали укуси кліщів. Встановлено достовірно вищі рівні швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного протеїну, креатинфосфокінази-MB, тропоніну T та NT-pro BNP у пацієнтів із тяжким перебігом ЛК, порівняно з перебігом середньої тяжкості, й обох груп хворих, порівняно з контрольною групою, що свідчить про значну роль запального компоненту в процесі ушкодження серцевого м'яза і, як наслідок, у наростанні серцевої недостатності.

**Висновки.** На Лайм-кардит хворіли переважно чоловіки молодого віку. Встановлено, що активність запального процесу посилюється з наростанням тяжко-

Clinical peculiarities of Lyme carditis in patients of different age and gender

K. V. Myndziv, N. I. Yarema

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: myndziv@tdmu.edu.ua

**Summary.** Lyme disease is the most common infectious transmissible disease in the countries of the Northern Hemisphere, caused by the spirochetes *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl), which are carried by Ixodes ticks. The incidence rate of Lyme borreliosis increased more than 52 times from 2005 to 2019, according to the Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine.

**The aim of the study** – to analyze the clinical course of Lyme carditis (LC) in adult patients of different age and gender who were hospitalized in the Cardiology Department of the CNE "Ternopil Regional Clinical Hospital" TRC.

**Materials and Methods.** 33 patients with LC, aged from 18 to 65 years, were examined. All patients underwent traditional clinical and laboratory tests in the conditions of the clinical laboratory of CNE "TRCH" TRC in accordance with the recommendations for patients with myocarditis of the Association of Cardiologists of Ukraine (2014), as well as the recommendations of the European Association of Cardiology (ESC), 2020. The etiological factor of LC was determined with enzyme immunoassay method blood serum analysis of specific antibodies to *B. burgdorferi* s.l. class IgM and IgG, and also blot analysis was used. Statistical processing of the research results was carried out using the created database of examined patients in the StatSoft Statistica v 10.0 program.

**Results.** The average age of the patients was (45.0±2.4) years. 27.3 % of examined patients noted tick bites. Significantly higher levels of erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, creatine phosphokinase-MB, troponin T and NT-pro BNP were determined in patients with a severe course of Lyme carditis compared to a moderately severe course and both groups of patients compared to the control group, which indicates a significant role of the inflammatory component in the process of damage to the heart muscle and, as a result, in the development of heart failure.

**Conclusions.** LC mostly affected young men. It was established that the activity of the inflammatory process intensifies with increasing severity of the course of the disease. AV-blockades (45.6 %) and LBBB (33.3 %) were the

сті перебігу захворювання. Найчастіше в обстежених хворих на ЛК виявляли АВ-блокади (45,6 %) і блокади ЛНПГ (33,3 %). У 48,5 % пацієнтів з ЛК діагностовано II ФК NYHA, а у 51,5 % – III ФК NYHA. Тяжкість перебігу ЛК була зумовлена наростанням серцевої недостатності.

**Ключові слова:** Лайм-кардит; міокардит; Лайм-бореліоз; клініка; діагностика.

## ВСТУП

Лайм-бореліоз (ЛБ) є найпоширенішим інфекційним трансмісивним природно-вогнищевим захворюванням у країнах північної півкулі, спричиненим спірохетами *Borrelia burgdorferi sensu lato (Bbsl)*, переносниками яких є іксодові кліщі. В останньому десятиріччі в Україні невпинно зростає захворюваність на ЛБ; його офіційно віднесено до групи особливо небезпечних інфекційних хвороб [1]. Динаміка зростання реєстрації ЛБ в Україні наступна: показники захворюваності на ЛБ із 2005 до 2019 р. підвищилися більше, ніж у 52 рази за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України [2, 3]. У 2020 р. відмічалось зниження захворюваності (2019 р. – 4482, 2020 р. – 2745 випадків), що можна пояснити карантинними обмеженнями у зв'язку з пандемією COVID-19. Ця тенденція спостерігається і на Тернопільщині. Так, за даними ДУ «Тернопільський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України» у 2019 р. в Тернопільській області зареєстровано 209 випадків ЛБ, а у 2020 – лише 96 [3]. На актуальність даної проблеми вказують епідеміологічні показники захворюваності сусідніх з Україною країн. Так, у Польщі у 2013 р. кількість випадків ЛБ, порівняно з 2012 р., зросла на 45 % і становила 12 773. Загалом, у даний час захворюваність в цій країні є у 10 разів вищою, порівняно з 2012 р., і становить 33,3 на 100 тис. населення [4].

Ураження серця при ЛБ спостерігаються у 4–10 % хворих та є недостатньо вивченою патологією [5]. Найчастішим проявом ураження серця при ЛБ є міокардит з порушенням провідності, зокрема АВ-блокадою від I до III ст. Так, за даними Steere та ін., у обстежених пацієнтів із міокардитом, спричиненим ЛБ, основним проявом була АВ-блокада I ст. у 90 %, а повна АВ-блокада зустрічалась у 44 % хворих [6]. Повна АВ-блокада є найтяжчим ураженням провідної системи серця, яка часто вимагає встановлення постійного кардіостимулятора, особливо за неадекватного етіотропного лікування. Окрім того, можуть виникати фатальні вентрикулярні тахікардії, зокрема фібриляція шлуночків. Проте завдяки своєчасній етіотропній антибіотикотерапії АВ-блокада може бути транзиторною. За даними літератури, у 5–25 % хворих на ЛБ діагностують міокардит з ознаками серцевої недостатності. Гострий міокардит із розвитком гострої серцевої недостатності, є достатньо рід-

most frequent in the examined patients with LC. 48.5 % of patients with LC were diagnosed with II FC NYHA, and 51.5 – III FC NYHA. The severity of the course of LC was due to the increase in heart failure.

**Key words:** Lyme carditis; myocarditis; Lyme borreliosis; clinical signs; diagnosis.

кісним проявом ЛК і трапляється у менш ніж у 0,5 % усіх інфікованих хворих [7–9].

**Метою дослідження** було проаналізувати клінічний перебіг Лайм-кардиту в дорослих пацієнтів різного віку та статі, яких госпіталізували у кардіологічне відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» (ТОКЛ) ТОР.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводили у рамках науково-дослідних робіт Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Вивчення епідеміології, патогенезу і клініки Лайм-бореліозу в ендемічних регіонах України, в тому числі в Тернопільській області, та вдосконалення його діагностики, терапії, реабілітаційних заходів і профілактики» (№ державної реєстрації 0118U000357) та «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0118U000361).

Обстежили 33 хворих на ЛК, яких лікували в кардіологічному відділенні ТОКЛ протягом 2019–2021 рр. Вік хворих коливався від 18 до 65 років, у середньому склав (43,7±2,5) року, тобто хворіло переважно населення працездатного віку. Поділ хворих за статтю виявив перевагу реєстрації ЛК серед чоловіків – 26 (78,8 %), жінок було 7 (21,2 %), що відмічено і в інших літературних джерелах [10–13]. Аналіз географічного поширення свідчив, що серед обстежених хворих були переважно жителі сільської місцевості (87,9 %). Усі пацієнти проживали на території Тернопільської області. Укуси кліщів відмічали 9 (27,3 %) хворих, 13 (33,4 %) не пригадали факт присмокування кліща, інші (11 пацієнтів) – не змогли надати чіткої інформації.

Контрольну групу склали 17 донорів крові, які за віком і статтю суттєво не відрізнялися від обстежених хворих. Встановлено, що усі вони заперечували факт нападу кліщів в анамнезі й не мали клінічних симптомів ЛБ.

У 8 (24,2 %) пацієнтів першою ознакою інфікування бореліями була поява кільцеподібної еритеми зі слів пацієнтів, яка зберігалася більше двох тижнів. Ще 3 (9,1 %) хворих відмічали появу еритеми через деякий час після укусу кліща, що пацієнти розцінили

як прояв алергічної реакції на укуси комах. Це дає змогу запідозрити наявність кільцеподібної еритеми у цих хворих.

Діагноз ЛК ґрунтувався на результатах епідеміологічних, клініко-лабораторних та інструментальних методів досліджень. Тяжкість перебігу захворювання визначали на підставі об'єму ураження міокарда (вогнищевий чи дифузний міокардит), стадії та функціонального класу (ФК) серцевої недостатності, наявності систолічної дисфункції серця та життєво небезпечних порушень ритму та провідності. Усім хворим проводили традиційні клініко-лабораторні дослідження в умовах клінічної лабораторії ТОКЛ згідно з рекомендаціями надання допомоги хворим на міокардит Асоціації кардіологів України 2014 р., а також було враховано рекомендації, які були висвітлені в рамках конгресу Європейської асоціації кардіологів (ESC) у 2020 р. [14, 15]. Зокрема, з лабораторних параметрів оцінювали показники маркерів запалення, у тому числі швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного протеїну (СРП), маркерів цитолізу (КФК-МВ та тропоніну Т) та серцевої недостатності (NT-pro BNP).

Для підтвердження діагнозу міокардиту та встановлення об'єму ураження міокарда пацієнтам проводили МРТ-обстеження серця та керувались Lake Louise Criteria (2018), а саме, наявність: локального або дифузного посилення інтенсивності Т2-сигналу; збільшення відношення інтенсивності раннього Т1-сигналу від міокарда до сигналу від скелетних м'язів; візуалізації як мінімум однієї зони з підвищеним накопиченням гадолінію на відстрочених Т1-зв'язаних зображеннях, що може свідчити про наявність некротичних або фібротичних змін міокарда, а також Т1- та Т2-картування, що враховують регіональне або глобальне збільшення часу Т2-релаксації та забезпечують посилення інтенсивності сигналу на Т2-зображеннях, підвищення інтенсивності Т1-сигналу, підрахунок фракції позаклітинного об'єму для кількісної оцінки фіброзу та наявність відстроченого контрастування [14].

Етіологічне розшифрування ЛБ в усіх пацієнтів проводили у два етапи. На першому етапі визначали сумарні антитіла до комплексу *B. burgdorferi s.l.* у сироватці крові методом ELISA з використанням тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина). За результатами першого етапу дослідження зразки крові з проміжними й позитивними результатами були підтверджені методом імуноблоту, за допомогою якого визначали специфічні антитіла до конкретних антигенів комплексу *B. burgdorferi s.l.* з використанням тест-системи EUROLINE *Borrelia RN-AT* компанії Euroimmun AG (Німеччина). Оцінювали результати відповідно до рекомендацій виробника [15].

Дослідження проводили після підписання поінформованої згоди пацієнтів та виконане з дотри-

манням основних положень Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів у програмі StatSoft Statistica v 10.0., при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості p при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні вважали  $p < 0,05$ . Для визначення відмінностей між кількісними ознаками використовували критерій Манна – Уїтні. Для визначення міри статистичної залежності між показниками обчислювали коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених досліджень виявлено, що у госпіталізованих хворих на ЛК перебіг середньої тяжкості захворювання був у 18 (54,6 %) осіб, тяжкий перебіг зафіксовано у 15 (45,4 %) пацієнтів. Вікова структура пацієнтів із перебігом середньої тяжкості була представлена віковою категорією 18–55 років ( $43,7 \pm 2,5$ ). Неохідно зазначити, що середній вік хворих із тяжким перебігом Лайм-кардиту був дещо вищим, ніж у осіб із захворюванням середньої тяжкості та склав ( $60,3 \pm 2,9$ ) року ( $p < 0,05$ ). Отримані результати подібні до даних авторів школи медицини Єльського університету, де більшість обстежених були чоловіки молодого віку [6].

13 (33,4 %) пацієнтів із ЛК скаржились на інтенсивний біль у ділянці серця ниючого або колючого характеру, що не мав чіткого зв'язку з фізичним навантаженням та не іррадіював, а 14 (42,4 %) хворих відмічали дискомфорт за грудниною. У більшості хворих (72,7 %) задишка передувала виникненню больового синдрому та значно посилювалась при незначному фізичному навантаженні. За іншими клінічними ознаками міокардиту були наступні результати: на виражену втому скаржилось 27 (81,8 %) обстежених хворих, на відчуття серцебиття – 19 (57,6 %) хворих на Лайм-кардит, наявність перебоїв у роботі серця відмічали 13 (39,4 %) пацієнтів, синкопальні або передсинкопальні стани були у 3 (9,1 %) пацієнтів і підвищення температури до субфебрильних цифр відмічали також 3 (9,1 %) пацієнтів (рис.).

Результати аналізу анамнестичних даних показали наявність супутньої патології, зокрема гіпертонічної хвороби у 12,1 % пацієнтів, а також хронічного обструктивного захворювання легень у стадії ремісії у 9,1 % хворих.

При об'єктивному обстеженні пацієнтів середнє значення систолічного артеріального тиску стано-

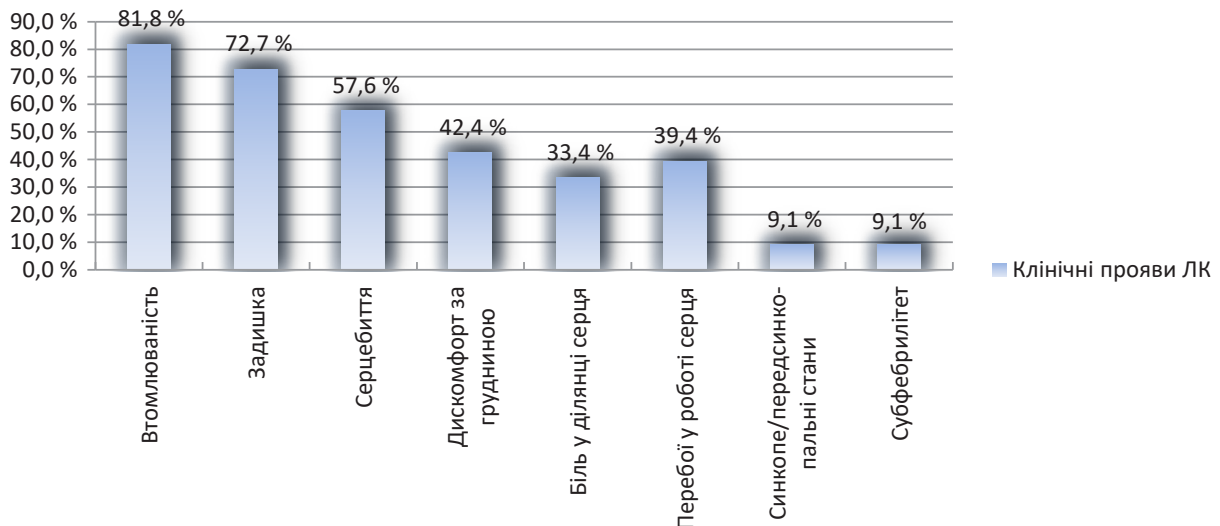


Рис. Частота реєстрації клінічних симптомів у хворих на Лайм-кардит.

вило (130,5±3,0) мм рт. ст., а діастолічного – (83,1±2,3) мм рт. ст., причому достовірної різниці між чоловіками та жінками відмічено не було.

При аускультативній вислуховувалась аритмічна діяльність серця у 21 (63,6 %) пацієнта, ослаблення I тону – у 29 (87,9 %), систолічний шум над верхівкою серця – у 6 (18,2 %) хворих, акцент II тону над аортою у 4 (12,1 %) пацієнтів. Над легенями вислуховувалось ослаблене дихання або наявність крепитуючих хрипів у нижніх відділах легень у 16 (48,5 %) обстежених. Периферійні набряки або пастозність нижніх кінцівок спостерігалась у 9 (27,3 %) осіб.

Пацієнтів поділили на групи з перебігом середньої тяжкості – 18 (54,6 %) хворих та тяжким – 15 (45,4 %) пацієнтів.

В обстежених хворих відмічалось підвищення гострофазових показників у крові (табл. 1). Середні показники ШОЕ у хворих із перебігом середньої тяжкості становили (14,3±1,04) мм/год, що достовірно перевищувало дані у контрольній групі в 1,8 раза. У групі з тяжким перебігом ЛК значення ШОЕ були у 2,8 раза більші, ніж у контрольній групі. При порівнянні значень ШОЕ встановлено достовірну різницю

між пацієнтами з перебігом середньої тяжкості та тяжким ЛК (p<0,01). Значення показників СРП у хворих із перебігом середньої тяжкості достовірно перевищувало показники контрольної групи майже втричі, а у групі з тяжким перебігом ЛК у 8,7 раза (p=0,0001). При порівнянні значень СРП у групі з середньо-тяжким та тяжким перебігом ЛК відмічено достовірне підвищення СРП втричі (p=0,0001). Отримані дані свідчать про посилення активності запального процесу залежно від тяжкості перебігу захворювання.

Аналізуючи рівні КФК-МВ у групі хворих із перебігом Лайм-кардиту середньої тяжкості відмічено достовірне зростання показника у 3,1 раза, порівняно з контрольною групою, а у групі з тяжким перебігом – ЛК у 4,5 раза порівняно з контролем. Достовірним було збільшення рівня КФК-МВ у групі пацієнтів із тяжким перебігом при порівнянні з середньо-тяжким (p<0,02). Відомо, що КФК-МВ – кардіоспецифічний фермент, основна функція якого полягає в генерації та полегшенні транспортування високоенергетичних фосфатів із метою забезпечення енергією м'язового скорочення [17]. Враховуючи виявлені зміни, можна думати про залучення у запальний процес значної

Таблиця 1. Середні значення лабораторних показників у пацієнтів із Лайм-кардитом (M±m)

Показник	Контрольна група (n=17)	Перебіг середньої тяжкості (n=18)	Тяжкий перебіг (n=15)	p,**
ШОЕ, мм/год	8,1±0,9	14,3±1,04*,**	22,3±2,4*,**	<0,01
СРП, мг/л	3,3±0,77	9,1±1,5*,**	28,8±3,2*,**	<0,0001
КФК-МВ, Од/л	7,4±0,7	22,7±1,6*,**	33,1±1,6*,**	<0,02
Тропонін Т, ng/ml	17,7±0,5	27,1±2,9*,***	43,5±3,8*,**	<0,05
NT-pro BNP, pg/ml	100,2±3,8	467,2±37,8*,**	3709,9±516,6*,**	<0,0001

Примітки: 1) p – достовірність різниці лабораторних показників між перебігом ЛК середньої тяжкості й тяжким;

2) \* – достовірність різниці між значеннями лабораторних показників груп хворих і контрольною групою;

3) \*\* – достовірність різниці лабораторних показників за  $\chi^2$ -критерієм, порівняно з показником у межах відповідної групи, різниця достовірна (p<0,05).

частини міокарда в обстежених хворих, що відображається зростанням показника залежно від тяжкості захворювання та призводить до прогресування застійної серцевої недостатності.

Тропонін Т у пацієнтів із перебігом ЛК середньої тяжкості був на 34,7 % більше ( $p=0,007$ ), ніж у контрольній групі, а в обстежених хворих на ЛК тяжкого перебігу – в 2,4 раза вище від контрольного показника ( $p=0,007$ ). При порівнянні середніх значень тропоніну Т у групах з середньо-тяжким та тяжким перебігом ЛК встановлено достовірно вищий показник у хворих із тяжким перебігом ( $p<0,05$ ). Тропонін Т – глобулярний регуляторний білок, що міститься в клітинах серцевого м'яза та бере участь в м'язовому скороченні. Це велика молекула, що не може «просочуватись» із кардіоміоцита, крім тих випадків, коли відбулося незворотне ушкодження клітини, тобто загибель клітини. Отримані дані дають підстави вважати, що при ЛК відбувається виражений цитолітичний процес у кардіоміоцитах, який посилюється із тяжкістю перебігу захворювання.

Аналізуючи маркер серцевої недостатності NT-pro BNP, відмічено достовірне збільшення його у групі хворих із перебігом середньої тяжкості ( $467,2\pm 37,8$ ) pg/ml порівняно з контрольною групою. Середні значення NT-pro BNP у пацієнтів із тяжким перебігом ЛК становили ( $3709,7\pm 517,3$ ) pg/ml, що достовірно у 7,9 раза перевищує значення у групі з перебігом середньої тяжкості. Можна відмітити, що досить часто буває великий індивідуальний розкид значень NT-pro BNP залежно від статі, віку, маси тіла та наявності фібриляції передсердь. Ці дані можуть підтверджувати те, що тяжкий перебіг ЛК зумовлений, зокрема, і тяжкою серцевою недостатністю в обстежених хворих.

Було проаналізовано показники коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (табл. 2).

У результаті проведеного статистичного аналізу не виявлено достовірної кореляції між рівнем СРП та ШОЕ ( $r=0,390667$ ,  $p>0,05$ ). Разом з тим, встановлено достовірну пряму кореляцію зростання рівня СРП з підвищенням маркера цитолізу КФК-МВ

( $r=0,587699$ ,  $p<0,005$ ) та з наростанням серцевої недостатності, про що свідчило наявність достовірного прямого зв'язку з підвищенням NT-pro BNP ( $r=0,514472$ ,  $p<0,02$ ). Також встановлено достовірну пряму кореляцію між підвищенням тропоніну Т та рівнем гострофазових показників (ШОЕ та СРП), а також з КФК-МВ. За отриманими результатами можна зробити висновок про значну роль запального компонента у процесі ушкодження серцевого м'яза і, як наслідок, у наростанні серцевої недостатності.

Результати проведеного аналізу електрокардіографічного обстеження у пацієнтів із ЛК наведені в таблиці 3.

Розлади функції автоматизму синусового вузла, які виявлялися синусовою брадикардією, зафіксовано у 5 (15,5 %) пацієнтів. Синусову тахікардію виявлено у 8 (24,2 %), шлуночкову екстрасистолію – у 10 (30,3 %), суправентрикулярну екстрасистолію – у 8 (24,2 %), фібриляцію передсердь – у 10 (30,3 %) хворих. Блокаду лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ) фіксували на ЕКГ у 11 (33,3 %), а AV-блокаду в 15 (45,6 %) обстежених пацієнтів, з них AV-блокада I ст. встановлена у 2 (6,1 %) хворих, AV-блокада II ст. – у 8 (24,2 %), а AV-блокада III ст. – у 5 (15,2 %) пацієнтів.

У 13 (39,4 %) хворих виявили складні комбіновані порушення ритму та провідності: високоступеневі AV-блокади, часту шлуночкову і надшлуночкову екстрасистолію, синусову тахікардію, епізоди фібриляції та тріпотіння передсердь. Такі порушення були характерними для 10 пацієнтів із тяжким перебігом (30,3 %) та у 3 (9,1 %) хворих із перебігом середньої тяжкості.

Як відомо, для ураження серця при ЛБ характерне порушення провідності, насамперед AV-блокади, а також блокади ЛНПГ. Патологію ураження AV-вузла при ЛК можна пояснити його анатомічним розташуванням, гістологією та метаболічними механізмами [13]. Саме ці види аритмій були найчастішими в пацієнтів, яких ми обстежили.

При аналізі даних ехокардіоскопії встановлено порушення скоротливості міокарда та наявність мі-

**Таблиця 2.** Взаємозв'язок показників за коефіцієнтом кореляції Спірмена

Показник	СРП	ШОЕ	КФК-МВ	Тропонін Т	NT-pro BNP
СРП		$r=0,390667$ ( $p>0,08$ )	$r=0,587699$ ( $p<0,005$ )*	$r=0,630449$ ( $p<0,002$ )*	$r=0,514472$ ( $p<0,02$ )*
ШОЕ	$r=0,390667$ ( $p>0,08$ )		$r=0,133443$ ( $p>0,56$ )	$r=0,512071$ ( $p<0,02$ )*	$r=0,244866$ ( $p>0,28$ )
КФК-МВ	$r=0,587699$ ( $p<0,005$ )*	$r=0,133443$ ( $p>0,56$ )		$r=0,584390$ ( $p<0,005$ )*	$r=0,373212$ ( $p>0,1$ )
Тропонін Т	$r=0,630449$ ( $p<0,002$ )*	$r=0,512071$ ( $p<0,02$ )*	$r=0,584390$ ( $p<0,005$ )*		$r=0,3733741$ ( $p>0,1$ )
NT-pro BNP	$r=0,514472$ ( $p<0,02$ )*	$r=0,244866$ ( $p>0,28$ )	$r=0,373212$ ( $p>0,1$ )	$r=0,3733741$ ( $p>0,1$ )	

Примітка. \* – достовірна кореляція показників.

**Таблиця 3.** Частота реєстрації електрокардіографічних змін у хворих на Лайм-кардит

Показник	Контрольна група (n=17)	Хворі на ЛК (n=33)
Зниження вольтажу	0	11 (33,3 %)
Підйом/депресія ST	0	5 (15,5 %)
Інверсія, сплюснення T	0	7 (33,3 %)
Високоамплітудний T	0	0
AV-блокада:	0	15 (45,6 %)
– I ступеня;	0	2 (6,1 %)
– II ступеня;	0	8 (24,2 %)
– III ступеня	0	5 (15,2 %)
Блокада ЛНПГ	0	11 (33,3 %)
Синусова тахікардія	1 (5,9 %)	8 (24,2 %)
Синусова брадикардія	1 (5,9 %)	5 (15,5 %)
Суправентрикулярна екстрасистолія	0	8 (24,2 %)
Шлуночкова екстрасистолія	0	10 (30,3 %)
Фібриляція передсердь	0	10 (30,3 %)

німального перикардiального випоту – в 9 (27,3 %) пацієнтів. Середнє значення кінцевого діастолічного розміру (КДР) у пацієнтів із перебігом середньої тяжкості становило (5,1±0,1) см, а у хворих з тяжким перебігом ЛК цей показник становив (6,2±0,03) см. Кінцевий діастолічний об'єм (КДО) у хворих із перебігом середньої тяжкості був (129,2±7,3) см<sup>3</sup>, а у хворих з тяжким – (287,3±27,3) см<sup>3</sup> (p<0,05). У групі пацієнтів із тяжким перебігом фракція викиду (ФВ) була зниженою – (36,0±2,0) %, а у групі з перебігом середньої тяжкості середнє значення ФВ становило (50,8±1,3) % (p<0,05). Достовірної різниці у показниках ФВ між чоловіками та жінками у групах із середньо-тяжким і тяжким перебігом не спостерігалось.

У всіх пацієнтів були виявлені ознаки серцевої недостатності (СН). У 3 (9,1 %) хворих встановлено серцеву недостатність I ст., у 20 (60,6 %) – СН II А ст., у 10 хворих (30,3 %) виявлено СН II Б ст. За класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) у 16 (48,5 %) пацієнтів встановлено II функціональний клас (ФК), а у 17 (51,5 %) хворих – III ФК NYHA.

Усім хворим на ЛК проводили етіотропну антибактеріальну терапію з урахуванням рекомендацій Всеукраїнської асоціації інфекціоністів, Американської колегії ревматологів (ACR) та Американської академії неврології (AAN) (2020 р.). Крім того, хворі отримували патогенетичну терапію відповідно до стандартів надання медичної допомоги хворим на міокардит [1, 18]. За показаннями призначали антигіпертензивну метаболічну терапію та симптоматичне лікування. В процесі лікування трьом хворим встановили тимчасовий кардіостимулятор, а двом було імплантовано постійний кардіостимулятор.

Враховуючи високий рівень розповсюдження захворювання серед працездатного населення і прогресуванням тяжкості перебігу, вивчення Лайм-кардиту є актуальним на сьогодні. Ми продовжуємо пошуки клінічних особливостей перебігу Лайм-кардиту із подальшою перспективою розробки і застосування діагностичних методик й опитувальників із метою своєчасної діагностики й адекватного етіотропного лікування пацієнтів для попередження тяжких ускладнень Лайм-кардиту.

#### ВИСНОВКИ

1. Вік хворих на Лайм-кардит у середньому склав (45,2±2,4) року. Найбільша кількість пацієнтів була чоловічої статі (78,8 %) і хворіли переважно особи працездатного віку. Більшість хворих проживала у сільській місцевості (87,9 %).

2. Встановлено достовірно вищі рівні ШОЕ, СРП, КФК-МВ, тропоніну Т та NT-pro BNP у пацієнтів із тяжким перебігом Лайм-кардиту, порівняно з перебігом середньої тяжкості, що свідчать про посилення активності запального процесу із наростанням тяжкості перебігу захворювання.

3. Найчастіше в обстежених хворих на Лайм-кардит виявляли порушення провідності, а саме, AV-блокади (45,6 %) і блокади ЛНПГ (33,3 %). У більшості пацієнтів із тяжким перебігом Лайм-кардиту були складні комбіновані порушення ритму та провідності.

4. У 16 (48,5 %) пацієнтів із Лайм-кардитом діагностовано II ФК NYHA, а у 17 (51,5 %) – III ФК NYHA. Тяжкість перебігу Лайм-кардиту була зумовлена наростанням серцевої недостатності.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лайм-бореліоз : монографія / [М. А. Андрейчин, М. М. Корда, М. І. Шкільна та ін.] ; за ред. М. А. Андрейчина та М. М. Корди. Тернопіль : ТНМУ, 2021. – 376.
2. Сучасні епідеміологічні особливості Лайм-бореліозу та критерії діагностики «мінорних» форм міокардиту / І. В. Будаєва, Г. О. Ревенко, Л. І. Кодола, С. О. Рясик // Сімейна медицина. – 2016. – № 6. – С. 94–97.
3. Двоетапна діагностика Лайм-бореліозу в працівників лісових господарств / М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, М. М. Корда [та ін.] // Журнал АМН України. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 71–76.
4. Попович О. О. Лайм-бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція) / О. О. Попович // Актуальна інфектологія. – 2016. – № 3. – С. 114–122.
5. Cardiology patient pages. Lyme disease and the heart / P. J. Krause, L. K. Bockenstedt // Circulation – 2013. – Vol. 127 (7). – P. e451–e454. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101485.
6. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease / A. Steere, W. Batsford, M. Weinberg [et al.] // Ann Intern Med. – 1980. – Vol. 93 (1). – P. 8–16. DOI: 10.7326/0003-4819-93-1-8.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Three sudden cardiac deaths associated with Lyme carditis – United States, November 2012–July 2013. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2013. – Vol. 62 (49). – P. 993–996.
8. Successful treatment of fulminant Lyme myocarditis with mechanical circulatory support in a young male adult: a case report / Ž. Župan, D. Mijatović, I. Medved [et al.] // Croatian Medical Journal. – 2017. – Vol. 58 (2). – P. 185–193. DOI: 10.3325/cmj.2017.58.185.
9. Бігуняк Т. В. Клінічний поліморфізм та диференційна діагностика хвороби Лайма / Т. В. Бігуняк, К. О. Бігуняк, О. С. Редько // Вісник наукових досліджень : науково-практичний журнал. – 2018. – № 1 (90). – С. 16–20.
10. Besant G. Suspicious index in Lyme carditis: Systematic review and proposed new risk score / G. Besant, D. Wan, C. Yeung [et al.] // Clinical Cardiology. – 2018. – Vol. 41 (12). – P. 1611–1616. DOI:10.1002/clc.23102.
11. Cheung B. Possible Lyme carditis with sick sinus syndrome / B. Cheung, L. Lutwick, M. Cheung // IDCases. – 2020. – Vol. 20. – P. e00761. DOI:10.1016/j.idcr.2020.e00761.
12. Stricker R. Chronic Lyme disease: A working case definition / R. Stricker, M. Fesler // American Journal of Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 14 (1). – P. 1–44. DOI:10.3844/ajidsp.2018.1.44.
13. Yeung C. Diagnosis and treatment of Lyme carditis: JACC review topic of the week / C. Yeung, A. Baranchuk // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 73 (6). – P. 717–726. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.035.
14. Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проект) / В. М. Коваленко, О. Г. Несукай, М. Т. Ватутін [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 15–21.
15. Nabir reahentiv dlia imunofementnoho vyjavlen nia imunoglobuliniv klasu G do zbudnykiv iksodovykh klishchovykh borelioziv: Anti-BorreliaplusVIsE ELISA (IgG) (k. nomer: EI 2132-9601-2 G) [Set of reagents for enzyme linked immunosorbent assay of class G immunoglobulin sto pathogens of Ixodes tick-borreliosis: Anti-Borreli aplusVIsE ELISA (IgG) (reference number: EI 2132-9601-2 G)]. Retrieved from: [https://www.euroimmun.com/docs/indications/Infections/Borrelia/HL\\_2132\\_I\\_UK\\_C.pdf](https://www.euroimmun.com/docs/indications/Infections/Borrelia/HL_2132_I_UK_C.pdf) [in Ukrainian].
16. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: An expert consensus document / E. Ammirati, M. Frigerio, E. Adler [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2020. – Vol. 13 (11). – P. e007405. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
17. Creatine kinase activity is associated with blood pressure / L. M. Brewster, G. Mairuhu, N. R. Bindraban [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114 (19). – P. 2034–2039.
18. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. – 4-те вид., переробл. і доповн. – К. : МОПОН, 2020. – 240 с.

## REFERENCES

1. Andreychyn MA, Korda MM, Shkilna MI, Ivakhiv OL, et al. [Lyme borreliosis]. Ternopil: TNMU. 2021;376.
2. Budayeva IV, Revenko HO, Kodola LI, Ryasyk SO. [Modern epidemiological peculiarities of Lyme-borreliosis and «minor» forms of myocarditis]. Sim med. 2016;6: 94-7. Ukrainian.
3. Andreichyn MA, Shkilna MI, Korda MM. [Two-stage diagnosis of Lyme borreliosis in forestry workers]. Zhurn NAMNU. 2019;25: 71-6. Ukrainian.
4. Popovych OO [Lyme borreliosis: modern problem of infectology (clinical lecture)]. Aktual infektol. 2016;3:114-22. Ukrainian.
5. Krause PJ, Bockenstedt LK. Cardiology patient pages. Lyme disease and the heart. Circulation. 2013;127(7): e451-4. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101485. PMID: 23429899.
6. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S, Malawista SE. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. Ann Intern Med. 1980;93(1): 8-16. DOI: 10.7326/0003-4819-93-1-8. PMID: 6967274.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Three sudden cardiac deaths associated with Lyme carditis - United States, November 2012–July 2013. MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 2013;62(49): 993-6.
8. Župan Ž, Mijatović D, Medved I, Kraljić S, Juranić J, Barbalić B, Oštrić M. Successful treatment of fulminant Lyme myocarditis with mechanical circulatory support in a young male adult: a case report. Croat Med J. 2017;14;58(2): 185-93. DOI: 10.3325/cmj.2017.58.185. PMID: 28409501; PMCID: PMC5410731.
9. Bihuniak TV, Bihuniak KO, Redko OS. [Clinical polymorphism and differential diagnosis of Lyme disease]. Bulletin of Scientific Research, 2018;1(90): 16-20.

10. Besant G, Wan D, Yeung C, Blakely C, Branscombe P, Suarez-Fuster L, Redfearn D, Simpson C, Abdollah H, Glover B, Baranchuk A. Suspicious index in Lyme carditis: Systematic review and proposed new risk score. *Clin Cardiol.* 201;41(12): 1611-6. DOI: 10.1002/clc.23102. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30350436; PMCID: PMC6489885.
11. Cheung B, Lutwick L, Cheung M. Possible Lyme carditis with sick sinus syndrome. *IDCases.* 2020 Apr 8;20:e00761. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00761. PMID: 32368492; PMCID: PMC7190756.
12. Stricker RB, Fesler M. Chronic Lyme disease: A working case definition. *American Journal of Infectious Diseases.* 2018;14(1): 1-44. DOI: 10.3844/ajidsp.2018.1.44.
13. Yeung C, Baranchuk A. Diagnosis and treatment of Lyme carditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(6): 717-26. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.035. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2019 Nov 26;74(21):2709-2711. PMID: 30765038. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.035.
14. Kovalenko VM, Nesukai OH, Vatutin MT, Voronkov LH, Knyshov HV, Illyash MH, et al.. Diagnosis and treatment of myocarditis: recommendations of the working group on diseases of the myocardium, pericardium, endocardium and heart valves of the Association of Cardiologists of Ukraine (project). *Ukr zhurn kardiol.* 2014;(3): 15-21. Ukrainian.
15. Nabir reagentiv dlia imunofermentnoho vyavlenia imunohlobuliniv klasu G do zbudnykiv iksodovykh klishchovykh borelioziv: Anti-BorreliaplusVIsE ELISA (IgG) (k. nomer: EI 2132-9601-2 G) [Set of reagents for enzyme linked immunosorbent assay of class G immunoglobulin sto pathogens of Ixodes tick-borreliosis: Anti-BorreliaplusVIsE ELISA (IgG) (reference number: EI 2132-9601-2 G)]. Retrieved
16. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et. al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail.* 2020;13(11): e007405. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33176455; PMCID: PMC7673642.
17. Brewster LM, Mairuhu G, Bindraban NR, Koopmans RP, Clark JF, van Montfrans GA. Creatine kinase activity is associated with blood pressure. *Circulation.* 2006;114(19): 2034-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584490. Epub 2006 Oct 30. PMID: 17075013.
18. Kovalenko VM, Lutai MI, Sirenko YuM, Sychoy OS. Cardiovascular diseases. Classification, diagnostic standards and treatment. 5th ed. Kyiv: MORION; 2021. Ukrainian.

УДК 17:177.1

DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4.13168

У. О. Наумова, Л. В. Наумова, І. П. Савченко, Т. І. Крицький, Ю. В. Бойко

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

## ЕТИЧНІ ПОГЛЯДИ З ЧАСІВ АНТИЧНОСТІ ТА СЬОГОДЕННЯ

## Етичні погляди з часів античності та сьогодення

У. О. Наумова, Л. В. Наумова, І. П. Савченко,  
Т. І. Крицький, Ю. В. БойкоТернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

**Резюме.** У статті наведено погляд на етику стародавніх філософів з кінця VII ст. до н. е. до початку VI ст. н. е. Багато мислителів не лише вирішували філософські проблеми, а й займалися медичною практикою. У розв'язанні моральної проблематики античні греки спиралися на реальний ґрунт людських стосунків і зосереджували увагу на самореалізації творчого потенціалу людини у нинішньому, а не у потойбічному світі. Сам феномен моральності вважався привілеєм людей, оскільки боги – вічно юні, безсмертні, а отже, не переобтяжені необхідністю вибирати вчинки та нести за них моральну відповідальність. Минають тисячоліття, проте питання щодо медичної етики й уміння комунікувати з пацієнтами, залишаються надзвичайно актуальними і досі.

**Мета дослідження** – розширити та поглибити знання з питань етики Стародавнього світу. Надихнути та мотивувати молодих лікарів до індивідуально-орієнтованого підходу до кожного пацієнта з використанням комунікативних навичок, які беруть свій початок із робіт античних філософів, зокрема Сократа та Аристотеля [1].

**Матеріали і методи.** Використовуючи пошукові бази даних мережі «Інтернет» і філософські праці з даної тематики, у статті досліджено витoki етики як філософської науки та її розвиток в античній філософії.

**Результати.** Внесок античних філософів і медиків – греків і римлян – у духовну скарбницю людства не можливо переоцінити. Соціально-політична криза у Стародавній Греції (кінець V – початок IV ст. до н. е.) породила нові напрямки філософської думки. Проблеми космологічного масштабу, пошуки першооснов буття поступилися перед етичними проблемами. У ті часи три основні етичні проблеми перебували у полі зору філософів. Серед них: питання сутності етичних понять: «добро», «справедливість», «чесність», «мужність», «правдивість». Давньогрецький філософ Сократ, який був творцем етики як філософської дисципліни, застосовував філософію для обґрунтування моральних засад людського буття. Саме він розробив метод діалогу, бесіди, який розкриває сутність предмета обговорення й отожднював щастя з доброчинністю та повчав, що добро варто тробити, лише знаючи, в чому воно... і що знання про відмінність добра і зла робить людей добро-

## Ethical views from antiquity to present

U. O. Naumova, L. V. Naumova, I. P. Savchenko,  
T. I. Krytskyi, Yu. V. Boyko

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: naumova@tdmu.edu.ua

**Summary.** The article looks at the ethics of ancient philosophers from the end of the 7th century B.C. to the beginning of the 6th century A.D. Many philosophers not only solved philosophical problems, but also engaged in medical practice. In solving moral problems, the ancient Greeks relied on the real ground of human relations and focused attention on the self-realization of a person's creative potential in the present world, not in the afterlife. The very phenomenon of morality was considered as a privilege of people, since the gods are eternally young, immortal, and therefore are not burdened with the need to choose actions and bear moral responsibility for them. Millennia pass, but questions about medical ethics and the ability to communicate with patients remain extremely relevant to this day.

**The aim of the study** – to expand and deepen knowledge on the ethics of the ancient world. To inspire and motivate young doctors to an individually-oriented approach to each patient using communication skills that originate from the works of ancient philosophers, in particular Socrates and Aristotle.

**Materials and Methods.** Using search databases of the "Internet" network and philosophical works on this topic; the article examines the origins of ethics as a philosophical science and its development by ancient philosophers.

**Results.** The contribution of ancient philosophers and physicians – Greeks and Romans – to the spiritual treasury of humanity cannot be overestimated. The social and political crisis in ancient Greece (the end of the 5th – the beginning of the 4th century BC) gave birth to new directions of philosophical thought. Problems of a cosmological scale, the search for the primordial foundations of existence gave way to ethical problems. At that time, three main ethical problems were in the field of view of philosophers. Among them: the question of the essence of the ethical concepts "goodness", "justice", "honesty", "courage", "truthfulness". The ancient Greek philosopher Socrates, who was the creator of ethics as a philosophical discipline, used philosophy to substantiate the moral foundations of human existence. It was he who developed the method of dialogue, conversation, which reveals the essence of the subject of discussion and equated happiness with benevolence and taught that good should be done only knowing what it is...

©У. О. Наумова та ін., 2022

ISSN 2706-6282(print)  
ISSN 2706-6290(online)Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

4(14), 2022

чесними. Отож, ті комунікативні навички, які входять сьогодні до кожної методички для студентів, беруть свій початок ще за часів Сократа! Несхитна віра у необхідності морального удосконалення людини, бачення добра та зла і доброчесності як особливого виду знання, без якого не знайти шлях до вищого блага і щастя, – основні засади етичного вчення Сократа. Учень Сократа Антісфен вважав, що доброчесність є необхідною умовою для щастя, а щастя є метою людського життя. А для досягнення доброчесності необхідне не лише бажання, а й наполегливість. Аристотель доповнив, що необхідне ще суспільне виховання, яке формує доброчесність, робить його звичкою і навчає застосовувати загальні моральні норми у повсякденному житті. Етика Аристотеля – вершина античної етики. Саме він ввів термін «етика» і систематизував етичні уявлення і знання. Аристотель розглядав етику як вчення про чесноти, про доброчесність особистості. Метою етики є не пізнання, а вчинки. Етику французький філософ Декарт вважав найвищою і найдосконалішою наукою про мораль, яка ґрунтується на знаннях інших наук і є вищим ступенем мудрості [2].

**Висновки.** Античні філософи – Сократ, Платон та Аристотель органічно поєднували етику з онтологією і були переконані у тому, що мораль є виявом об'єктивного закону природи. І жити необхідно згідно з доброчесністю, яка розглядалась як безпосередній вияв гармонії з природою [3]. Дві тисячі років віддаляють нас від часу написання трактатів античних філософів, але їй досі залишаються такими необхідними для нашого суспільства такі чесноти етики, як людяність і доброчесність.

**Ключові слова:** антична медицина; філософія; медична освіта; етика; комунікативні навички; деонтологія.

## ВСТУП

Соціально-політична криза у Стародавній Греції (кінець V – початок IV ст. до н. е.) породила нові напрямки філософської думки. Проблеми космологічного масштабу, пошуки першооснов буття поступилися перед етичними проблемами. Сам феномен моральності вважався привілеєм людей, оскільки боги – вічно юні, безсмертні, а отже, не переобтяжені необхідністю вибирати вчинки та нести за них моральну відповідальність. Антична етика була якісно новим етапом культурного розвитку людства [4].

**Мета дослідження** – розширити та поглибити знання з питань етики Стародавнього світу. Надихнути та мотивувати молодих лікарів до індивідуально-орієнтованого підходу до кожного пацієнта з використанням комунікативних навичок, які беруть свій початок із робіт античних філософів, зокрема Сократа та Аристотеля [1].

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Використовуючи пошукові бази даних мережі «Інтернет» і філософські праці з даної тематики,

and that knowledge of the difference between good and evil makes people virtuous. So, those communication skills that are included in every method book for students today date back to the time of Socrates! An unshakable belief in the need for moral improvement of a person, a vision of good and evil and integrity as a special type of knowledge without which one cannot find the way to the highest good and happiness are the main principles of Socrates' ethical teaching. Antisthenes, a student of Socrates, believed that virtue is a necessary condition for happiness, and happiness is the goal of human life. Achieving integrity requires not only desire, but also perseverance. Aristotle added that social education is also necessary, which forms virtue, makes it a habit and teaches to apply general moral norms in everyday life. Aristotle's ethics is the pinnacle of ancient ethics. He was the one who introduced the term "ethics" and systematized ethical concepts and knowledge. Aristotle considered ethics as a teaching about virtues, about the integrity of the individual. The goal of ethics is not knowledge, but actions. The French philosopher Descartes considered ethics to be the highest and most perfect science of morality, which is based on the knowledge of other sciences and is the highest degree of wisdom.

**Conclusions.** Ancient philosophers: Socrates, Plato and Aristotle organically combined ethics with ontology and were convinced that morality is a manifestation of the objective law of nature. And one should live according to virtue, which was considered as a direct manifestation of harmony with nature. Two thousand years separate us from the time when the treatises of ancient philosophers were written, but still such ethical virtues as humanity and integrity remain so necessary for our society.

**Key words:** ancient medicine; philosophy; medical education; ethics, communication skills; deontology.

у статті досліджено витоки етики як філософської науки та її розвиток в античній філософії.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У ті часи етичні проблеми перебували у полі зору філософів. Серед них: питання сутності етичних понять: «добро», «справедливість», «чесність», «мужність», «правдивість».

Із середовища софістів (мудреців, які навчали інших мудрості та красномовства) вийшов Сократ (469 р. до н. е. – 399 р. до н. е.), який став творцем етики як філософської дисципліни, застосувавши філософію до обґрунтування моральних засад людського буття. Сократ розробив метод діалогу, бесіди, який розкриває сутність предмета обговорення й ототожнював щастя з доброчесністю та повчав, що добро необхідно робити, лише знаючи, в чому воно... і що знання про відмінність добра і зла робить людей доброчесними. Він навіть своєю смертю довів спорідненість його теоретичних засад із способом життя. Несхитна віра у необхідності морального удосконалення людини, бачення добра та зла і доброчесності як особливого виду знання,

без якого не знайти шлях до вищого блага і щастя, – основні засади етичного вчення Сократа.

Глибоке переконання Сократа в існуванні об'єктивної істини означало, що є «...об'єктивні моральні норми, що відмінність між добром і злом не відносна, а абсолютна».

Етична філософія Сократа мала практичний, прикладний характер, оскільки він не бачив сенсу досліджувати те, що не сприяє корисним практичним змінам. Спільним для всіх чеснот, на його думку, є знання: наприклад, мужність полягає у знанні того, як переборювати небезпеку, а справедливість – у знанні того, як дотримуватися божественних і людських законів.

Основа соціально-етичного вчення Платона – ідея держави, яка утверджує і сповідує принцип всезагального підпорядкування. Кожна суспільна верства чітко знає свої доброчесності й культивує їх належною поведінкою та вихованням і самовихованням. Заради суспільного цілого філософ вважає можливим заперечувати особисте. Основою моралі та моральним зразком, за твердженнями Платона, є божество, тому людині варто уподібнюватися Богу, наскільки це можливо. Головне завдання морального виховання полягало в тому, щоб домогтися від громадян добровільного підкорення законам: «... похвала й осуд повинні виховувати людей і робити їх покірними й слухняними тим законам, які будуть видані» [5].

Учень Сократа Антисфен (444 р. до н. е. – 368 р. до н. е.) вважав, що доброчесність є необхідною умовою для щастя, а щастя є метою людського життя. А для досягнення доброчесності необхідне не лише бажання, а й наполегливість. Аристотель доповнив міркування Антисфена: необхідне ще суспільне виховання, що формує доброчесність, робить його звичкою і навчає застосовувати загальні моральні норми у повсякденному житті.

Етика Аристотеля – вершина античної етики. Саме він ввів термін «етика» і систематизував етичні уявлення і знання. Аристотель розглядав етику як вчення про чесноти, про доброчесність особистості. Метою етики є не пізнання, а вчинки. Згідно з Аристотелем, етичні чесноти – це особливий клас людських якостей; вони формуються в результаті такого співвідношення розуму й афектів, коли другі підпорядковуються першим, а це відбувається тоді, коли розум скеровує поведінку людини [6].

Аристотель повчав: «Доброчесність, як і вади, породжуються нами. Отже, якщо від нас залежить, чи здійснювати вчинок, коли він прекрасний, то від нас же – не здійснювати його, коли він ганебний». Отже, від нас залежить, чи бути нам добрими чи поганими. Суспільне життя, на думку філософа, базується на взаємному інтересі людей, що підтримується державою, яка має ошчаслилювати своїх громадян [6]. Сенека вважав, що такі чесноти етики, як хоробрість, вірність, поміркованість, людяність і доброчесність породжені досконалим знанням або мудрістю. І благо – це те, з чим поєднана доброчесність. І ніщо не є злом, ані благом саме собою, а лише у його зіставленні з доброчесністю. І відшукавши дорогу до доброчесності, убезпечимо себе від наслідків ударів долі [7].

## ВИСНОВКИ

Античні філософи: Сократ, Платон та Аристотель органічно поєднували етику з онтологією і були переконані у тому, що мораль є виявом об'єктивного закону природи. І жити необхідно згідно з доброчесністю, яка розглядалась як безпосередній вияв гармонії з природою.

Дві тисячі років віддаляють нас від часу написання трактатів античних філософів, але й досі залишаються такими необхідними для нашого суспільства чесноти етики, як людяність і доброчесність.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Солопова М. А. Феномен лікаря в античній філософії / М. А. Солопова // *Філософський журнал*. – 2018. – № 2 (9). – С. 5–25.
2. Ancient medicine – a review / E. Zuskin, J. Lipozencić, J. Pucarín-Cvetković [et al.] // *Acta Dermatovenerol. Croat.* – 2018. – Vol. 16 (3). – P. 149–157. PMID: 18812066.
3. Прольгина И. В. Трактат Галена DE INDOLENTIA в контексте моральной философии / И. В. Прольгина // *Філософський журнал*. – 2018. – № 11 (4). – С. 173.
4. Аронов Г. Е. Выдающиеся имена в мировой медицине – Great names in the World History / Г. Е. Аронов, А. А. Грандо, М. Б. Мирский. – К. : РИА «Триумф», 2022. – 495 с.

5. Фоменко Л. Феномен лікаря в античній філософії / Л. Фоменко // *Проблеми гуманітарних наук : зб. наук. праць ДДПУ імені Івана Франка. Філософія*. – 2018. – № 31. – С. 118–134.
6. Сенека. Моральні листи до Луцилія ; переклад Андрія Содомори / Сенека. – Львів : Апіріорі, 2017. – С. 139–145.
7. Дідух В. Д. Філософські засади античної медицини, біології та етики / В. Д. Дідух, Л. В. Наумова, Л. С. Вовчук. – Тернопіль : Медобори, 2021. – С. 67–78.
8. Філософські засади античної науки / В. Д. Дідух, Ю. А. Рудяк, Л. В. Наумова, Ю. В. Бойко. – Тернопіль : Медобори, 2021. – 127 с.

REFERENCES

1. Solopova MA. [Vita brevis:to the interpretation of the first aphorism of Hippocrates]. Philosophical Journal. 2018,2(9): 5-25. Russian.
2. Zuskin E, Lipozencić J, Pucarín-Cvetković J, Mustajbegović J, Schachter N, Mucić-Pucić B, Neralić-Meniga I. Ancient medicine--a review. Acta Dermatovenerol Croat. 2018;16(3):149-57. PMID: 18812066.
3. Prolygina IV. [Galen's treatise DE INDOLENTIA in the context of moral philosophy]. Philosophical Journal.2018,11;4: 173. Russian.
4. Aronov GE, Grando AA, Mirsky MB, Sorokina TS Shilinis YuA. Outstanding names in world medicine –Great names in the World History. [Выдающиеся имена в мировой медицине] Ed. prof. Grando AA. Kiev: RIA "Triumph", 2022:495. Russian.
5. Fomenko L. [The phenomenon of the doctor in ancient philosophy. Problems of the humanities]. Collection of scientific works of Ivan Franko State Pedagogical University Issue 31. Philosophy 2013;118-34. Ukrainian.
6. Seneca. Moral letters to Lucilius. [Моральні листи до Луцилія] Translated by Andrew Sodomora. Lviv. Apriori; 2017. Ukrainian.
7. Didukh VD, Naumova LV, Vovchuk LS. Philosophical principles of ancient medicine, biology and ethics. [Філософські засади античної медицини, біології та етики] Ternopil: Medobory; 2021. Ukrainian.
8. Didukh V.D., Rudyak Yu.A., Naumova L.V., Boyko Yu.V. Philosophical foundations of ancient science. [Філософські засади античної науки] Ternopil: Medobory; 2021. Ukrainian.

УДК 616.314-002-084:616.314-74  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4.13322

П. Ю. Островський, Я. О. Білик, С. В. Чорній, С. І. Бойцанюк

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

## ПРОФІЛАКТИКА КАРІЄСУ ЗУБІВ ШЛЯХОМ ГЕРМЕТИЗАЦІЇ ФІСУР

### Профілактика карієсу зубів шляхом герметизації фісур

П. Ю. Островський, Я. О. Білик, С. В. Чорній,  
С. І. Бойцанюк

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

**Резюме.** Каріозні ураження зубів вважаються глобальною проблемою в усьому світі, що призводить до серйозних проблем зі здоров'ям, безпекою та якістю життя пацієнтів, які страждають від цих захворювань. Регулярна гігієна порожнини рота разом із використанням фтору допомагає запобігти карієсу зубів. Ще одним профілактичним заходом проти каріозних уражень є герметизація ямок і фісур зубів, схильних до карієсу.

**Мета дослідження** – представити загальний огляд герметиків для ямок і фісур, які зазвичай використовуються для пломбування оклюзійних поверхонь, їх види, класифікації.

**Матеріали і методи.** В огляд включено систематичні огляди, метааналіз, огляди літератури, рандомізовані контрольовані дослідження. Відповідні статті було отримано з бази даних PubMed за допомогою таких ключових слів окремо або в комбінації: «профілактика карієсу», «зубні герметики», «герметики для ямок і фісур».

**Результати.** Герметики діють як фізичні бар'єри, які ізолюють покриті ділянки зубів від ротової порожнини, тим самим запобігаючи накопиченню зубного нальоту та ініціації або прогресуванню карієсу в ямках і фісурах емалі. Герметик для ямок і фісур є ефективним засобом профілактики ямково-фісурного карієсу молочних і постійних зубів. Тому необхідно заохочувати стоматологів застосовувати герметики для ямок і фісур у поєднанні з іншими профілактичними заходами у пацієнтів із високим ризиком карієсу. Вибір пломбувального матеріалу залежить від віку пацієнта, поведінки дитини та часу прорізування зубів. Також герметики можуть мінімізувати прогресування некавітованих оклюзійних каріозних уражень (також відомих як початкові ураження), які отримують герметик.

**Висновки.** З цього огляду та після обговорення нещодавно опублікованих досліджень герметиків для ямок і фісур стало очевидно, що герметики є ефективними для профілактики карієсу та прогресування початкових уражень. Ці рекомендації призначені для інформування практичних лікарів під час клінічного процесу прийняття рішень щодо профілактики каріозних уражень у дітей та підлітків.

**Ключові слова:** карієс; фісури; профілактика карієсу; герметики для ямок і фісур; герметик на основі смоли; склоіономерний герметик.

### Prevention of teeth caries through fissure sealing

P. Yu. Ostrovskiy, Ya. O. Bilyk, S. V. Chorniy,  
S. I. Boitsaniuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: boucanuk@tdmu.edu.ua

**Summary.** Carious infections of the teeth are considered a major worldwide concern, resulting in significant health, safety, and quality-of-life issues for those patients who suffer from these infections. Routine oral hygiene along with fluoride use helps prevent dental caries. Another prophylactic measure against decay taken with packing the pits and fissures of tooth that tends to get caries.

**The aim of the study** – to present a general overview of pit-and-fissure sealants, which are usually used for sealing occlusal surfaces, their types, classifications,

**Materials and Methods.** Systematic reviews and meta-analysis, literature reviews, randomized controlled trials were included in the review. Relevant articles were retrieved from PubMed database using the following keywords either alone or in combination: "caries prevention", "dental sealants", "pit-and-fissure sealants".

**Results.** Sealants act as physical barriers that isolate the coated areas of the teeth from the oral cavity, thereby preventing the accumulation of plaque and the initiation or progression of caries in the enamel pits and fissures. Sealant for pits and fissures is an effective means of preventing pit-fissure caries of primary and permanent teeth. Dentists should therefore be encouraged to use pit and fissure sealants in conjunction with other preventive measures in patients at high risk of caries. The choice of filling material depends on the patient's age, the child's behavior and the time of teething. Also, sealants can minimize the progression of non-cavitated occlusal carious lesions (also known as primary lesions) that receive a sealant.

**Conclusions.** From this review and after the discussion of recently published studies on pit and fissure sealants, it is evident that sealants are effective in caries prevention and in preventing the progression of incipient lesions. These recommendations are designed to inform practitioners during the clinical decision-making process in relation to the prevention of carious lesions in children and adolescents.

**Key words:** caries; fissures; caries prevention; pit-and-fissure sealants; resin-based sealant; glass ionomer sealant.

©П. Ю. Островський та ін., 2022

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

4(14), 2022

**ВСТУП**

Карієс зубів – це багатофакторне захворювання ротової порожнини, яке вражає більшість населення в усьому світі й вважається найважливішим глобальним тягарем для здоров'я порожнини рота [1]. Карієс розвивається у результаті взаємодії між специфічними кислотогенними бактеріями у біоплівці зубного нальоту, вуглеводами і структурою зуба. Біоплівкові бактерії виробляють органічні кислоти, що можуть спричинити втрату мінералів із поверхні зуба (демінералізація). За сприятливих умов можливий зворотний процес (ремінералізація). Розвиток карієсу є динамічним процесом, який може прогресувати, зупинятися або повертатися назад [2].

Беззаперечними підходами до профілактики карієсу є регулярна гігієна ротової порожнини фторвмісною зубною пастою, зменшення споживання карієсогенної їжі, а також місцеве та системне фторування. Сучасні методи оцінки ризику карієсу включають низку стратегій, таких, як попередній досвід карієсу, інформацію про соціодемографічну інформацію, гігієну порожнини рота та харчові звички, характеристики ротових бактерій і слини [3].

Для анатомічно чутливих ділянок, таких, як ямки та фісури, існують додаткові підходи – герметизація фісур. Зубний герметик наноситься на поверхню зуба, щоб створити фізичний бар'єр, який перешкоджає росту біоплівки, блокуючи живлення. Незважаючи на те, що герметики були представлені для запобігання карієсу на оклюзійних поверхнях, зараз вони вважаються активними агентами для контролю та лікування початкових уражень карієсу на оклюзійних поверхнях [4], а нещодавно також на апроксимальних поверхнях [5, 6]. Отже, використання герметизуючих матеріалів є простим рішенням фізичної проблеми, оскільки фториди пригнічують демінералізацію, сприяють ремінералізації та запобігають утворенню кислоти бактеріями зубного нальоту.

**Метою дослідження** було представити загальний огляд герметиків для ямок і фісур, які зазвичай використовуються для пломбування оклюзійних поверхонь, їх види, класифікації.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

В огляд включено систематичні огляди, метааналіз, огляди літератури, рандомізовані контрольовані дослідження. Відповідні статті було отримано з бази даних PubMed за допомогою таких ключових слів окремо або в комбінації: «профілактика карієсу», «зубні герметики», «герметики для ямок і фісур».

Визначення найкращого вибору між різними матеріалами герметика може бути складним. Матеріали, які можуть вибрати стоматологи, мають різні властивості, такі, як профілактичний ефект від карієсу, виділення фтору та тривалість утримання.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ**  
**Історія розробки герметиків для фісур**

Захист природних ямок і фісур щойно прорізнаних зубів від карієсу не є новою концепцією. У минулому було зроблено декілька спроб захистити ямки та тріщини від карієсу; використовувалися такі підходи, як видалення фісури емалі. Це передбачало розширення тріщин або так звану фісуротомію, щоб перетворити глибокі тріщини на такі, які можна очистити [7–9]. У подальших підходах використовували різні матеріали та хімікати.

Іншим методом була обробка ямок і фісур аміачним нітратом срібла [9, 10]. Однак жоден із цих підходів не мав значного успіху. Більш інвазивний підхід представив Hyatt у 1923 р., і він передбачав препарування порожнини класу I, яка включала усі глибокі ямки та тріщини, й розміщення і проведення профілактичної реставрації. Насправді цей підхід залишався вибором до 1970-х років. Запропонована техніка мала назву «профілактична одонтономія».

Прорив відбувся в 1955 р. з «технологією травлення кислотою» від Buonopore, яка дозволила створити достатній зв'язок між смоляним матеріалом та емаллю. Він описав техніку кислотного травлення, використовуючи 85 % фосфорну кислоту протягом 30 с як інструмент для підвищення адгезії самотвердіючих матеріалів із метилметакрилатної смоли до зубна емаль. Це дослідження справді стало початком революції у стоматологічній клінічній практиці [10, 12].

У середині 1960-х років компанія Cueto створила перший герметичний матеріал, метилціаноакрилат, але він не вийшов на ринок. Згодом Bowen винайшов в'язку смолу під назвою бісфенол-а-гліцидил диметакрилат, яка стала відомою як BIS-GMA [13]. Buonopore досягнув подальших успіхів і опублікував свою першу статтю про герметик для ям і фісур, описуючи його успішне використання смоли BIS-GMA з використанням ультрафіолетового світла в 1970 р. [10].

У 2008 р. Комісія з рекомендацій, які скликала Рада з наукових питань Американської стоматологічної асоціації (ADA), та Американська академія дитячої стоматології провели систематичний огляд і сформулювала рекомендації щодо вирішення клінічних питань з ефективності, утримання та потенційних побічних ефектів герметиків для запобігання карієсу зубів; їх ефективність, порівняно з фтористими лаками, і безпосереднє порівняння різних типів герметиків, які використовують для запобігання карієсу на ямках і фісурах оклюзійних поверхонь.

Вони дійшли висновку, що:

– герметики є ефективними для запобігання та зупинки оклюзійних каріозних уражень молочних і постійних молярів у дітей і підлітків у вигляді ямок і фісур порівняно з невикористанням герметиків або фтористих лаків;

– можуть мінімізувати прогресування некавітованих оклюзійних каріозних уражень (так званих початкових уражень), які отримують герметик [14].

#### Матеріали для герметизації ямок і фісур

Матеріали для герметизації фісур поділяться на 3 основні категорії: герметики на основі смол, склоіономерні герметики та герметики на основі смоли, модифіковані полікислотами (рис.). На ринку в даний час переважають такі матеріали – це герметики на основі смоли та склоіономерного цементу.

#### Герметики на основі смоли

Герметики на основі метакрилатної смоли використовуються для запобігання карієсу зубів із 1960-х років. Зубні герметики утворюють механічний бар'єр між емаллю та патогенною біоплівкою і було показано, що вони більш ефективні для запобігання карієсу постійних молярів порівняно із незапломбованими зубами [15].

Герметики на основі смоли класифікуються на 4 покоління, що визначаються методом полімеризації.

*I покоління:* полімеризація ініціюється ініціаторами, які полімеризуються під дією ультрафіолетового світла. Даний вид герметика в даний час не використовується. Одним із прикладів герметика I покоління на основі смоли є Nuva-seal, який вперше був представлений на ринку.

*II поколінням* були герметики на основі автополімеризації смоли або хімічно затверділі герметики; третинний амін (активатор) додають до одного компонента і змішують з іншим. Реакція між цими двома компонентами утворює вільні радикали, які ініціюють полімеризацію смоляного герметика. Однак третя ера герметиків тепер витіснила II покоління.

*III покоління.* Герметики на основі смоли, що полімеризуються видимим світлом (LRBS). У цьому типі герметика видиме світло активує фотоініціатори, які присутні в матеріалі герметика і чутливі до



Рис. Класифікація матеріалів для герметизації фісур

видимого світла у ділянці довжини хвилі близько 470 нм (синя ділянка).

*IV покоління* – це герметики на основі смол, що виділяють фтор (FRBS). Герметик на основі фторидної смоли є продуктом, отриманим в результаті додавання частинок, що вивільняють фтор до LRBS, щоб призупинити карієс [14, 15, 17].

Окрім того, герметики на основі смол різняться за в'язкістю (табл. 1) та прозорістю (табл. 2).

#### Склоіономерні герметичні матеріали

Звичайний склоіономерний (CI) матеріал також використовується як герметик для ямок і фісур. Він хімічно зв'язується з емаллю та дентином через кислотно-лужну реакцію між водним розчином поліакрилової кислоти та порошком фторалюмосилікатного скла [18].

Основною перевагою герметика на основі склоіономерного цементу є безперервне виділення фтору. Його профілактичний ефект може тривати навіть після видимої втрати матеріалу герметика, оскільки деякі частини герметика можуть залишатися глибоко в фісурах. Порівняно з гідрофобними герметиками на основі смоли, його легше розміщувати та не вразливий до вологи [19].

Таблиця 1. Герметики на основі смол, класифіковані за в'язкістю

Наповнені	Додавання частинок наповнювача до матеріалу для герметизації фісур має лише незначний вплив на клінічні результати. Крім того, заповнені герметики мають більш високу зносостійкість і їх здатність проникати в фісури низька. Наповнені герметики зазвичай потребують оклюзійних коригувань, що подовжує процедуру
Ненаповнені	Ненаповнені полімерні герметики мають нижчу в'язкість, що забезпечує краще проникнення в фісури. Крім того, це забезпечує краще утримання та менший рівень мікротоків. Оклюзійні коригування не потрібні (ця процедура вимагає менше часу та менших витрат)

Таблиця 2. Герметики на основі смол, класифіковані за напівпрозорістю

Опаковий (непрозорий)	Білі непрозорі герметики для фісур легше побачити під час застосування та легше виявити клінічно під час огляду
Прозорий	Прозорі герметики можуть бути прозорими, рожевими або бурштиновими

**Герметики на основі смоли, модифіковані полікислотами****Модифіковані полікислотами полімерні композити (компомери)**

Модифіковані полікислотами полімерні композити були представлені в 1990-х р. як новий клас матеріалів, призначених для поєднання естетичних властивостей композиту з властивістю вивільнення фтору та адгезією склоіономера. Ці матеріали отримали назву компомерів. Вони схожі на композити тим, що не містять води, та є гідрофобними, укріплюються в результаті реакції полімеризації, не мають здатності зв'язуватися зі структурою зуба та потребують зв'язувальних агентів типу, який використовується для звичайних композитних смол [20]. Як і склоіономери, вони виділяють фторид; однак їхні рівні виділення фтору значно нижчі, ніж у склоіономерних цементів [21].

Як герметизуючий матеріал полікислотні композити на основі смоли поступаються перед склоіономерним цементом із точки зору вивільнення фтору та звичайним композитним матеріалом на основі

смоли з точки зору утримання. Смоляні композити, модифіковані полікислотами, демонструють низькі показники утримання 5 % через 48 місяців і 3,4 % через 6 років [22, 23]. Механічне препарування зуба збільшує швидкість утримання цих матеріалів; однак крайова цілість погана, і спостерігається значний оклюзійне зношення [25].

**ВИСНОВКИ**

Каріозні ураження найчастіше виникають на оклюзійних поверхнях. Неможливо передбачити, які зуби стануть каріозними, але якщо поверхню запломбовано за допомогою герметика для ямок і фісур, карієс не утвориться, доки герметик залишається на місці. Герметик для ямок і фісур є ефективним засобом профілактики ямково-фісурного карієсу молочних і постійних зубів. Тому необхідно заохочувати стоматологів застосовувати герметики для ямок і фісур у поєднанні з іншими профілактичними заходами у пацієнтів із високим ризиком карієсу. Вибір пломбувального матеріалу залежить від віку пацієнта, поведінки дитини та часу прорізування зубів.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Petersen P. E. Sociobehavioural risk factors in dental caries – international perspectives / P. E. Petersen // *Community Dent. Oral Epidemiol.* – 2005 – No. 33 (4). – P. 274–279.
2. Pit and fissure sealants for preventing dental decay in permanent teeth / A. Ahovuo-Saloranta, H. Forss, T. Walsh [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – No. 7 (7).
3. Caries-preventive effect of fissure sealants: a systematic review / I. Mejåre, P. Lingström, L. G. Petersson [et al.] // *Acta Odontol. Scand.* – 2003. – No. 61 (6). – P. 321–330.
4. Caries-preventive and remineralizing effect of fluoride gel in orthodontic patients after 2 years / C. H. Splieth, A. Treuner, T. Gedrange [et al.] // *Clin. Oral. Investig.* – 2012. – No. 16 (5). – P. 1395–1399.
5. Micro-invasive interventions for managing proximal dental decay in primary and permanent teeth / M. Dorri, S. M. Dunne, T. Walsh [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – No. 11.
6. Ekstrand K. Development and evaluation of two root caries controlling programmes for home-based frail people older than 75 years / K. Ekstrand, S. Martignon, P. Holm-Pedersen // *Gerodontology.* – 2008. – No. 25 (2). – P. 67–75.
7. Wells M. Pit and Fissure Sealants / M. Wells. – 2019.
8. Bodecker C. Eradication of enamel fissures / C. Bodecker // *Dent. Items Int.* – 1929. – No. 51. – P. 859–866.
9. Naaman R. The use of pit and fissure sealants – a literature review / R. Naaman, A. A. El-Housseiny, N. Alamoudi // *Dent. J. (Basel).* – 2017. – No. 5 (4). – P. 34.
10. Klein H. Effect of ammoniacal silver nitrate on caries in the first permanent molar / H. Klein, J. W. Knutson // *J. Am. Dent. Assoc.* – 1942. – No. 29. – P. 1420–1426.
11. Buonocore M. G. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces / M. G. Buonocore // *J. Dent. Res.* – 1955. – No. 34 (6). – P. 849–853.
12. Buonocore M. Adhesive sealing of pits and fissures for caries prevention, with use of ultraviolet light / M. Buonocore // *J. Am. Dent. Assoc.* – 1970. – No. 80 (2). – P. 324–330.
13. Cueto E. I. Adhesive sealing of pits and fissures for caries prevention; *Dentistry and Dental Research*, University of Rochester: Rochester, NY, USA, 1965.
14. Evidence-based clinical practice guideline for the use of pit-and-fissure sealants: A report of the American Dental Association and the American Academy of Pediatric Dentistry / J. T. Wright, J. J. Crall, M. Fontana [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2016. – No. 147 (8). – P. 672–682.
15. Simonsen R. J. Pit and fissure sealant: review of the literature / R. J. Simonsen // *Pediatr Dent.* – 2002. – No. 24 (5). – P. 393–414.
16. Dean J. A. McDonald and Avery's dentistry for the child and adolescent-E-book / J. A. Dean // Elsevier Health Sciences, 2021. – 720 p.
17. Retention of resin-based filled and unfilled pit and fissure sealants: A comparative clinical study / V. R. Reddy, N. Chowdhary, K. S. Mukunda [et al.] // *Contemp. Clin. Dent.* – 2015. – No. 6 (1). – P. 18–23.
18. Evidence-based Clinical Practice Guideline for the Use of Pit-and-Fissure Sealants // *Pediatr. Dent.* – 2016. – No. 38 (6). – P. 263–279.
19. Twenty-four month clinical evaluation of fissure sealants on partially erupted permanent first molars: glass ionomer versus resin-based sealant / S. A. Antonson, D. E. Antonson, S. Brener [et al.] // *J Am Dent Assoc.* – 2012. – No. 143 (2). – P. 115–122.

20. Nicholson J. W. Polyacid-modified composite resins ("compomers") and their use in clinical dentistry / J. W. Nicholson // *Dental Materials*. – 2007. – No. 23 (5) – P. 615–622.

21. Nunn J. H. British Society of Paediatric Dentistry: a policy document on fissure sealants in paediatric dentistry / J. H. Nunn, J. J. Murray, J. Smallridge // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2000. – No. 10 (2). – P. 174–177.

22. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Restorative Dentistry. *Pediatr. Dent.* – 2016. – No. 38. – P. 250–262.

23. Romcke R. G. Retention and maintenance of fissure sealants over 10 years / R. G. Romcke, D. W. Lewis, B. D. Maze [et al.] // *J. Can. Dent. Assoc.* – 1990. – No. 56 (3). – P. 235–237.

24. Eliades T. *Plastics in dentistry and estrogenicity: A guide to safe. Practice* // T. Eliades, G. Eliades / Springer : Berlin, Germany. – 2014. – 149 p.

25. Caries risk in formerly sealed teeth / S. O. Griffin, S. K. Gray, D. M. Malvitz [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2009. – No. 140 (4). – P. 415–423.

## REFERENCES

1. Petersen PE. Sociobehavioural risk factors in dental caries - international perspectives. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005;33(4): 274-9.

DOI: 10.1111/j.1600-0528.2005.00235.x.

2. Ahovuo-Saloranta A, Forss H, Walsh T, Nordblad A, Mäkelä M, Worthington HV. Pit and fissure sealants for preventing dental decay in permanent teeth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7): CD001830. Published 2017 Jul 31. DOI: 10.1002/14651858.CD001830.pub5.

3. Mejåre I, Lingström P, Petersson LG, et al. Caries-preventive effect of fissure sealants: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2003;61(6): 321-330. DOI: 10.1080/00016350310007581.

4. Splieth CH, Treuner A, Gedrange T, Berndt C. Caries-preventive and remineralizing effect of fluoride gel in orthodontic patients after 2 years. *Clin Oral Investig.* 2012;16(5): 1395-9. DOI: 10.1007/s00784-011-0637-5.

5. Dorri M, Dunne SM, Walsh T, Schwendicke F. Micro-invasive interventions for managing proximal dental decay in primary and permanent teeth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11): CD010431. Published 2015 Nov 5. DOI: 10.1002/14651858.CD010431.pub2.

6. Ekstrand K, Martignon S, Holm-Pedersen P. Development and evaluation of two root caries controlling programmes for home-based frail people older than 75 years. *Gerodontology.* 2008;25(2): 67-75. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2007.00200.x.

7. Wells M. Pit and fissure sealants. 2019; DOI: 10.1016/B978-0-323-60826-8.00033-X.

8. Bodecker, C. Eradication of enamel fissures. *Dent. Items Int.* 1929;51: 859-66.

9. Naaman R, El-Housseiny AA, Alamoudi N. The use of pit and fissure sealants – a literature review. *Dent J (Basel).* 2017;5(4): 34. Published 2017 Dec 11. DOI: 10.3390/dj5040034.

10. Klein H, Knutson JW. Effect of ammoniacal silver nitrate on caries in the first permanent molar. *J Am Dent Assoc.* 1942;29: 1420-6.

11. Buonocore MG. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *J Dent Res.* 1955;34(6): 849-53. DOI: 10.1177/00220345550340060801.

12. Buonocore M. Adhesive sealing of pits and fissures for caries prevention, with use of ultraviolet light. *J Am Dent Assoc.* 1970;80(2): 324-330. DOI: 10.14219/jada.archive.1970.0061.

13. Cueto, E.I. *Adhesive Sealing of Pits and Fissures for Caries Prevention; Dentistry and Dental Research*, University of Rochester: Rochester, NY, USA, 1965.

14. Wright JT, Crall JJ, Fontana M. Evidence-based clinical practice guideline for the use of pit-and-fissure sealants: A report of the American Dental Association and the American Academy of Pediatric Dentistry. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(8): 672-82.e12. DOI: 10.1016/j.adaj.2016.06.001.

15. Simonsen RJ. Pit and fissure sealant: review of the literature. *Pediatr Dent.* 2002;24(5): 393-414.

16. Dean, Jeffrey A., ed. *McDonald and Avery's dentistry for the child and adolescent-E-book*. Elsevier Health Sciences, 2021:720.

17. Reddy VR, Chowdhary N, Mukunda KS, Kiran NK, Kavyarani BS, Pradeep MC. Retention of resin-based filled and unfilled pit and fissure sealants: A comparative clinical study. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(Suppl 1): S18-23. DOI: 10.4103/0976-237X.152932.

18. Evidence-based Clinical Practice Guideline for the Use of Pit-and-Fissure Sealants. *Pediatr Dent.* 2016;38(6): 263-79.

19. Antonson SA, Antonson DE, Brener S. Twenty-four month clinical evaluation of fissure sealants on partially erupted permanent first molars: glass ionomer versus resin-based sealant [published correction appears in *J Am Dent Assoc.* 2012;143(4): 336. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(2): 115-122. DOI: 10.14219/jada.archive.2012.0121.

20. Nicholson JW. Polyacid-modified composite resins ("compomers") and their use in clinical dentistry. *Dental materials*, 2007,23.5: 615-22.

21. Nunn JH, Murray JJ, Smallridge J; BSPD. British Society of Paediatric Dentistry. British Society of Paediatric Dentistry: a policy document on fissure sealants in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent.* 2000;10(2):174-7. DOI: 10.1046/j.1365-263x.2000.010002174.x.

22. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Restorative Dentistry. *Pediatr. Dent.* 2016;38: 250-62.

23. Romcke RG, Lewis DW, Maze BD, Vickerson RA. Retention and maintenance of fissure sealants over 10 years. *J Can Dent Assoc.* 1990;56(3): 235-7.

24. Eliades, T.; Eliades, G. *Plastics in Dentistry and Estrogenicity: A Guide to Safe. Practice*; Springer: Berlin, Germany, 2014.

25. Griffin SO, Gray SK, Malvitz DM, Gooch BF. Caries risk in formerly sealed teeth. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(4): 415-23. DOI: 10.14219/jada.archive.2009.0190.

## МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ЩУРА ПРИ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Морфологічні зміни печінки щура при гострому респіраторному дистрес-синдромі у різні терміни експерименту

О. С. Редько, А. І. Довгалюк

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

**Резюме.** Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) є головною причиною смертності пацієнтів із COVID-19. Частим ускладненням перебігу ГРДС є ураження печінки, що може виникати унаслідок гіпоксичних змін, зумовлених дихальними розладами, синдромом системної запальної відповіді, цитокіновий шторм та синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ-синдрому). Це все і є проявом множинної органної недостатності, що розвивається при даному синдромі.

**Мета дослідження** – оцінити структурні зміни у печінці щурів на різних стадіях експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому, спричиненого інтраназальним введенням ліпополісахариду.

**Матеріали і методи.** Експеримент проведено на 48 статевозрілих білих щурах-самцях. ГРДС моделювали шляхом інтраназального введення ліпополісахариду (ЛПС) у дозі 5 мг/кг маси тіла. Забір матеріалу проведено на 6 та 24 год, 3, 7 та 14 доби. Гістологічні дослідження виконано згідно із загальноприйнятими методиками.

**Результати.** У тканинах печінки щурів контрольної групи відхилень від норми виявлено не було. На 6 год після введення ЛПС спостерігалися розширені кровонаповнені судини печінки та інфільтрація триад клітинами запалення. На 24 год після ЛПС зберігалася інфільтрація лейкоцитами периваскулярного простору та розширення портальних вен. Також наявні темні гепатоцити з фігурами мітозу. На 3 добу у венах та синусоїдах видно ознаки тромбозу. Структура печінки порушена. У ній фіксуються темні та світлі типи гепатоцитів. Наявні гепатоцити з пікнотичними ядрами. На 7 добу венозні тромби починають лізуватися. Видно багато пікнотичних ядер гепатоцитів. На 14 добу часточкова структура печінки залишається порушеною. Видно чіткі окремі групи темних та світлих гепатоцитів. Зберігається наявність гепатоцитів із пікнотичними ядрами. Залишаються ознаки гемостазу в судинах.

**Висновки.** Встановлено, що при ГРДС, який ми моделювали, наявні патологічні зміни в структурних компонентах печінки, які відповідають описаному ураженню печінки при COVID-19, гіпоксичному ураженню печінки та ДВЗ-синдромі, що зумовлені клінічним ГРДС.

©О. С. Редько, А. І. Довгалюк, 2022

Morphological changes in rat liver during acute respiratory distress syndrome at different periods of experiment

O. S. Redko, A. I. Dovgalyuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: redko\_os@tdmu.edu.ua

**Summary.** Acute respiratory distress-syndrome (ARDS) is the leading cause of death of patients with COVID-19. Liver injury is a common complication during ARDS which can occur as a result of hypoxic changes caused by respiratory disorders, systemic inflammatory response syndrome, cytokine storm and disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) and is a manifestation of multiple organ failure which develops with this syndrome.

**The aim of the study** – to assess the structural changes in rat liver at different stages of the experimental ARDS.

**Materials and Methods.** For this study 48 mature white male rats were used. ARDS was modelled through intranasal administration of lipopolysaccharide (LPS) at a dose of 5 mg/kg. Tissues were harvested after 6h, 24h, 3 days, 7 days and 14 days. Histological studies were carried out according to generally accepted methods.

**Results.** The tissues of control group did not contain any abnormalities. 6 hours after LPS there were dilated blood-filled vessels and inflammatory cell infiltration. 24 hours after LPS the perivascular leukocyte infiltration and the portal veins dilatation remained. There were dark hepatocytes with mitotic figures. On the 3rd day there were visible signs of thrombosis in the veins and sinusoids. The liver structure was damaged. It contained dark and light hepatocyte types. There were hepatocytes with the pyknotic nuclei. On the 7th day venous thrombi began dissolving. There were many pyknotic hepatocytic nuclei visible. On the 14th day the lobular liver structure remained damaged. There were separate groups of dark and light hepatocytes visible. Hepatocytes with the pyknotic nuclei remained. There were still signs of vascular haemostasis.

**Conclusions.** It has been established that the ARDS modelled by us causes the pathological changes of liver structural components that correspond to the liver damage during COVID-19, hypoxic liver injury and DIC caused by the clinical ARDS.

**Ключові слова:** гострий респіраторний дистрес-синдром; ураження печінки; печінкова недостатність.

**Key words:** acute respiratory distress syndrome; liver injury; liver failure.

## ВСТУП

SARS-CoV-2 спричинив світову пандемію коронавірусної хвороби COVID-19. Головною причиною смертності при COVID-19 є дисеміноване ураження легень, що супроводжується розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [1]. ГРДС – це гостра дихальна недостатність, що характеризується значною гіпоксемією, некардіогенним набряком легень, дифузним альвеолярним ураженням та наявністю легеневих клітинних інфільтратів [2, 3]. Найчастішим ускладненням перебігу ГРДС є ураження печінки, що може виникати унаслідок гіпоксії та гіпоксемії, зумовлених дихальними розладами та кардіоваскулярними змінами, а також унаслідок синдрому системної запальної відповіді та цитокинового шторму. В тяжких випадках настає печінкова недостатність, яка характеризується жовтяницею, асцитом, печінковою енцефалопатією та гіпокоагуляцією [4, 5]. Незважаючи на наявну велику кількість наукових робіт, в яких описані патологічні зміни організму, зумовлені ГРДС, основний акцент у них припадає на органи респіраторної системи, разом з тим, як інші органи, в тому числі печінка, висвітлені недостатньо. Тому експериментальні дослідження, присвячені виключно патоморфології печінки, є актуальними і доцільними з теоретичної і практичної точки зору.

**Метою дослідження** було оцінити структурні зміни у печінці щурів на різних стадіях експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому, спричиненого інтраназальним введенням ліпопохісахариду.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проведені на 48 здорових статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар

масою 200–220 г. Тварин утримували у стандартних умовах віварію [6]. У ході експерименту дотримані принципи біоетики.

Роботу виконано у рамках держбюджетної науково-дослідної роботи «Дослідження регенеративного потенціалу засобів клітинної терапії при гострому респіраторному дистрес-синдромі» (2021–2023 рр., номер державної реєстрації 0121U100159). ГРДС моделювали шляхом інтраназального введення ЛПС у дозі 5 мг/кг маси тіла щура. Під час моделювання патології тварини були під дією кетамінового наркозу. Морфологічні зміни аналізували на 6 та 24 год, 3, 7 та 14 доби. Евтаназію проведено шляхом термінального наркозу за допомогою тіопентал-На з наступним кровопусканням.

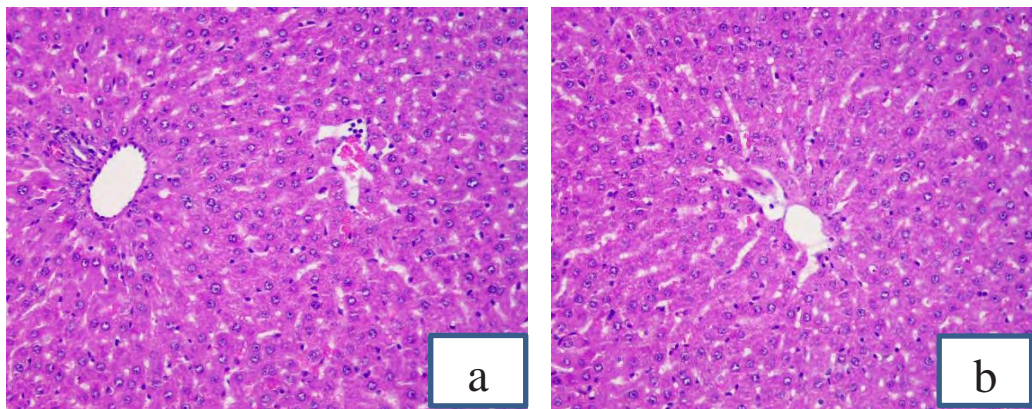
Гістологічні дослідження матеріалу печінки виконано згідно із загальноприйнятою методикою [7].

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

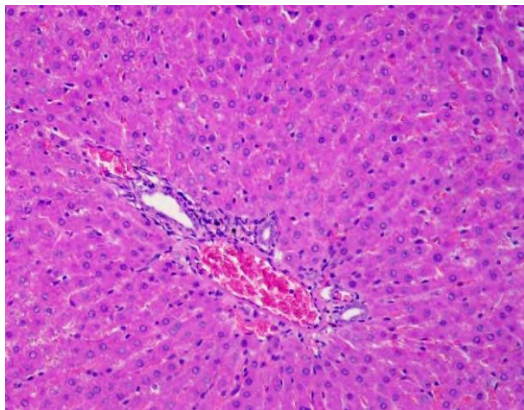
Мікроскопічні дослідження печінки інтактних щурів не виявили значних видових особливостей будови. Спостерігалися печінкові часточки шестигранної форми з центральною веною, печінковими синусоидами, розташованими між радіальними балками гепатоцитів, а також порталними трактами, розташованими в кутах часточок (рис. 1).

На 6 год після введення ЛПС з'являються значні судинні порушення, а саме, зміни мікроциркуляторного русла печінки. Просвіти міжчасточкових і підчасточкових вен розширені, у них помічені формені елементи крові. Також наявні розширені гемокapіляри, поодинокі синусоїдні тромби та лейкоцитарна інфільтрація триад. Радіальне розташування гепатоцитів у вигляді печінкових балок збережене (рис. 2).

На 24 год після введення ЛПС зберігається лейкоцитарна інфільтрація триад. Портальні вени



**Рис. 1.** Гістологічна будова печінки інтактних щурів: а – часточково-балкове розташування гепатоцитів, порталний тракт; б – центральна вена. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$ .



**Рис. 2.** Гістологічні зміни у печінці щурів на 6-ту годину після змодельованого гострого респіраторного дистрес-синдрому. Розширені кровонаповнені судини. Синусоїдні тромби. Лейкоцитарна інфільтрація триад. Забарвлення гематоксилином та еозином. x200.

значно розширені, у просвіті знаходяться еритроцити (рис. 3, а). Спостерігаються світлі гепатоцити з підвищеною вакуолізацією цитоплазми та темними гетерохроматиновими ядрами. Частина клітин зруйнована. Подекуди виявляються темні гепатоцити з базофільною цитоплазмою і фігурами мітозу

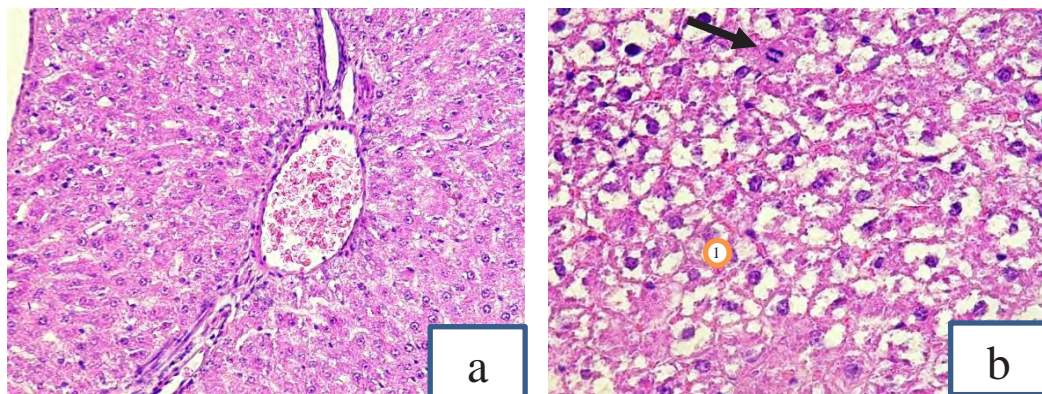
(рис. 3, б). Очевидно, такі клітини відповідають за регенерацію печінкових балок.

На 3-ю добу після введення ЛПС спостерігалися розширені та кровонаповнені судини, тромби у венах та синусоїдах, зумовлені порушенням цілості ендотеліоцитів, а також периваскулярна лейкоцитарна інфільтрація (рис 4, а) Трабекулярна будова печінки порушена. Наявні темні й світлі типи гепатоцитів. Багато гепатоцитів із пікнотичними ядрами (рис. 4, б).

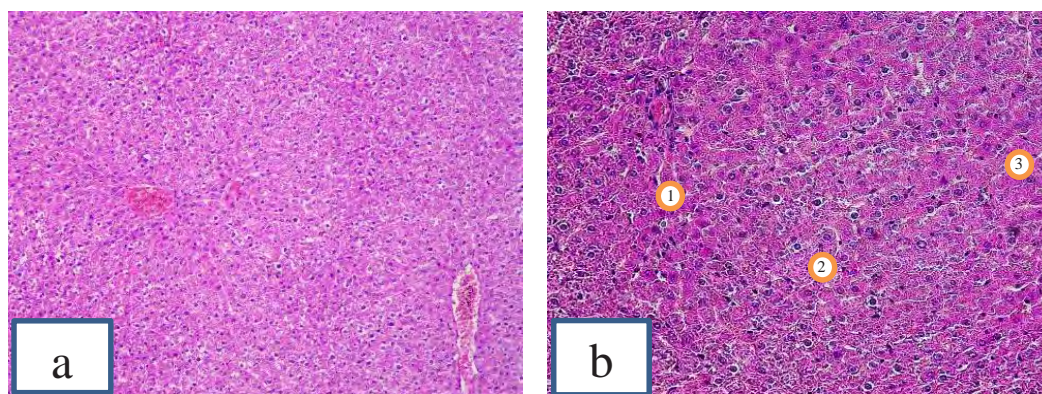
На 7-му добу в портальних венах та подекуди в капілярах печінки наявні ознаки гемостазу, включно з тромболізисом. На фоні деструктивних та некротичних змін подекуди спостерігаються двоядерні гепатоцити, однак чимало гепатоцитів має пікнотичні ядра (рис. 5).

На 14-ту добу в судинах печінки ще зберігалися ознаки гемостазу. Паренхіма складалася із чітко відокремлених груп світлих та темних гепатоцитів. Багато гепатоцитів з пікнотичними ядрами. Структура балок та часточок залишалася порушеною (рис. 6).

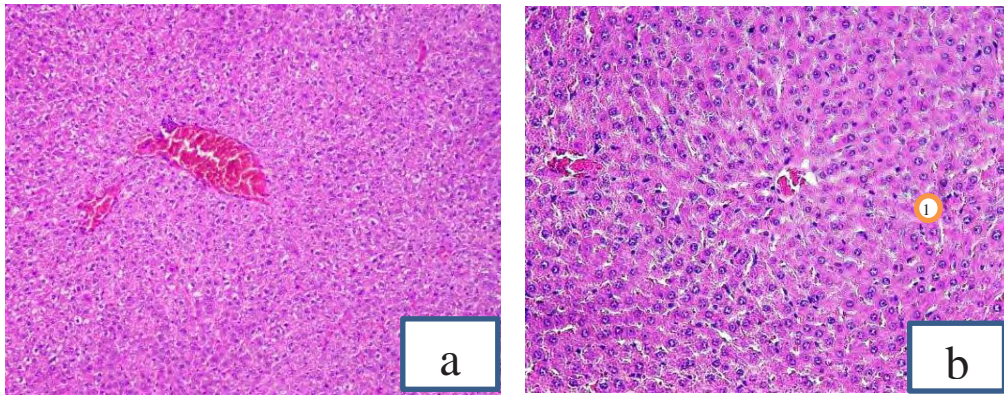
Патологічні зміни при змодельованому ГРДС розвивалися поступово. У ранній стадії (6 год) структура печінки залишалася незміненою, разом з тим,



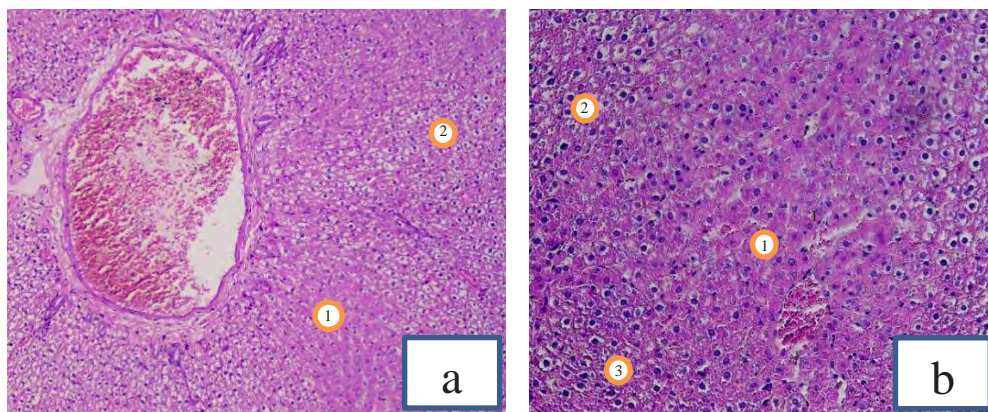
**Рис. 3.** Гістологічні зміни у печінці щурів на 24-ту год після змодельованого гострого респіраторного дистрес-синдрому: а – розширений кровонаповнений простір вени, лейкоцитарна інфільтрація периваскулярного простору; б – світлі гепатоцити з підвищеною вакуолізацією цитоплазми (1). Стрілкою вказаний темний гепатоцит на стадії анафази. Забарвлення гематоксилином та еозином. x200.



**Рис. 4.** Гістологічні зміни у печінці щурів на 3-ю добу після змодельованого гострого респіраторного дистрес-синдрому: а – периваскулярна лейкоцитарна інфільтрація. Венозні тромби. Розширені й кровонаповнені судини; б – порушення трабекулярної будови печінки. Темні (1) та світлі (2) типи гепатоцитів. Пікноз (3). Забарвлення гематоксилином та еозином. x100 (а), x200 (b).



**Рис. 5.** Гістологічні зміни у печінці щурів на 7-му добу після змодельованого гострого респіраторного дистрес-синдрому. Лізовані венозні тромби. Пікноз (1). Забарвлення гематоксилином та еозином. x100 (a), x200 (b).



**Рис. 6.** Гістологічні зміни у печінці щурів на 14-ту добу після змодельованого гострого респіраторного дистрес-синдрому. Лізований венозний тромб. Темні (1) та світлі (2) гепатоцити. Пікноз (3). Порушення структури часточок. Забарвлення гематоксилином та еозином. x100 (a), x200 (b).

як на 24-ту год почали спостерігатися ознаки некрозу гепатоцитів, а на 3-ю добу та пізніші стадії будова печінки була порушена. У початкових стадіях (6–24 год) судини печінки були розширені та кровонаповнені, тоді як на 3-ю добу в мікроциркуляторному руслі почали з'являтися тромби, що на 7-му добу почали лізуватися.

Світлі та темні гепатоцити, які ми відмітили, також описав С. Г. Полінкевич при моделюванні хронічного токсичного гепатиту на щурах. У світлих клітинах автор зазначає наявність ознак дистрофії із подальшим некрозом [8].

Поява тромбів у судинах печінки, що спостерігалася при ГРДС, який ми змодельовали, є ознакою розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ-синдрому) – частого ускладнення ГРДС, що настає унаслідок дисрегульованого запального процесу та асоційованого з ним порушення коагуляції [9]. ДВЗ-синдром здатний призводити до поліорганної недостатності, яка є головною причиною смертності при ГРДС. Дисфункція коагуляції при ГРДС виникає унаслідок активації тканинного фактора, який запускає інші ланки зсідання крові, а також втрати ендогенної антикоагулянтної

функції [10]. При ДВЗ-синдромі унаслідок нерегульованої внутрішньосудинної гіперкоагуляції формуються тромби у мікро- та макроциркуляторному руслі. При цьому порушується кровообіг, настає ураження ендотелію та мікроциркуляторного русла [11, 12].

Загибель гепатоцитів та інфільтрація печінки клітинами запалення, які ми описали при змодельованому ГРДС, можна пояснити гепатоцелюлярною гіпоксією [13]. Гіпоксичне ураження печінки виникає унаслідок гіпоксемії, спричиненої порушенням оксигенації при ГРДС [14].

Запальні зміни тканин печінки, які ми описали, також спостерігаються при COVID-19. Вони проявляються у появі тромбів у печінкових судинах, інфільтрації портальної тріади клітинами запалення, детеріорації гепатоцитів та некротичних змінах часточок [15, 16]. Відомо, що у розвитку ураження печінки при COVID-19 важливим фактором є гіпоксія та шок, викликані ГРДС, синдромом системної запальної відповіді та множинною недостатністю органів. Це, у свою чергу, призводить до гіперперфузії печінки та подальшого некрозу гепатоцитів [17, 18]. Також ішемічні та гіпоксичні зміни печінки при COVID-19 виникають унаслідок ДВЗ-синдрому, що

проявляється у розвитку мікрovasкулярного тромбозу [19]. Дослідження біопсії печінки 48 пацієнтів, які померли від COVID-19, виявили значний тромбоз на порталному та синусоїдному рівні, а також портальний фіброз із активацією перицитів [20].

### ВИСНОВКИ

Експериментально змодельований ГРДС викликає значні зміни у компонентах тканин печінки. Характер і ступінь морфологічних ушкоджень органа неоднаковий у різні періоди експерименту. На початкових стадіях спостерігалось розширення просвіту мікроциркуляторного русла печінки та

збільшення його кровонаповнення, разом з тим, як структура печінки ще залишається збереженою. У пізніх стадіях ГРДС переважали тромби судин, які у подальшому лізувалися. Гепатоцити зазнавали некротичних змін, унаслідок чого порушувалася часточково-балкова будова печінки. Як на ранніх, так і на пізніх стадіях ГРДС відмічалася інфільтрація тканин печінки клітинами запалення.

Патологічні зміни печінки при експериментальному ГРДС корелюють з тими, які були описані при ураженні печінки унаслідок COVID-19, гіпоксичному ураженні печінки та ДВЗ-синдромі, що є причинами ураження печінки при клінічному ГРДС.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19 / A. D. Nardo, M. Schneeweiss-Gleixner, M. Bakail [et al.] // *Liver Int.* – 2021. – Vol. 41 (1). – P. 20–32. DOI: 10.1111/liv.14730.
2. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) / V. Shyamala, R. Harini, D. Manikandan, S. M. Riyaz // *An. Epidemiological Update on COVID-19.* – 2022. – Vol. 1.
3. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome / L. A. Huppert, M. A. Matthay, L. B. Ware // *In Seminars in respiratory and critical care medicine.* – 2019. – Vol. 40, No. 01. – P. 31–39. DOI: 10.1055/s-0039-1683996.
4. Liver-lung interactions in acute respiratory distress syndrome / R. Herrero, G. Sánchez, I. Asensio, López E [et al.] // *Intensive Care Med. Exp.* – 2020. – Vol. 8 (1). – P. 1–13. DOI: 10.1186/s40635-020-00337-9.
5. Risk factors and outcomes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with cirrhosis / P. Yang, P. Formanek, S. Scaglione, M. Afshar // *Hepatol. Res.* – 2019. – Vol. 49 (3). – P. 335–343. DOI: 10.1111/hepr.1324.
6. 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.
7. 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, 2015. – 286 с.
8. Особливості ультраструктури печінки молодих ставонезрілих щурів при хронічному токсичному гепатиті / С. Г. Полінкевич // *Вісник морфології.* – 2014. – Vol. 20, № 2. – С. 375–379.
9. The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome / S. Gando, S. Fujishima, D. Saitoh [et al.] // *Thrombosis research.* – 2020. – Vol. 191. – P. 15–21. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.03.023.
10. Coagulation dysfunction in acute respiratory distress syndrome and its potential impact in inflammatory subphenotypes / S. A. Livingstone, K. S. Wildi, H. J. Dalton [et al.] // *Frontiers in Medicine.* – 2021. – Vol. 8. – P. 723217. DOI: 10.3389/fmed.2021.723217.
11. Acute respiratory distress syndrome as an organ phenotype of vascular microthrombotic disease: based on hemostatic theory and endothelial molecular pathogenesis / J. C. Chang // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* – 2019. Vol. 25. DOI: 10.1177/1076029619887437.
12. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries / G. Bellani, J. G. Laffey, T. Pham [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P. 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
13. The impact of COVID-19 on liver injury: COVID-19 and Liver Injury / R. M. Dawood, G. M. Salum, M. Abd El-Meguid // *The American Journal of the Medical Sciences.* – 2021. DOI: 10.1016/j.amjms.2021.11.001.
14. Biomarkers of cholestasis and liver injury in the early phase of acute respiratory distress syndrome and their pathophysiological value / L. O. Harnisch, S. Baumann, D. Mihaylov [et al.] // *Diagnostics.* – 2021. – Vol. 11 (12). – P. 2356. DOI: 10.3390/diagnostics11122356.
15. General anatomy report of novel coronavirus pneumonia patients / Q. Liu, R. Wang, G. Qu [et al.] // *Journal of Forensic Medicine.* – 2020. – Vol. 36. – P. 21–23. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005.
16. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19 / A. D. Nardo, M. Schneeweiss-Gleixner, M. Bakail [et al.] // *Liver Int.* – 2021. – Vol. 41(1) – P. 20–32. DOI: 10.1111/liv.14730.
17. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China / Y. Zhang, L. Zheng, L. Liu [et al.] // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40 (9) – P. 2095–2103. DOI: 10.1111/liv.14455.
18. Liver injury, SARS-COV-2 infection and COVID-19: What physicians should really know? / A. Licata, M. G. Minissale, M. Distefano, G. Montalto // *GastroHep.* – 2021. – Vol. 3 (3) – P. 121–130. DOI: 10.1002/ygh2.455.
19. COVID-19 and the liver—Lessons learned / T. Herta, T. Berg // *Liver Int.* – 2021. – Vol. 41 – P. 1–8. DOI: 10.1111/liv.14854.
20. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations / A. Sonzogni, G. Previtali, M. Seghezzi [et al.] // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40. – P. 2110–2116. DOI: 10.1111/liv.14601.

## REFERENCES

1. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver International*, 2021;41(1): 20-32. DOI: 10.1111/liv.14730.
2. Shyamala, V, Harini, R, Manikandan D, Riyaz SM. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *An Epidemiological Update on COVID-19*, 2022;1.
3. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Thieme Medical Publishers, 2019; 31-9. DOI: 10.1055/s-0039-1683996.
4. Herrero R, Sánchez G, Asensio I, López E, Ferruelo A, Vaquero J, et al. Liver–lung interactions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med Exp*. 2020;8(1): 1-13. DOI: 10.1186/s40635-020-00337-9.
5. Yang P, Formanek P, Scaglione S, Afshar M. Risk factors and outcomes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2019;49(3): 335-43. DOI: 10.1111/hepr.1324.
6. Kozhemyakin YuM, Hromov OS, Filonenko MA, Sajfetdinova GA. Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them. [Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними] Kyiv: Interservis; 2017. Ukrainian.
7. Horalskyi LP, Khomych VT, & Kononskyi OI. Fundamentals of histological technique and morphofunctional methods of research in normal and pathology. [Основні гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології]. Zhytomyr: Polissia; 2015. Ukrainian.
8. Polinkevich S.G. Features of the liver ultrastructure at the young immature rats with chronic toxic hepatitis [Особливості ультраструктури печінки молодих статево незрілих щурів при хронічному токсичному гепатиті]. *Bulletin of Morphology*, 2014;20(2): 375-379. Ukrainian.
9. Gando, S., Fujishima, S., Saitoh, D., Shiraishi, A., Yamakawa, K., Kushimoto, S., & Umemura, Y. The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome. *Thrombosis research*, 2020;191: 15-21. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.03.023.
10. Livingstone SA, Wildi KS, Dalton HJ, Usman A, Ki KK, Passmore MR, Fraser JF. Coagulation dysfunction in acute respiratory distress syndrome and its potential impact in inflammatory subphenotypes. *Frontiers in Medicine*. 2021;8: 723217. DOI: 10.3389/fmed.2021.723217.
11. Chang, J. C. Acute respiratory distress syndrome as an organ phenotype of vascular microthrombotic disease: based on hemostatic theory and endothelial molecular pathogenesis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2019;25: 1076029619887437. DOI: 10.1177/1076029619887437.
12. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *Jama*, 2016;315(8): 788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
13. Dawood RM, Salum GM, Abd El-Meguid M. The impact of COVID-19 on liver injury: COVID-19 and liver injury. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2021. DOI: 10.1016/j.amjms.2021.11.001.
14. Harnisch LO, Baumann S, Mihaylov D, Kiehnopf M., Bauer, M., Moerer, O., Quintel, M. Biomarkers of cholestasis and liver injury in the early phase of acute respiratory distress syndrome and their pathophysiological value. *Diagnostics*, 2021;11(12): 2356. DOI: 10.3390/diagnostics11122356.
15. Liu Q, Wang R, Qu G, Wang Y, Liu P, Zhu Y, Liu L. General anatomy report of novel coronavirus pneumonia patients. *Journal of Forensic Medicine* 2020;36: 21-3. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005.
16. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver International*, 2021;41(1): 20-32. DOI: 10.1111/liv.14730.
17. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int*. 2020;40(9): 2095-103. DOI: 10.1111/liv.14455.
18. Licata A, Minissale MG, Distefano M, Montalto G. Liver injury, SARS-COV-2 infection and COVID-19: What physicians should really know? *GastroHep*, 2021;3(3): 121-30. DOI: 10.1002/ygh2.455.
19. Herta T, Berg T. COVID-19 and the liver—Lessons learned. *Liver International*, 2021;41: 1-8. DOI: 10.1111/liv.14854.
20. Sonzogni A, Prevaliti G, Seghezzi M, Grazia Alessio M, Gianatti A, Licini L, Nebuloni M. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int*. 2020;40: 2110-6. DOI: 10.1111/liv.14601.

## ВПЛИВ ГЕРМАТРАНОЛУ В ЛІПОСОМАЛЬНІЙ ЕМУЛЬСІЇ НА ПРОЦЕСИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ

**Вплив герматранолу в ліпосомальній емульсії на процеси пероксидного окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи організму щурів**

Я. С. Стравський<sup>1</sup>, Л. Я. Федонюк<sup>1</sup>, Р. М. Сачук<sup>2</sup>,  
О. М. Ярема<sup>1</sup>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>1</sup>  
Рівненський державний гуманітарний університет Міністерства освіти і науки України<sup>2</sup>

**Резюме.** Досліджено дію 0,1 % розчину герматранолу в ліпосомальній емульсії в організмі щурів на процеси пероксидного окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи. Встановлено, що германій у ліпосомальній емульсії має цитопротективну та антиоксидантну дію в організмі щурів на імунотетні клітини за умов ендотоксемії. Отримані дані можуть бути використані при конструюванні лікарської форми германію у ліпосомальній емульсії.

**Мета дослідження** – вивчити вплив герматранолу в ліпосомальній емульсії на процеси пероксидного окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи організму щурів.

**Матеріали і методи.** Дослід провели на двох групах статевозрілих нелінійних білих щурах масою тіла 120–130 г віком 2,3–3,0 місяці (по 5 тварин у групі) з однаковими умовами утримання. Тварини контрольної (першої) групи отримували стандартний раціон із згодовуванням гранульованого комбікорму впродовж усього періоду дослідження з вільним доступом до води. Тваринам дослідної (другої) групи вводили підшкірно 0,1 % розчин герматранолу в ліпосомальній емульсії у дозі 2,0 см<sup>3</sup> 4 доби поспіль. Результати досліджень обробляли статистично з використанням програми Microsoft Excel 2003. Оцінку вірогідності здійснювали за критерієм Стьюдента, а результати середніх значень вважали статистично вірогідними при  $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$  та  $p \leq 0,001$ .

**Результати.** За результатами дослідження встановлено, що після застосування ліпосомальної емульсії із герматранолом вміст гідропероксидів ліпідів в організмі відбувається вірогідне зниження ТБК-активних продуктів порівняно із показниками щурів контрольної групи. Також в організмі щурів відбувається активація антиоксидантної системи: ферментативна активність супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази надала

**The effect of germatranol in a liposomal emulsion on the processes of lipid peroxidation and the state of the antioxidant system of the rat body**

Ya. S. Stravskyi<sup>1</sup>, L. Ya. Fedoniuk<sup>1</sup>, R. M. Sachuk<sup>2</sup>,  
O. M. Yarema<sup>1</sup>

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University<sup>1</sup>  
Rivne State University of Humanities Ministry of Education and Science of Ukraine<sup>2</sup>

e-mail: stravskyi@tdmu.edu.ua

**Summary.** It was studied the effect of a 0.1 % solution of germatranol in a liposomal emulsion on the processes of lipid peroxidation and the state of the antioxidant system in the body of rats. It was established, that germanium in liposomal emulsion has a cytoprotective and antioxidant effect in the body of rats on immunocompetent cells under conditions of endotoxemia. The obtained data will be used in the design of a dosage form of germanium in a liposomal emulsion.

**The aim of the study** – to learn the effect of germatranol in a liposomal emulsion on the processes of lipid peroxidation and the state of the antioxidant system of the rat body.

**Materials and Methods.** The experiment was conducted on two groups of sexually mature non-linear white rats with body weight 120–130 g, aged 2.3–3.0 months, (5 animals in a group), with the same housing conditions. Animals of the control (first) group received a standard diet with feeding granulated compound feed throughout the entire period of the experiment with free access to water. The animals of the experimental (second) group were injected subcutaneously with a 0.1 % solution of germatranol in a liposomal emulsion, in a dose of 2.0 cm<sup>3</sup>, for four days in a row. The results of the research were processed statistically using the program Microsoft Excel 2003. The probability assessment was carried out according to the Student's criterion, and the results of average values were considered statistically probable  $p \leq 0.05$ ;  $p \leq 0.01$  and  $p \leq 0.001$ .

**Results.** According to the results of the study, it was found that after the use of liposomal emulsion with germatranol, the content of lipid hydroperoxides in the body is likely to decrease with TBA-active products compared to the indicators of rats in the control group. Also, the antioxidant system is activation in the body of rats: the enzymatic activity of superoxide dismutase and glutathione

поштовх антиоксидантній системі організму щурів для боротьби з окиснювальним стресом і зменшила перебіг запального процесу в ушкоджених клітинах. Беручи до уваги те, що каталаза локалізується в пероксисомах, то герматранол у ліпосомальній емульсії активізував реакцію розщеплення надлишку пероксиду водню в організмі щурів. Таким чином, відбулась утилізація пероксиду в мітохондріях, мікросомах і пероксисомах.

**Висновки.** Застосування щурам 0,1 % розчину герматранолу в ліпосомальній емульсії сприяло вірогідному зниженню ТБК-активних продуктів на 18,0 % в їх організмі проти показників контрольної групи та активність антиоксидантного захисту організму, про що свідчить вірогідне підвищення активності супероксиддисмутази на 12,0 %, глутатіонпероксидази – на 30,0 % та каталази – на 22,0 %.

**Ключові слова:** германій; ліпосоми; щури; пероксидне окиснення ліпідів; антиоксидантна система.

## ВСТУП

Германій – мікроелемент, який часто використовують для корекції імунобіологічної реактивності та антиоксидантної системи організму людини при різних захворюваннях [1, 2]. Результати досліджень [3, 4] показали цитопротективну дію нанопрепарату германію на імунотропні клітини за умов ендотоксемії.

Органогерманій знижує рівень пероксидного окиснення ліпідів у плазмі, тканинах печінки, мозку та захищає клітинну мембрану від ушкоджень, суттєво збільшує активність гідропероксидів (ГП) і супероксиддисмутази (СОД) та зменшує кількість вільних радикалів у печінці та нирках [4].

Необхідно відмітити, що нині дуже важливим є питання пошуку технологічних методів доставки препаратів германію з метою покращання ефективності їх дії та підвищення безпеки.

Особливе місце в сучасних системах доставки ліків займають ліпосомальні наночастинки, які мають низку безсумнівних переваг порівняно з наночастинками іншої природи [5].

Ліпосоми є продуктами нанобіотехнологій у формі наносфери водної субстанції у ліпідній оболонці [6–8]. Відомо, що фосфоліпіди, які є основними компонентами клітинних мембран, здатні утворювати у воді замкнуті мембранні оболонки. Ці оболонки захоплюють у себе частину водного розчину, а фосфоліпідна мембрана, яка їх формує, має властивості напівпроникного бар'єра [9].

Застосування ліпосом, які містять всередині водний розчин препаратів германію, забезпечує підвищення ефективності композиції, що в результаті призводить до можливості зниження концентрації діючих речовин через високе засвоєння [10–12].

Вільнорадикальне пероксидне окиснення практично на усіх етапах свого перебігу утворює ряд продуктів, що є результатом взаємодії вільних радикалів

peroxidase boosted the antioxidant system of the body of rats to combat oxidative stress and reduced the course of the inflammatory process in damaged cells. Taking into account the fact that catalase is localized in peroxisomes, germatranol in liposomal emulsion activated the reaction of splitting excess hydrogen peroxide in the body of rats. In this way, peroxide was utilized in mitochondria, microsomes, and peroxisomes.

**Conclusions.** The use of 0.1 % germatranol solution in a liposomal emulsion to rats contributed to a probable reduction of TBA-active products by 18.0 % in their body compared to the indicators of the control group and the activity of the body's antioxidant protection, as evidenced by a probable increase in the activity of superoxide dismutase by 12.0 %, glutathione peroxidase by 30.0 %, and catalase by 22.0 %.

**Key words:** germanium; liposomes; rats; lipid peroxidation; antioxidant system.

між собою та біологічними макромолекулами. Отже, за рівнем даних продуктів можна судити про інтенсивність ВРПО в різних біологічних системах і тканинах організму, тобто вони можуть бути своєрідними біомаркерами ушкодження тканин [13]. На утворення в організмі продуктів пероксидного окиснення ліпідів активізує свою роботу антиоксидантна система.

Нині надзвичайно важливими є питання підбору препаратів з антиоксидантними властивостями та способів їх доставки у місце патології.

**Метою дослідження** було вивчити вплив герматранолу в ліпосомальній емульсії на процеси пероксидного окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи організму щурів.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Ліпосоми отримували на ультразвуковому диспергаторі УЗДН-А за робочої частоти 22 кГц. У початкову ліпідну суміш вводили холестерол (до 40 %), що надає мембранам підвищеної міцності. Внутрішній водний об'єму ліпосом сформований із 0,1 % розчину герматранолу.

Дослід провели на двох групах статевозрілих нелінійних білих щурах масою тіла 120–130 г віком 2,3–3,0 місяці (по 5 тварин у групі) з однаковими умовами утримання. Тварини контрольної (першої) групи отримували стандартний раціон із згодовуванням гранульованого комбікорму впродовж усього періоду дослідження з вільним доступом до води. Тваринам дослідної (другої) групи вводили підшкірно 0,1% розчин герматранолу в ліпосомальній емульсії у дозі 2,0 см<sup>3</sup> 4 доби поспіль.

Вміст гідропероксидів ліпідів визначали шляхом осадження білків розчином трихлороцтової кислоти та екстракцією ліпідів етанолом із наступною взаємодією досліджуваних екстрактів з тіоціанатом амонію, а концентрацію вторинних продуктів

пероксидації (ТБК-активні продукти) – в реакції з тіобарбітуровою кислотою [14].

Активність глутатіонпероксидази визначали за швидкістю окиснення відновленого глутатіону до і після інкубації із гідропероксидом третинного бутілу за допомогою кольорової реакції з 5,5-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою, унаслідок чого утворюється забарвлений продукт – тіонітрофенільний аніон [15]. Активність каталази визначали за методом, який базується на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс із максимумом поглинання за довжини хвилі 410 нм. Активність супероксиддисмутази визначали методом, який базується на її здатності сповільнювати відновлення безколірної тетразолієвої солі супероксидними аніонрадикалами, в присутності яких відбувається їх перетворення в забарвлені сполуки (формазани) [15].

Інтерпретацію отриманих результатів досліджень проведено з урахуванням даних літератури. Результати досліджень обробляли статистично [28] з використанням програми Microsoft Excel 2003. Оцінку вірогідності здійснювали за критерієм Стьюдента, а результати середніх значень вважали статистично вірогідними при  $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$  та  $p \leq 0,001$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

З даних, наведених у таблиці, видно, що після застосування ліпосомальної емульсії із герматранолом вміст гідропероксидів ліпідів в організмі щурів невірогідно підвищився на фоні вірогідного зниження ТБК-активних продуктів на 18,0 % ( $p < 0,05$ ) проти показників контрольної групи. Отримані дані свідчать, що до застосування герматранолу в ліпосомальній емульсії вміст ТБК-активних продуктів в організмі щурів був підвищеним, а германол у ліпосомальній емульсії сприяв зниженню ТБК-активних продуктів.

Необхідно зазначити, що захист організму від ушкоджень продуктами вільнорадикальних реакцій здійснюється за участю багатокомпонентної антиоксидантної системи, яка є потужним механізмом, що запобігає розвитку лавиноподібних вільнорадикальних та пероксидних реакцій в організмі [14]. Антиоксиданти можуть знешкоджувати вільні радикали ще до моменту реалізації їх руйнівної дії.

Супероксиддисмутаза – антиоксидантний фермент, який виробляє кожна клітина в організмі, що зменшує потенційно шкідливі вільні радикали кисню, клітини, які утворюються під час нормальної метаболічної активності. Так, після застосування герматранолу в ліпосомальній емульсії активність супероксиддисмутази як показника зросла з  $(1,77 \pm 0,02)$  до  $(1,99 \pm 0,01)$  ум. од./мг протеїну, що становить 12,0 % ( $p < 0,05$ ). Беручи до уваги те, що супероксиддисмутаза каталізує дисмутацію супероксиду в кисень та пероксид водню, то в організмі щурів відбулась активація антиоксидантної системи, що призвело до антиоксидантного захисту практично усіх клітин, які так чи інакше знаходилися в контакті з киснем. Отже, ферментативна активність супероксиддисмутази дала поштовх антиоксидантній системі організму щурів боротися з окиснювальним стресом і зменшила перебіг запального процесу (табл.).

Крім цього, підвищення активності супероксиддисмутази, після застосування герматранолу створило підґрунтя та сприяло активації антиоксидантних ферментів, таких, як каталаза та глутатіонпероксидаза, які необхідні для нейтралізації активних форм кисню, що дозволяє запобігати розвитку окиснювального стресу і призводить до зменшення запального процесу.

Ліпосомальна емульсія з герматранолом сприяла підвищенню активності глутатіонпероксидази зросла з  $(47,13 \pm 1,11)$  до  $(61,22 \pm 0,12)$  нмоль/хв/мг протеїну, що склало 30,0 % ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про інактивацію активних форм кисню в їх організмі. Підвищення активності даного ферменту в організмі щурів створює підґрунтя для відновлення пероксиду водню до води та ліпідних гідропероксидів у відповідні спирти за допомогою глутатіону (гамма-глутамілцистеїнілгліцину або GSH). Сульфгідрильна група GSH окиснюється до дисульфідної форми, віддаючи електрони пероксиду водню або гідропероксиду ліпиду. Підвищення активності глутатіонтрансферази в організмі щурів запобігало деструктивному впливу оксидативного стресу щодо продуктів пероксидного окиснення ДНК та ліпідів. Крім цього, глутатіонтрансфераза, каталізуючи реакції зв'язування GSH з різними токсичними речовинами екзогенного та ендогенного походження, ініціювала активацію антиоксидантної системи організму щурів.

**Таблиця.** Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантна активність крові щурів після застосування герматранолу в ліпосомальній емульсії ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Група	Показник крові				
	гідропероксиди ліпідів, од.Е 480/мл	ТБК-активні продукти, нмоль/мл	супероксиддисмутаза, ум. од./мг протеїну	глутатіонпероксидаза, нмоль/хв/мг протеїну	активність каталази, ммоль/мг протеїну/хв
Контрольна	$0,86 \pm 0,02$	$5,28 \pm 0,04$	$1,77 \pm 0,02$	$47,13 \pm 1,11$	$4,45 \pm 0,01$
Дослідна	$0,92 \pm 0,02$	$4,47 \pm 0,03^*$	$1,99 \pm 0,01^*$	$61,22 \pm 0,12^{***}$	$5,42 \pm 0,03^{**}$

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою.

Після застосування ліпосомальної емульсії із герматранолом в організмі щурів дослідної групи відбулось підвищення активності каталази на 22,0 % ( $p < 0,01$ ). Активація каталази свідчить про те, що в організмі щурів пероксид водню швидко перетворюється в інші, менш небезпечні речовини (воду та кисень). Таким чином відбувається процес запобігання руйнування клітин і тканин за перебігу процесу пероксидного окиснення ліпідів. Саме з цим завданням справляється фермент каталаза – він розкладає молекули пероксиду до двох молекул води і молекули кисню. Молекулярний механізм розщеплення пероксиду водню ферментом каталазою поки точно не вивчений. Однак передбачається, що реакція проходить у два етапи на першому етапі ферум у складі протетичної групи каталази зв'язується з атомом кисню пероксиду, при цьому виділяється одна молекула води. На другому етапі окиснений гем взаємодіє з іншою молекулою пероксиду водню, у результаті чого утворюється ще одна молекула води й одна молекула кисню.

Беручи до уваги те, що каталаза локалізується в пероксисомах [14], то герматранол у ліпосомальній емульсії активізував реакцію розщеплення над-

лишку пероксиду водню в організмі щурів. Якщо генерація та каталітичне розщеплення  $H_2O_2$  в клітині є процесами цілеспрямованими і жорстко детермінованими, а каталаза здійснює каталітичне розщеплення  $H_2O_2$ , то відбулась утилізація пероксиду в мітохондріях, мікросомах і пероксисомах.

Дані, які ми отримали, дають можливість стверджувати, що глутатіонпероксидазна і каталазна функції ферменту взаємопов'язані, й активація глутатіонпероксидазної активності завжди супроводжується незначним зниженням каталазної функції.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування щурам 0,1 % розчину герматранолу в ліпосомальній емульсії сприяло вірогідному зниженню ТБК-активних продуктів на 18,0 % в їх організмі проти показників контрольної групи.

2. Застосування щурам 0,1 % розчину герматранолу в ліпосомальній емульсії активує антиоксидантний захист організму, про що свідчить вірогідне підвищення активності супероксиддисмутази на 12,0 %, глутатіонпероксидази – на 30,0 % та каталази – на 22,0 %.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Haematological and biochemical parameters of the F2 rats' organism in a period of prolonged watering of nano-Ge citrate / R. S. Fedoruk, U. I. Tesarivska, M. I. Khrabko [et al.] // *Animal Biol.* – 2017. – Vol. 19 (3). – P. 115–121.
2. Ruan T. Advances in effect of germanium or germanium compounds on animals – A review / T. Ruan, Y. Lyu, B. Wu // *Biosci. and Med.* 2017. – Vol. 5 (7). – P. 56–73.
3. Протективна дія цитрату германію на функціональний стан імункомпетентних клітин та активність нейтрофілів при запаленні, індукованому ліпополісахаридом / Н. Г. Грушка, С. І. Павлович, О. А. Кондрацька [та ін.] // *Фізіологічний журнал.* – 2019. – Т. 65, № 6. – С 43–50.
4. Вивчення антиоксидантних властивостей комплексу германію з ніотиновою кислотою (МІГУ-1) за умов експериментальної хронічної серцевої недостатності / І. В. Ніженковська, В. П. Сейфулліна, О. Е. Нароха [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2016. – № 2 (48). – С 74–76.
5. Effect of different drying techniques on bioactive components, fatty acid composition, and volatile profile of robusta coffee beans / D. Wenjiang, H. Rongsuo, C. Zhong, Z. Jianping // *Food Chemistry.* – 2017. – P. 234.
6. Стадніченко О. В. Дослідження складу ліпідної мембрани при створенні ліпосом із іринотеканом / Ю. М. Краснопольський, Т. Г. Ярних // *Фармацевтичний часопис.* – 2017. – № 1. – С. 22–27.
7. Косінов М. В. Ліпосомна композиція мікроелементів / М. В. Косінов, В. Г. Каплуненко. Патент України на корисну модель № 54721. МПК (2009): А61К 9/127, А61К 9/28, А23Л 1/30. Опубл. 25.11.2010. – Бюл. № 22/2010.
8. Косінов М. В. Надчистий водний розчин карбоксилату металу / М. В. Косінов, В. Г. Каплуненко. Патент

України на корисну модель № 52531. МПК (2009): С07С 51/41, С07F 5/00, С07F 15/00, С07С 53/126 (2006.01), С07С 53/10 (2006.01), А23Л 1/00, В82В 3/00. Опубл. 25.08.2010. – Бюл. № 16 /2010.

9. Косінов М. В. Дезінфектант на ліпосомальній основі / М. В. Косінов, В. Г. Каплуненко. Патент України на корисну модель № 53991. о МПК (2009): С09D 5/14, С02F 1/50, А61L 2/16, А61К 31/155, А61К 8/14, А61R 31/04 (2006.01). Опубл. 25.10.2010. – Бюл. № 20/2010.

10. Наноматериали и нанотехнологии в ветеринарной практике / В. Г. Каплуненко, Н. В. Косінов, К. Н. Васильевич [и др.]. – К. : ВД «Авіцена», 2012. – 512 с.

11. Левченко В. І. Дослідження крові тварин та клінічна інтерпретація отриманих результатів / В. І. Левченко, В. М. Соколюк, В. М. Безух. – К. : Біла Церква, 2002. – 54 с.

12. Шербан Н. Г. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов. *Organizma : метод. реком. для докторантов, аспирантов, магистров, исполнителей НИР* / Н. Г. Шербан, Т. В. Горбач, Н. Р. Гусева. – Харьков, ХГМУ, 2004. – 36 с.

13. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in sturgeon *Acipenser naccarii* and trout *Oncorhynchus mykiss*. [Electronic resource] // *A comparative study.* – P.169–174. <http://oaji.net/articles/2015/2115-1434956789.pdf>.

14. Левченко В. І. Ветеринарна клінічна біохімія / В. І. Левченко, В. В. Влізло, І. П. Кондрахін. – К. : Біла Церква, 2002. – 399 с.

15. Влізло В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич. – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с.

REFERENCES

1. Fedoruk RS, Tesarivska UI, Khrabko MI, Tsap MM, Dolaychuk OP, Kropyvka SI. [Haematological and biochemical parameters of the F2 rats' body in a period of prolonged watering of nano-Ge citrate]. *Animal Biol* 2017; 19(3): 115-21.
2. Ruan T, Lyu YU, Vu B. Advances in effect of germanium or germanium compounds on animals – A review. *Biosci and Med*. 2017;5(7): 56-73.
3. Hrushka NH, Pavlovych SI, Kondratska OA, Pilkevych NO, Yanchiy RI. [The protective effect of germanium citrate on the functional state of immunocompetent cells and the activity of neutrophils in a coated, induced lipopolysaccharide]. *Fiziolohichniy zhurnal*. 2019; 65(6):43-50. Ukrainian.
4. Nizhenkovska IV, Seyfullina VP, Narokha OE, Martsynko OE, Chebanenko OA. [Study of antioxidant properties of germanium complex with nicotinic acid (MIGU-1) under conditions of experimental chronic heart failure]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*. 2016;2(48): 74-6. Ukrainian.
5. Wenjiang D, RongsuoH, Zhong C, Jianping Z. [Effect of different drying techniques on bioactive components, fatty acid composition, and volatile profile of robusta coffee beans]. *Food Chemistry*. 2017; 234.
6. Stadnichenko OV, Krasnopol's'kyu YuM, Yarnykh TH. [Study of the composition of the lipid membrane during the creation of liposomes with irinotecan]. *Farmatsevychnyi chasopys*. 2017;1: 22-7. Ukrainian.
7. Kosinov MV, Kaplunenko VH. [Liposomal composition of trace elements]. UA 54721. 2010 Nov 25. Ukrainian.
8. Kosinov MV, Kaplunenko VH. [Ultrapure aqueous solution of metal carboxylate]. UA52531. 2010. Ukrainian.
9. Kosinov MV, Kaplunenko VH. [Disinfectant on a liposomal basis]. UA 53991. 2010 Aug 25. Ukrainian.
10. Borysevych VV, Kaplunenko VH, Kosynov NV. [Nanomaterials and nanotechnologies in veterinary practice]. 2012. Ukrainian.
11. Levchenko VI, Sokolyuk VM, Bezukh VM. [Examination of animal blood and clinical interpretation of the obtained results]. 2002. Ukrainian.
12. Sherban NG, Gorbach TV, Guseva NR. [Laboratory methods for studying the state of the antioxidant system of the body and the level of lipid peroxidation. organizma: Guidelines for doctoral students, graduate students, masters, R&D performers]. 2004. Ukrainian.
13. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in sturgeon *Acipenser naccarii* and trout. *Oncorhynchus mykiss*. <http://oaji.net/articles/2015/2115-1434956789.pdf>
14. Levchenko VI, Vlizlo VV, Kondrakhin IP. [Veterinary clinical biochemistry]. 2002;399. Ukrainian.
15. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Ratykh IB. [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a handbook]. 2012. Ukrainian.

УДК [616.316:616.89-008.441.3]:616-092.9  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4.13222

К. В. Тихонович<sup>1</sup>, Т. Д. Криворучко<sup>1</sup>, К. С. Непорада<sup>1</sup>, С. М. Береговий<sup>2</sup>

Полтавський державний медичний університет<sup>1</sup>  
Інститут біології та медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка<sup>2</sup>

## КОРЕКЦІЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ ТА ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ТВАРИН ЗА УМОВ АЛКОГОЛЬНОЇ НЕЙРОПАТІЇ

Корекція нейротоксичності та патологічних змін у слинних залозах тварин за умов алкогольної нейропатії

К. В. Тихонович<sup>1</sup>, Т. Д. Криворучко<sup>1</sup>, К. С. Непорада<sup>1</sup>, С. М. Береговий<sup>2</sup>

Полтавський державний медичний університет<sup>1</sup>  
Інститут біології та медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка<sup>2</sup>

**Резюме.** Зловживання алкоголем та залежність від нього є однією із найбільших проблем охорони здоров'я у світі. Периферійна полінейропатія спостерігається приблизно у 46,3 % хронічних алкоголіків, проявляється як прогресуюча, переважно сенсорна нейропатія.

**Мета дослідження** – вивчити вплив алкогольної нейропатії на розвиток патологічних змін у слинних залозах щурів, а також обґрунтувати можливість корекції виявлених змін кокарнітом.

**Матеріали і методи.** Алкогольну нейропатію моделювали шляхом алкоголізації тварин зростаючою концентрацією етанолу протягом 72 днів (1–24 доби – 11,8%; 25–48 – 23,6 %; 49–72 – 37 %). Експерименти проводили на 33 білих нелінійних щурах обох статей масою 180–220 г. Після підтвердження розвитку полінейропатії на 72 день експерименту вводили засіб «Кокарніт» (World Medicine) внутрішньом'язово протягом 9 днів із розрахунку 1 мг/кг, розчинений у 0,5 % лідокаїну гідрохлориду. В піднижньощелепних слинних залозах щурів визначали загальну протеолітичну активність, загальну антитриптичну активність, активність амілази, вміст ТБК-активних продуктів, вміст окисно-модифікованих білків та активність каталази.

**Результати.** Встановлено, що алкоголізація щурів спричиняла зростання у слинних залозах тварин вмісту ТБК-активних продуктів, окисно-модифікованих білків на тлі статистично незмінної активності каталази, що свідчить про розвиток оксидативного стресу. За цих умов у слинних залозах щурів вірогідно зменшувалась амілолітична активність та не змінювався протеїназно-інгібіторний баланс. Кокарніт запобігає розвитку нейротоксичності у щурів, про що свідчить зростання порога больової чутливості. Введення засобу «Кокарніт» протягом 9 днів на тлі моделювання алкогольної нейропатії достовірно збільшувало активність амілази у слинних залозах тварин та запобігало розвитку кар-

Correction of neurotoxicity and pathological changes in the salivary glands of animals in conditions of alcoholic neuropathy

K. V. Tykhonovych<sup>1</sup>, T. D. Kryvoruchko<sup>1</sup>, K. S. Naporada<sup>1</sup>, S. M. Berehoviy<sup>2</sup>

Poltava State Medical University<sup>1</sup>  
Institute of Biology and Medicine KNU named after T. Shevchenko<sup>2</sup>

e-mail: neporadaks@gmail.com

**Summary.** Alcohol abuse and dependence is one of the biggest public health problems in the world. Peripheral polyneuropathy is observed in approximately 46.3 % of chronic alcoholics, manifesting as a progressive, mainly sensory neuropathy.

**The aim of the study** – to research the influence of alcoholic neuropathy on the development of pathological changes in the salivary glands of rats, as well as to substantiate the possibility of correction of the detected changes with Cocarnit.

**Materials and Methods.** Alcoholic neuropathy was modeled by alcoholization of animals with increasing ethanol concentration for 72 days (1–24 days – 11.8%; 25–48 – 23.6 %; 49–72 days – 37 %). The experiments were performed on 33 white nonlinear rats of both sexes weighing 180–220 g. After confirming the development of polyneuropathy on the 72nd day of the experiment, Cocarnit (World Medicine) was administered intramuscularly for 9 days at 1 mg/kg dissolved in 0.5 % lidocaine hydrochloride. In the submandibular salivary glands of rats, total proteolytic activity, total antitryptic activity, amylase activity, content of TBA-active products, content of oxidatively modified proteins and catalase activity were determined.

**Results.** It was found that the alcoholization of rats caused an increase in the salivary glands of animals the content of TBA-active products, oxidatively modified proteins on the background of statistically unchanged catalase activity, which indicates the development of oxidative stress. Under these conditions, amylolytic activity probably decreased in the salivary glands of rats, and the proteinase-inhibitor balance did not change. Cocarnit prevents the development of neurotoxicity in rats, as evidenced by an increase in the threshold of pain sensitivity. Administration of Cocarnit for 9 days against the background of simulation of alcoholic neuropathy reliably increased the activity of amylase in the salivary glands of animals and prevented the

бонільно-оксидативного стресу, про що свідчить достовірне зменшення вмісту ТБК-активних продуктів, окисно-модифікованих білків, порівняно з тваринами, яким викликали алкоголізацію без корекції.

**Висновки.** Алкоголізація тварин викликає розвиток алкогольної нейропатії, яка призводить до пригнічення синтезу амілази, спричиняє карбонільно-оксидативний стрес у слинних залозах тварин. Кокарніт запобігає розвитку нейротоксичності та пригнічує карбонільно-оксидативний стрес у піднижньоощелепних слинних залозах і відновлює білоксинтетичну функцію.

**Ключові слова:** алкогольна нейропатія; кокарніт; слинні залози; оксидативний стрес; амілаза.

## ВСТУП

Зловживання алкоголем та залежність від нього є однією із найбільших проблем охорони здоров'я у світі [1]. Тривале вживання алкоголю призводить до численних дисфункцій периферійної та центральної нервової системи [2], порушуючи функцію нейронів і глії, включаючи загибель нейронів, міграцію і диференціацію гліальних клітин [3]. Периферійну полінейропатію спостерігають приблизно у 46,3 % хронічних алкоголіків, проявляється як прогресуюча, переважно сенсорна нейропатія [4].

Основним ушкоджувальним фактором шкідливого впливу гострого та хронічного вживання алкоголю є ацетальдегід – токсичний реакційно-здатний продукт, на який перетворюється етанол під впливом алкогольдегідрогенази [5]. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що етанол збільшував утворення активних форм кисню та оксиду азоту, зменшував вміст глутатіону та знижував активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази і каталази, пригнічував експресію деяких генів, а також посилював активність альдозоредуктази [6].

Унаслідок надмірного вживання алкоголю порушується окиснювальний баланс у ротовій порожнині, що відображається у зниженні антиоксидантної здатності та у збільшенні окисного ушкодження макромолекул [7].

Т. Julian та ін. стверджують, що дисфункція печінки та недостатнє харчування, зокрема дефіцит тіаміну, можуть являти собою додаткові фактори ризику або, можливо, самостійно викликати нейропатію, яка накладається на нейропатію, спричинену нейротоксичною дією алкоголю [4].

Дефіцит вітаміну B<sub>12</sub> пов'язують із розвитком значної неврологічної патології, включаючи периферійну нейропатію. Клінічні випробування окремо метилкобаламіну або вітаміну B<sub>12</sub> у поєднанні з іншими вітамінами групи В показали, що загальне клінічне полегшення симптомів нейропатії було більш вираженим, ніж дані електрофізіологічного дослідження [8]. Нейротропні вітаміни групи В: ті-

development of carbonyl-oxidative stress, as evidenced by a significant decrease in the content of TBA-active products, oxidatively modified proteins compared to animals that were induced alcoholism without correction .

**Conclusions.** Alcoholization of animals causes the development of alcoholic neuropathy, which leads to inhibition of amylase synthesis, causes carbonyl-oxidative stress in salivary glands of animals. Cocarnit prevents the development of neurotoxicity and suppresses carbonyl-oxidative stress in the submandibular salivary glands and restores protein synthetic function.

**Key words:** alcoholic neuropathy; Cocarnit; salivary glands; oxidative stress; amylase.

амін, піридоксин і кобаламін сприяють регенерації нервів за рахунок активації енергетичних процесів, синтезу нейромедіаторів та безпосередньої участі їх у ремієлінізації та підтримці мієлінових оболонки [9].

**Метою дослідження** було вивчити вплив алкогольної нейропатії на розвиток патологічних змін у слинних залозах щурів, а також з'ясувати можливість корекції виявлених змін кокарнітом.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальні дослідження були виконані на 33 білих нелінійних щурах обох статей масою тіла (200±20) г. Алкогольну нейропатію у щурів моделювали шляхом ендogaстрального введення етанолу за допомогою зонда протягом 72 діб різної концентрації (1–24 доби – 11,8 %; 25–48 – 23,6 %; 49–72 – 37 %) [10], розвиток якої підтверджували вимірюючи больовий поріг за допомогою тензоалгометричного тесту Randall-Selitto [11]. Середнє значення порогу больової чутливості (ПБЧ), визначене перед початком моделювання нейропатії, брали за 100 %. ПБЧ у щурів вимірювали перед початком моделювання патології та після 24, 48, 72 діб вживання алкоголю. З метою корекції виявлених змін щурам протягом 9 діб внутрішньом'язово вводили засіб «Кокарніт» (World Medicine) (1 мг/кг) [12], який містить 50 мг кокарбоксілази, 20 мг нікотинаміду, 500 мкг ціанкобаламіну, 10 мг динатрію аденозинтрифосфату тригідрату. З експерименту тварин виводили шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом.

При проведенні експериментів дотримувались нормативи Конвенції з біоетики Ради Європи 1997 р., Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, загальних етичних принципів експериментів на тваринах, які ухвалені Першим національним конгресом України з біоетики.

Об'єктами дослідження були підщелепні слинні залози щурів, у гомогенаті яких визначали активність α-амілази (W. T. Caraway, 1959), каталази (M. A. Корольук, 1988), загальну протеолітичну актив-

ність (А. М. Уголев, 1969) та загальну антитриптичну активність (К. Н. Веремеєнко, 1988), вміст молекул середньої маси (Н. І. Габрієлян, 1983), ТБК-активних продуктів (І. Д. Стальна, Т. Г. Гарішвілі, 1977) й окисно-модифікованих білків (Е. Е. Дубініна, 1995).

Для аналізу отриманих результатів були використані методи варіаційної статистики, зокрема застосовували непараметричний метод – тест Мана – Уїтні.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Ми встановили за допомогою тензоалгометричного тесту Randall-Selitto, що у щурів контрольної і дослідної груп на початку моделювання нейропатії ПБЧ становив  $(100 \pm 10,8)$  %. Моніторинг ПБЧ упродовж 72 діб експерименту в щурів контрольної групи не зазнавав статистично достовірних змін, а у тварин дослідної групи, яким упродовж 72 днів

вводили етанол різної концентрації: ПБЧ на 24 добу експерименту вірогідно не змінювався, а на 48 добу – зростав на 45,4 % ( $p < 0,05$ ) та на 72 – на 62,9 % ( $p < 0,05$ ) відносно початкового значення та такого в тварин інтактної групи. Щурам, яким вводили засіб «Кокарніт» упродовж 9 діб після моделювання алкогольної нейропатії ПБЧ, був меншим на  $(108,2 \pm 2,4)$  % ( $p < 0,001$ ), порівняно з групою тварин, яким моделювали алкогольну нейропатію без корекції та не відрізнявся від рівня ПБЧ у контрольних тварин. Таким чином, засіб «Кокарніт» відновлював ПБЧ до рівня інтактних щурів за тестом Randall-Selitto.

Аналізуючи зміни протеїназно-інгібіторного потенціалу піднижньощелепних слинних залоз тварин за умов алкогольної нейропатії, ми встановили, що загальна протеолітична та антитриптична активності вірогідно не змінюється порівняно з цими показниками у контролі (табл.). Отже, алкоголізація

**Таблиця.** Біохімічні показники слинних залоз тварин за умов алкогольної нейропатії та корекції засобом «Кокарніт»

Біохімічний показник	Перша група. Інтактні	Друга група. Алкогольна нейропатія	Третя група. Алкогольна нейропатія плюс кокарніт	Четверта група. Інтактні плюс кокарніт	Статистичний показник
Загальна протеолітична активність, мкг/г·хв	$3,33 \pm 0,06$ (n=9)	$3,11 \pm 0,42$ (n=5)	$2,97 \pm 0,21$ (n=5)	$3,37 \pm 0,13$ (n=8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Загальна антитриптична активність, г/кг	$32,64 \pm 1,74$ (n=9)	$36,25 \pm 5,38$ (n=5)	$55,00 \pm 3,64$ (n=5)	$32,81 \pm 1,96$ (n=8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-4} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Активність $\alpha$ -амілази, мг/с·л	$38,8 \pm 4,67$ (n=10)	$22,83 \pm 1,78$ (n=5)	$31,97 \pm 3,26$ (n=5)	$39,76 \pm 2,93$ (n=7)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Вміст ТБК-реактивних, мкмоль/г	$4,25 \pm 0,72$ (n=15)	$5,87 \pm 0,47$ (n=5)	$4,38 \pm 0,30$ (n=5)	$4,27 \pm 0,36$ (n=8)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Вміст молекул середньої маси, ум. од.	$0,294 \pm 0,003$ (n=8)	$0,390 \pm 0,021$ (n=5)	$0,296 \pm 0,005$ (n=5)	$0,295 \pm 0,006$ (n=8)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Уміст ОМБ, ум. од.	$0,34 \pm 0,02$ (n=10)	$1,20 \pm 0,14$ (n=5)	$0,57 \pm 0,11$ (n=5)	$0,24 \pm 0,03$ (n=8)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Активність каталази, мккат/г·хв	$0,74 \pm 0,034$ (n=10)	$0,68 \pm 0,06$ (n=6)	$0,72 \pm 0,096$ (n=5)	$0,73 \pm 0,014$ (n=8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$

тварин не впливає на зміну протеїназно-інгібіторно-го балансу слинних залоз.

Активність амілази у слинних залозах щурів за умов тривалого введення зростаючої концентрації етилового спирту вірогідно в 1,7 раза зменшилась порівняно з контрольними тваринами. Отже, за умов алкоголізації тварин білоксинтетична функція слинних залоз пригнічується.

Швидкість секреції слини та активність амілази вірогідно зменшувались за умов розвитку діабетичної нейропатії [13].

Введення кокарніту протягом 9 діб на тлі моделювання алкогольної нейропатії достовірно збільшувало активність амілази у слинних залозах тварин, порівняно з щурами, яким вводили етиловий спирт без корекції (табл.). Таким чином, метаболічна корекція кокарнітом запобігала нейротоксичності та пригніченню білоксинтетичної функції слинних залоз щурів.

Загальновідомо, що провідним механізмом нейротоксичності алкоголізації тварин є розвиток дисбалансу про- та антиоксидантної систем. Ми встановили, що за умов алкогольної нейропатії у слинних залозах вірогідно зростає вміст ТБК-активних продуктів у 1,4 раза, вміст окисно-модифікованих протеїнів – у 3,5 раза на тлі статистично не зміненої активності каталази порівняно з цими показниками у контрольних тварин.

R. O. Ferreira та ін. довели, що зловживання етанолу вагітними щурами спричиняє зниженню загального білка, амілази, антиоксидантного захисту та підвищенню пероксидного окиснення ліпідів у слинні 40-денного потомства щурів [14].

Введення кокарніту за умов моделювання алкогольної нейропатії запобігало розвитку оксидативного стресу в слинних залозах щурів, про що свідчить достовірне зменшення вмісту ТБК-активних продуктів, окисно-модифікованих білків, порівняно з тваринами, яким викликали алкоголізацію без корекції.

Точні механізми, які лежать в основі порушення нервової системи через зловживання алкоголем, недостатньо зрозумілі, однак нейрозапалення, оксидативний стрес і порушення нейтрансмітерної системи можуть відігравати певну роль, стверджують L. M. P. Fernandes та ін. [15].

## ВИСНОВКИ

Алкоголізація тварин викликає розвиток алкогольної нейропатії, що призводить до пригнічення синтезу амілази, спричиняє карбонільно-оксидативний стрес у слинних залозах тварин. Кокарніт запобігає розвитку нейротоксичності, про що свідчить зростання порогу больової чутливості та пригнічує карбонільно-оксидативний стрес у піднижньощелепних слинних залозах і відновлює білоксинтетичну функцію.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Organization W. H. Global status report on alcohol and health 2018 / W. H. Organization. – World Health Organization. – Geneva : World Health Organization, 2018. – 450 p.
2. Fouarge E. Conséquences neurologiques centrales et périphériques de l'alcoolisme [Neurological consequences of alcoholism] / E. Fouarge, P. Maquet // *Rev. Med. Liege*. – 2019. – Vol. 74, No. 5–6. – P. 310–313. French. PMID: 31206272. French. PMID: 31206272.
3. De la Monte S. M. Human alcohol-related neuropathology [Electronic resource] / Suzanne M. de la Monte, Jillian J. Kril // *Acta Neuropathologica*. – 2013. – Vol. 127, No. 1. – P. 71–90. DOI: 10.1007/s00401-013-1233-3.
4. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / Thomas Julian [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2018. – Vol. 266, No. 12. – P. 2907–2919. DOI: 10.1007/s00415-018-9123-1.
5. Eriksson C. J. P. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (Update 2000) [Electronic resource] / C. J. Peter Eriksson // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2001. – Vol. 25, s1. – P. 15S–32S. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2001.tb02369.x.
6. Oridonin attenuates the effects of chronic alcohol consumption inducing Oxidative, Glycative and Inflammatory Injury in the Mouse Liver [Electronic resource] / SHENG-LEI YAN [et al.] // *In Vivo*. – 2021. – Vol. 35, No. 4. – P. 2141–2149. DOI: 10.21873/invivo.12484.
7. Zięba S. Ethanol- and cigarette smoke-related alterations in oral redox Homeostasis [Electronic resource] / Sara Zięba, Mateusz Maciejczyk, Anna Zalewska // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – Vol. 12. DOI: 10.3389/fphys.2021.793028.
8. Chopra K. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities [Electronic resource] / Kanwaljit Chopra, Vinod Tiwari // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2012. – Vol. 73, No. 3. – P. 348–362. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x.
9. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration [Electronic resource] / Simone Baltrusch // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1–9. DOI: 10.1155/2021/9968228.
10. Experimental alcohol-related peripheral neuropathy: Role of insulin/IGF Resistance [Electronic resource] / Van Anh Nguyen [et al.] // *Nutrients*. – 2012. – Vol. 4, No. 8. – P. 1042–1057. DOI: 10.3390/nu4081042.
11. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue [Electronic resource] / L. O. Randall, J. J. Selitto // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* – 1957. – Vol. 111, No. 4. – P. 409–419.
12. Definition of optimum scheme of cocarnit injection for rats with polyneuropathy following diabetes induced by tenzoalometric method [Electronic resource] / N. Nikitina [et al.] // *Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv. Series: Problems of Physiological Func-*

tions Regulation. – 2017. – Vol. 23, No. 2. – P. 37–42. DOI: 10.17721/2616\_6410.2017.23.37-42

13. Parotid salivary secretion in diabetic autonomic neuropathy [Electronic resource] / P. G. Newrick [et al.] // Journal of Diabetic Complications. – 1991. – Vol. 5, No. 1. – P. 35–37. DOI: 10.1016/0891-6632(91)90008-d.

14. Ethanol binge drinking during pregnancy and its effects on salivary glands of offspring rats: oxidative stress,

morphometric changes and salivary function impairments [Electronic resource] / Railson O. Ferreira [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 133. – P. 110979. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110979.

15. Ethanol [Electronic resource] / L. M. P. Fernandes [et al.] // Addictive Substances and Neurological Disease. – [S. l.], 2017. – P. 201–215.

DOI: 10.1016/b978-0-12-805373-7.00020-7.

#### REFERENCES

1. WHO. Global Status Report on Alcohol Health 2018. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2018.

2. Fouarge E, Maquet P. Conséquences neurologiques centrales et périphériques de l'alcoolisme [Neurological consequences of alcoholism]. Rev Med Liege. 2019 May;74(5-6): 310-3. PMID: 31206272.

3. de la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. Acta Neuropathol. 2014 Jan;127(1): 71-90. DOI: 10.1007/s00401-013-1233-3.

4. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2019;266(12): 2907-19. DOI: 10.1007/s00415-018-9123-1.

5. Eriksson CJ. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). Alcohol Clin Exp Res. 2001;25(5 Suppl ISBRA): 15S-32S. DOI: 10.1097/00000374-200105051-00005.

6. Yan SL, Huang CS, Mong MC, Yin MC. Oridonin attenuates the effects of chronic alcohol consumption inducing oxidative, glycolytic and inflammatory injury in the mouse liver. In vivo. 2021;35(4): 2141-9. DOI: 10.21873/invivo.12484.

7. Zięba S, Maciejczyk M, Zalewska A. Ethanol- and Cigarette Smoke-Related Alterations in Oral Redox Homeostasis. Front Physiol. 2022;12: 793028. DOI: 10.3389/fphys.2021.793028.

8. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(3): 348-62. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x.

9. Baltrusch S. The role of neurotropic B vitamins in nerve regeneration. Biomed Res Int. 2021;2021: 9968228. DOI: 10.1155/2021/9968228.

10. Nguyen VA, Le T, Tong M, Mellion M, Gilchrist J, de la Monte SM. Experimental alcohol-related peripheral neuropathy: Role of insulin/IGF resistance. Nutrients [Интернет]. 17 септ. 2012 [цитовано 20 верес. 2022];4(8):1042-57. DOI: 10.3390/nu4081042.

11. Randall LO, Selitto JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1957;111:409–419.

12. Nikitina N, Beregovyi S, Stepanova L, Kabanov O. Definition of optimum scheme of cocarnit injection for rats with polyneuropathy following diabetes induced by tenzoallogometric method. Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv. Series: Problems of Physiological Functions Regulation [Интернет]. 2017;23(2): 37-42. DOI: 10.17721/2616\_6410.2017.23.37-42.

13. Newrick PG, Bowman C, Green D, O'Brien IA, Porter SR, Scully C, Corral RJ. Parotid salivary secretion in diabetic autonomic neuropathy. J Diabet Complications. 1991 Jan-Mar;5(1):35-7. DOI: 10.1016/0891-6632(91)90008-d.

14. Ferreira RO, Aragão WAB, Bittencourt LO, Fernandes LPM, Balbinot KM, Alves-Junior SM, Pinheiro JJV, Maia CDSF, Crespo-Lopez ME, Lima RR. Ethanol binge drinking during pregnancy and its effects on salivary glands of offspring rats: oxidative stress, morphometric changes and salivary function impairments. Biomed Pharmacother. 2021;133: 110979. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110979.

15. Fernandes LMP, Fontes de Andrade E, Monteiro MC, Cartágenes SC, Lima RR, Prediger RD, Maia CSF, Chapter 20 – ethanol: Neurotoxicity and brain disorders, Editor(s): Ronald Ross Watson, Sherma Zibadi, Addictive Substances and Neurological Disease, Academic Press; 2017. DOI: 10.1016/B978-0-12-805373-7.00020-7.

Надсилати для друку статті українською або англійською мовою, в яких публікуються результати оригінальних досліджень, а також інформація про основні наукові проблеми та результати наукових робіт у сфері медицини, біології та медсестринства.

Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку й експертним висновком про можливість відкритої публікації, які завірені печаткою. Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів та наукового керівника роботи. Окремо необхідно вказати науковий ступінь, вчене звання та **електронну адресу** кожного автора, а також прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, адресу, телефон і факс автора, з яким можна вести листування та перемовини.

Електронний варіант статті потрібно зареєструвати в системі OJS на електронній сторінці журналу (сайт <http://ojs.tdmu.edu.ua>).

Або в електронному форматі на:

e-mail: [journal@tdmu.edu.ua](mailto:journal@tdmu.edu.ua)

e-mail: [fedonyuklj@tdmu.edu.ua](mailto:fedonyuklj@tdmu.edu.ua)

СТАТТЮ викладати за такою схемою:

• УДК.

• Назва статті (українською та англійською мовами).

• Ініціали та прізвище(а) автора(ів) (українською та англійською мовами).

• Місце роботи: назва установи, місто (українською та англійською мовами).

• Електронна адреса для листування.

• Структуроване резюме (українською та англійською мовами).

• Ключові слова (українською та англійською мовами).

**Вступ** (з абзацу).

**Мета дослідження** (з абзацу).

**Матеріали і методи** (з абзацу).

**Результати й обговорення** (з абзацу).

**Висновки** (з абзацу).

**Список літератури** складають за порядком цитування джерел у тексті (їх позначають цифрами в квадратних дужках) і подають у кінці статті.

Необхідно надсилати **ДВА ВАРІАНТИ** списку літератури – традиційний і додатковий для закордонних баз даних (**references**). Перший варіант оформити звичайним способом, згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, як у дисертаційних роботах (<http://psychling.phdpu.edu.ua/images/recenzent/Oforn%20bibl%20opusy%20Form%20N23.pdf>). У переліку джерел літератури в експериментальній роботі бажано наводити не більше 20 найменувань, а в огляді – не більше 100. При цьому мають переважати посилання на роботи останніх років. Відсоткове співвідношення самоцитування – не більше 30 %, тобто якщо Ви використали 10 посилань, то з них на Ваші роботи може бути не більше 3.

Список літератури **References** необхідно подавати в форматі **Vancouver Style**, опис якого можна знайти за адресою: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/> або [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Для кирилических джерел **бібліографію** необхідно подавати у перекладі **англійською** відповідно до вимог Vancouver Style.

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (*див. опис статті з журналу 1–6 авторів*). Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «et al.» (*див. опис статті з журналу 7 і більше авторів*).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, **наприклад**, якщо цитату розміщено на сторінках 123–129, то в посиланні вказується 123–9.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначити скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

англомовні: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

україномовні: [http://dndims.com/upload/files/DSTU\\_3582\\_2013.pdf](http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf)

**References** (examples)

**Articles**

Demchuk MB, Chubka MB, Vronska LV, Hroshovi TA. Modern state of creation, production and research of drugs. Message 24. Osmotic system of release and delivery of drugs: design, characterization and

classification. Pharmacy. 2016;3:84-8. Ukrainian. (**for articles not in English, the number of authors 1-6**).

Vronska LV, Demyd AY, Ezhned MA. Development of standardization methodology of elecampane rhizomes and roots (*Inula helenium*) for the hydroxycinnamic acids content. Farmatsevt chasop. 2016;2:26-31. (**for the article in English, the number of authors 1-6**).

Miranda CL, Stevens JA, Helmrich A, Henderson MC, Rodriguez RJ, Yang YH, et al. Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. Food Chem Toxicol. 1999;37(4): 271-85. Available from: DOI: 10.1016/S0278-6915(99)00019-8 [Accessed April 1999] (**for an article with 7 or more authors, for which there is the DOI index**)

**Book**

Hroshovi TA, Martsenyuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Huryeyeva SM. Mathematical planning of experiment in pharmacy. Ternopil: Ternopil State Medical University; 2008. 368 p. Ukrainian.

**Conference Publications**

Vronska LV, Hroshovi TA, Demyd AY. Researches on the development of white mulberry leaf extract technology. In: Klishch IM, Hroshovi TA, Marchyshyn SM, Fira LS, Vronska LV, Beley NM, Demchuk MB, Denys AI, Vons MB editors. Progress in Science and Technology and Manufacturing Process Optimization of Medicinal Product Creation; 6th Scientific and Practical Conference with International Participation. 2016 Nov 10-11; Ternopil (Ukraine): Ternopil State Medical University; 2016. p. 96. Ukrainian.

**Patent**

Yezerka OI, Kalynyuk TG, Vronska LV, inventors; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, assignee. Method standardization of chicory roots (*Cichorium intybus* L.) UA 81912. 2013 Jul 10. Ukrainian.

**РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСУ**

Рукопис статті обов'язково підлягає анонімному рецензуванню двома провідними спеціалістами у відповідній галузі. Автори можуть запропонувати кандидатури незалежних рецензентів для своєї роботи (редакторат із розумінням ставиться до таких побажань), проте залишає за собою право залучати тих рецензентів, які проведуть ґрунтовніший аналіз роботи.

Редакція залишає за собою право корекції, скорочення і виправлення статті. Для контрольованого ознайомлення з відредагованою статтею редакція надсилає авторові електронною поштою верстку, яку треба терміново вчитати, і не пізніше трьох наступних днів електронною поштою повідомити редакцію про виявлені помилки (зазначивши сторінку, колонку, абзац, рядок, де необхідно зробити виправлення) або про їх відсутність. Якщо відповідь від авторів вчасно не надійде, публікація статті затримується.

**Автори несуть повну відповідальність за коректність наведених посилань! Статті, оформленні без дотримання наведених правил, не розглядаються!**

**ПОЛОЖЕННЯ ПРО АВТОРСЬКІ ПРАВА**

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з такими умовами. Залишають за собою право на авторство роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію праці у цьому журналі.

**ПОЛОЖЕННЯ ПРО КОНФІДЕНЦІЙНІСТЬ**

Редакційна колегія, колектив редакції журналу «Вісник медичних і біологічних досліджень» підтримують політику, спрямовану на дотримання принципів видавничої етики.

Імена та електронні адреси, які вказуються користувачами сайту цього журналу, будуть використовуватись виключно для виконання внутрішніх технічних завдань цього журналу; вони не будуть поширюватись та передаватись стороннім особам. Більш детально про конфіденційність у **видавничій етиці** (прив'язати до видавничої етики).

Публікація статей платна. Оплата становить 151,0 грн за одну Word-сторінку, а саме за 1800 знаків. Крім того, присвоєння DOI – 60 грн.

Оплату здійснюють після рецензування статті.