

Medical Science of Ukraine

Медицина наука України

2024. Т. 20, № 1
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2024>
Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА		CONTENT CLINICAL MEDICINE
Диндар О.А., Димарська О.З. Медико-соціальний аудит жінок репродуктивного віку з ендометріомами яєчників	4	Dyndar O.A., Dymarska O.Z. Medical-social audit of reproductive age women with ovarian endometriomas
Колосович І.В., Ганоль І.В. Особливості антибіотикотерапії у пацієнтів з ускладненим перебігом гострого панкреатиту	12	Kolosovych I.V., Hanol I.V. Features of antibiotic therapy in patients with a complicated course of acute pancreatitis
Могілевський С.Ю., Завгородня Т.С., Пінський Л.Л. Клініко-офтальмологічні показники, що визначають тяжкість вікової макулярної дегенерації	21	Mogilevskyy S.Yu., Zavhorodnya T.S., Pinsky L.L. Clinical-ophthalmological indicators which determine the severity of age-macular degeneration
Карасевська Т.А., Ясиновська Д.В., Івашківський О.І., Кірімов В.І., Джус М.Б. Випадок критичної ішемії нижньої кінцівки на тлі антифосфоліпідного синдрому у пацієнтки з вперше діагнованим системним червоним вовчаком	30	Karasevska T.A., Yasynovska D.V., Ivashkivskiy O.I., Kirimov V.I., Dzhus M.B. A clinical case of critical ischemia of the lower limb due to antiphospholipid syndrome in a patient with newly diagnosed systemic lupus erythematosus
Пінський Л.Л., Голубовська О.А., Хайтович М.В. Стеатотичні зміни гепатоцитів у хворих на хронічний гепатит С	39	Pinsky L.L., Golubovska O.A., Khaitovich M.V. Steatous changes in hepatocytes in patients with chronic hepatitis C
Волос Л.І., Столяр Г.Л. Патоморфологічні особливості криптококозу легень і ЦНС при ВІЛ-інфекції/СНІД	45	Volos L.I., Stoliar H.L. Pathomorphological features of cryptococcosis of the lungs and CNS in case of HIV-infection/AIDS
Грейда Н.Б., Андрійчук О.Я., Ульяницька Н.Я., Лавринюк В.Є., Кирилюк В.В. Реабілітація жінок зрілого віку з аліментарно-конституційним ожирінням І–ІІ ступеня	52	Hreida N.B., Andriychuk O.Ya., Ulianytska N.Ya., Lavryniuk V.E., Kiriliuk V.V. Rehabilitation of women of mature age with alimentary-constitutional obesity I–II degree
Кушнір Ю.А. Оцінка соціального функціонування пацієнтів з негативними симптомами при шизофренії на різних етапах захворювання	60	Kushnir Yu.A. Assessment of the social functioning of patients with negative symptoms in schizophrenia at different stages of the disease

Денесюк О.Р., Губська О.Ю. Найпоширеніші розлади по вісі кишечника-головний мозок у хворих на глютензалежні захворювання на тлі лікувального харчування та можливості їх корекції	67	Denesyuk O.R., Gubska O.Yu. The most common disorders of the intestine-brain axis in patients with gluten-dependent diseases on the background of medical nutrition and the possibility of their correction
ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА		THEORETICAL MEDICINE
Шемет Я.А., Зяблицев С.В., Лиходієвський В.В., Корсак А.В., Сичов О.О., Чухрай С.М. Вплив модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу (MPTD-01 та BS 34-20) на кору мозку при експериментальній травмі головного мозку	75	Shemet Ya.A., Ziablitsev S.V. Likhodiievskiy V.V., Korsak A.V., Sychov O.O., Chukhray S.M. The effect of gaba-benzodiazepine receptor complex modulators (MPTD-01 and BS 34-20) on the cerebral cortex after experimental brain injury
Жупан Д.Б. Експресія нейрофіламентів у сітківці при експериментальній діабетичній ретинопатії та вплив агоністу бензодіазепінових рецепторів карбацетаму	80	Zhupan D.B. Expression of neurofilaments in the retina in experimental diabetic retinopathy and the influence of the benzodiazepine receptor agonist carbacetam
ПЕДІАТРІЯ		PEDIATRICS
Волошин О. М., Марушко Ю. В., Савченко І. І. Основні показники фізичного розвитку в дітей віком 5-6 років із рекурентними респіраторними інфекціями	89	Voloshin O.M., Marushko Yu.V., Savchenko I.I. Basic indicators of physical development in children aged 5-6 years with recurrent respiratory infections
СТОМАТОЛОГІЯ		DENTISTRY
Плиска О.М., Легенчук О.В. Використання барвників зубного нальоту як мотивуючий фактор покращення індивідуальної гігієни порожнини рота	100	Plyska O.M., Legenchuk O.V. The use of dental plaque dyes as a motivating factor for improving individual oral hygiene
ФАРМАЦІЯ		PHARMACY
Ібрагімова І.В., Вавріневич О.П. Гігієнічна оцінка ризику для людини при застосуванні інсектицидів на основі етофенпроксу за токсичними параметрами	107	Ibrahimova I.V., Vavrinevych O.P. Hygienic risk assessment of etofenprox-based insecticides usage for humans by toxicity parameters
ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ		PHYSICAL REHABILITATION
Сітовський А.М., Ульяницька Н.Я., Якобсон О.О., Усова О.В., Іщук О.А., Захожа Н.Я., Ушко Я.А., Кирилюк В.В. Модифікація факторів ризику серцево-судинних захворювань учасників проекту «поліпшення життєвої ситуації постраждалих від націонал-соціалізму шляхом активізації їх соціальних контактів та сприяння фізичному здоров'ю»	115	Sitovskyi A.M., Ulianytska N.Y., Yakobson O.O., Usova, O.V., Ischuk O.A., Zakhosha N.Y., Ushko Ia.A., Kyryliuk V.V. Modification of the cardiovascular disease risk factors in participants of the project «improving the life situation of victims of national socialism by activating their social contacts and promoting physical health»
ОГЛЯДИ		REVIEWS
Москалюк В.Д., Баланюк І.В., Меленко С.Р., Рандюк Ю.О. Застосування генної інженерії в лікуванні хворих на COVID-19	123	Moskaliuk V.D., Balaniuk I.V., Melenko S.R., Randiuk Yu.O. Application of gene engineering in the treatment of patients with COVID-19
Маракушин Д.І., Маслова Н.М., Ісаєва І.М., Кармазіна І.С., Булиніна О.Д. Вплив анаеробного фізичного навантаження на емоційний стан	130	Marakushyn D.I., Maslova N.M., Isaeva I.M., Karmazina I.S., Bulynina O.D. Impact of anaerobic exercises on emotional status

<i>Денисюк Л.І., Медведовська Н.В.</i> Збереження здоров'я органу зору у дітей: організаційні засади	137	<i>Denisyuk L.I., Medvedovska N.V.</i> Preserving the health of the organ of vision in children: organizational principles
<i>Строкіна І.Г., Клименко Л.О.</i> Вплив деяких лікарських грибів, що використовуються у ентомедині, на злоякісні клітини	146	<i>Strokina I.G., Klymenko L.O.</i> The influence of some medicinal mushrooms used in ethnic medicine on malignant cells

MEDICAL-SOCIAL AUDIT OF REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH
OVARIAN ENDOMETRIOMAS*Dyndar O.A.* <https://orcid.org/0000-0002-0440-0410>*Dymarska O.Z.* <https://orcid.org/0009-0006-7275-9405>*Bogomolets National Medical University,
MMH "Kyiv City Maternity Hospital No. 3", Kyiv, Ukraine**Dyndar@ukr.net*

Background. Ovarian endometriomas account for 35% of all benign ovarian cysts and are identified in 17–44% of women with endometriosis. External genital endometriosis is diagnosed in 10–15% of women in the general population, 25–60% of patients with infertility, 80% of those with pelvic pain syndrome, and in cases of dysmenorrhea, it ranges from 40 to 60%. Priority issues include early diagnosis, management tactics, and preservation of ovarian reserve in women with ovarian endometriomas. However, risk factors contributing to the formation and progression of the disease are nonspecific, and the clinical presentation does not always correspond to the severity of the condition.

Aim. To determine the clinical and anamnestic features of women of reproductive age with ovarian endometriomas.

Materials and methods. A clinical and anamnestic examination was conducted on 120 reproductive-aged patients with ovarian endometriomas (main group) and 30 women without gynecological pathology (control group). The average age of the examined individuals was 29.5 ± 1.3 years. The examination protocol included the assessment of objective and subjective data recorded in a specially designed questionnaire containing 300 questions. Statistical data analysis was performed using the computer program "Statistica 13.3.721."

Results. The main complaints of examined women with ovarian endometriomas include a dragging pain in the lower abdomen (82.5%), menstrual cycle disturbances (95.8%), dyspareunia (26.7%), impairment of adjacent organ functions (10.8%), periovulatory pain (12.5%), primary (30.8%), and secondary (19.2%) infertility. Early menarche was found in 48.3% of women, and late menarche in 15.8%. Dysmenorrhea was observed in 86.7%, hypermenorrhea in 73.3%, and acyclic bloody discharges in 12.5%. From the gynecological history, there is a 3.8 times higher frequency of inflammatory diseases of the appendages, a 4.1 times higher frequency of breast diseases, a 2.4 times higher frequency of abnormal uterine bleeding, a 2.3 times higher frequency of "functional" ovarian cysts and ovarian apoplexy. Endometriomas in 13.3% of patients were combined with adenomyosis, in 14.2% with uterine fibroids, and in 10.8% with intrauterine pathology.

Conclusion. The analysis of clinical and anamnestic data of women with ovarian endometriomas revealed the main complaints at the time of admission to the hospital, previous and concomitant extragenital pathology, identified the family history, status of menstrual and reproductive function, and gynecological diseases.

Key words: endometriosis, ovarian endometrioma, infertility, ovarian reserve, menstrual function, reproductive function.

Background. External genital endometriosis is diagnosed in 10–15% of women in the general population, in 25–60% of patients with infertility, and in 80% of those with pelvic pain syndrome [1, 2]. Endometriomas of the ovaries constitute 35% of all benign ovarian cysts and are diagnosed in 17–44% of all cases of endometriosis, with a prevalence of 2–20% among women of reproductive age, and up to 40–60% in cases of dysmenorrhea [3, 4]. A current issue in contemporary gynecology is the reduction of ovarian reserve in women with endometriosis. In one-third of cases, endo-

metriomas are presented with bilateral localization, significantly worsening the prognosis of reproductive plans [5, 6, 7]. Early diagnosis remains a complex and priority issue, as per the International Association for Endometriosis, it is referred to as a "neglected" condition, given that an average of 7–8 years passes from the onset of symptoms to diagnosis [8, 9]. However, risk factors contributing to the formation and progression of the disease are nonspecific, and the clinical presentation does not always correspond to the severity of the condition [10].

Aim: To identify the clinical and anamnestic features of reproductive age women with ovarian endometriomas.

MATERIALS AND METHODS

The study involved the selection of clinical and anamnestic indicators that could be used to identify risk factors for the development of ovarian endometriomas in 120 reproductive-aged patients (main group) and 30 women without gynecological pathology (control group). The subjects in the control group had a history of two or more deliveries and sought medical attention at the Municipal Maternity Hospital No. 3 in Kyiv, which serves as the clinical base for the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 at the Bogomolets National Medical University. The average age of the examined women was 29.5 ± 1.3 years and was comparable between the main and control groups.

Inclusion criteria for the main group were reproductive age (22 to 41 years), the presence of histologically confirmed ovarian endometriomas, and a cyst size or total cyst size of at least 3 cm. Exclusion criteria included patients with a history of surgical interventions on the uterus and its appendages, presence of systemic diseases, radiation or chemotherapy, pregnancy or lactation period, and psychiatric disorders.

The examination protocol for patients included the assessment of objective and subjective data: complaint collection, study of anthropometric, clinical and anamnestic data (menstrual, reproductive and sexual functions, previous gynecological and somatic diseases, surgical interventions, assessment of the duration of the disease, heredity), recorded in a specially designed questionnaire containing 300 questions. Statistical data analysis was performed using the "Statistica 13.3.721" computer program. The significance of the difference in parametric data was assessed using Student's t-test. The study results are presented as means $\pm$ standard error/standard deviation ($M \pm SE/SD$). A difference between groups was considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Analysis of clinical and anamnestic data revealed that 23 (19.2%) patients in the main group had not visited an obstetrician-gynecologist and had not undergone ultrasound examination for three or more years, unlike women in the control group who regularly attended medical appointments in accordance with the standards of obstetric-gynecological care organization (2021) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1437 dated 09.08.2022.

Analysis of anthropometric data of the examined women showed that the average height of patients in the main group was 166.3 ± 6.2 cm, and in the control group – 165.8 ± 6.4 cm; average body weight – 60.5 ± 7.5 kg and 60.2 ± 7.4 kg, BMI – 22.4 ± 0.7 kg/m² and 22.3 ± 0.8 kg/m², respectively, between groups ($p > 0.05$). All patients had a normal body build.

The reason for hospitalization of respondents in the main group was the presence of a volumetric formation in the area of the uterus appendages, detected either during complaints or during preventive examinations at the antenatal clinic. When assessing the complaints of patients upon admission to the hospital, their nonspecific nature was noted (Table 1).

Our data indicate that 82.5% of women with ovarian endometriomas experience constant background pulling abdominal pain, often independent of the menstrual cycle phase. The pain syndrome takes on the character of acute pain 1-2 days before the expected menstruation or in the first 2 days of the menstrual cycle. This fact can be explained by the microperforation of the endometrioid cyst capsule with partial evacuation of its contents into the abdominal cavity. Among the dysfunctions of adjacent organs observed in 11.7% of patients, pain during defecation and a tendency to constipation during menstruation were more common, associated with the presence of partial involvement of the pararectal and uterorectal spaces by the adjacent endometrioma infiltrative form, and as a result, the development of adhesion processes. Menstrual function disorders occurred in 95.8% of women and manifested mainly as dysmenorrhea. Perioovulatory pain was

Table 1

Characteristics of Complaints in Examined Women (abs.nom., %)

Characteristics of Complaints	Groups of Women			
	Main group, n=120		Control group, n=30	
	Abs.	%	Abs.	%
Abdominal pain				
– Dull	99	82,5	1	3,3**
– Periodically Acute	100	83,3	1	3,3**
Abdominal Distension	4	3,3	1	3,3
Periodic Weakness	4	3,3	1	3,3
Dizziness	3	2,5	1	3,3
Dysfunction of Adjacent Organs	14	11,7	1	3,3*
Menstrual Dysfunction	115	95,8	1	3,3**
Temperature Response	5	4,2	0	0
Periovarian Pain	15	12,5	1	3,3**
Dyspareunia	32	26,7	1	3,3**
Absence of Complaints	5	4,2	22	73,3**

Note: ** - significance established when comparing between the control and main groups ($p<0.001$)

* - significance established when comparing between the control and main groups ($p<0.05$).

noted in 12.5% of patients, and sexual dysfunction in the form of dyspareunia was observed in 26.7% of respondents. In the control group, sexual and menstrual function disorders were rare ($p<0.05$).

Complaints of abdominal distension, weakness, and periodic dizziness were infrequently reported in women from both observation groups. These complaints were mild, did not significantly impact the quality of life, and were not the primary reason for seeking medical attention at the women's consultation clinic. The absence of complaints was noted in only 4.2% of patients with ovarian endometriomas, among whom hospitalization occurred as part of routine examination due to the detection of pathology.

In collecting the familial history, it was found that among the mothers of the women examined, 17.5% had experienced ovarian and breast tumors, 15.8% had uterine fibroids and intramural pathology, 31.7% of second-line relatives had a history of endometriosis, 23.3% had manifestations of polycystic ovary syndrome and infertility, 21.7% had menstrual cycle disorders, and 14.2% had thyroid gland pathology. The social status of all partici-

pants was assessed as satisfactory and comparable between the groups.

Analysis of the past and concurrent extragenital pathology indicates that diseases of the respiratory system (chronic obstructive bronchitis), gastrointestinal tract (chronic gastritis, peptic ulcer disease, chronic colitis), cardiovascular system (hypertension, neurocirculatory dystonia, varicose veins), hepatobiliary system, and childhood infectious diseases did not significantly differ in frequency and structure between respondents in the main and control groups ($p>0.05$) (Table 2).

Among urinary system diseases, which occurred in 13.3% of patients in the main group, chronic pyelonephritis and cystitis predominated, occurring twice as often as in women in the control group ($p<0.05$).

No significant differences were found between women in the main and control groups regarding the frequency and types of surgical interventions ($p>0.05$).

In assessing menstrual function in the examined patients of the main group, various disturbances in the establishment and course of the menstrual cycle were identified. It is worth noting

Table 2

Frequency and Structure of Extragenital Pathology in Examined Women (abs.nom., %)

Extragenital Pathology	Groups of Women			
	Main group, n=120		Control group, n=30	
	abs.	%	abs.	%
Respiratory System	11	9,2	3	10,0
Gastrointestinal Tract	17	14,2	4	13,3
Cardiovascular System	19	15,8	5	16,7
Urinary System	16	13,3	2	6,7*
Hepatobiliary System	7	5,8	2	6,7
Childhood Infectious Diseases	34	28,3	8	26,7

Note: * - significance established when comparing between the control and main groups ($p<0.05$).

Table 3

Characteristics of Menstrual Function in Examined Patients (abs.nom., %)

Characterization of Menstrual Function	Main group, n=120		Control group, n=30	
	abs.	%	abs.	%
Menarche:				
-early	58	48,3	2	6,7**
-timely	43	35,8	27	90*
-late	19	15,8	1	3,3*
Menstruation				
-regular	112	93,3	28	93,3
- hypomenorrhea	5	4,2	2	6,7
- opsomenorrhea	5	4,2	1	3,3
- hyperpolimenorrhea	88	73,3	2	6,7**
- dysmenorrhea	104	86,7	2	6,7**
- acyclic bloody discharges	15	12,5	1	3,3*
- normomenorrhea	5	4,2	28	93,3**

Note: ** - significance established when comparing between patients in the control and main groups $p<0.001$.
 - significance established when comparing between patients in the control and main groups ($p<0.05$).

that early menarche was characteristic of almost half of the patients with ovarian endometriomas (48.3%), timely menarche was noted in 35.8%, and late menarche in 15.8% of respondents, in contrast to women in the control group ($p<0.05$) (Table 3).

For patients with ovarian endometriomas, disturbances in the menstrual cycle, such as dysmenorrhea (86.7%) and hyperpolimenorrhea (73.3%), were characteristic compared to women in the control group (6.7%) ($p<0.001$). A regular menstrual cycle was observed in the majority (93.3%)

of respondents in the main group. The duration of the menstrual cycle ranged from 23 to 31 days (29.2 ± 0.5 days), and the average duration of menstrual bleeding was 6.5 ± 0.2 days (3–7 days). These parameters did not differ significantly from those of women in the control group ($p>0.05$).

Acyclic bloody discharges from the genital tract were noted in 12.5% of patients in the main group, whereas in women in the control group, they occurred in only one case (3.3%) ($p<0.05$). This situation necessitated the performance of hysteros-

copy with subsequent hysteroscopic resection in 13 (10.8%) patients with ovarian endometriomas. During this procedure, glandular hyperplasia was detected in 4 (30.8%) women, glandular-cystic hyperplasia of the endometrium in 5 (38.5%), and endometrial polyps in 4 (30.8%). The excised material underwent histological verification. About 35% of women in the main observation group reported serous bloody discharges appearing a few days before menstruation, indicating a mucous nature.

The clinical picture significantly depends on the duration of the disease, the spread of the pathological process, and the psychoemotional characteristics of the woman. The duration of the disease ranged from 2.1 to 4.4 years, calculated from the onset of the first complaints in patients. The number of patients with a disease duration of 2.1 to 2.5 years was 45 (37.5%), while those with a duration of 2.6 to 4.4 years were 75 (62.5%).

An analysis of the reproductive function of women with endometrioid cysts of the ovaries

Table 4

Characteristics of the reproductive function of the examined patients (abs., %)

Characteristics of the reproductive function	Main group, n=120		Control group, n=30	
	abs.	%	abs.	%
Pregnancies	41	34,2	30	100*
Childbirth	15	12,5	30	100*
- Full-term	12	10,0	29	96,7*
- Preterm	3	2,5	1	3,3*
Induced abortions	13	10,8	1	3,3*
Miscarriages	8	6,7	1	3,3*
Non-viable pregnancy	7	5,8	1	3,3*
Using contraception	21	17,5	26	86,7*
Infertility:	47	39,2	0	0
- primary	30	25,0	0	0
- secondary	17	14,2	0	0

Note: * - significance established when comparing patients in the control and main groups ($p<0.05$).

Table 5

Frequenc and Structure of Gynecological Disorders in Examined Women

Gynecological diseases	Main group, n=120		Control group, n=30	
	abs.	%	abs.	%
Cervical diseases	22	18,3	11	36,7*
Adenomyosis	16	13,3	0	0
Uterine fibroids	17	14,2	2	6,7*
Diseases of the endometrium	13	10,8	1	3,3*
Abnormal uterine bleeding	19	15,8	2	6,7*
Inflammatory diseases of the uterine appendages	45	37,5	3	10,0*
"Functional" cysts	9	7,5	1	3,3*
Ovarian apoplexy, painful form	14	11,7	1	3,3*
Breast gland disorders	33	27,5	2	6,7*

Note: * - significance established when comparing patients in the control and main groups ($p<0.05$).

revealed that 39.2% suffered from infertility, of which 63.8% had primary infertility, and 36.2% had secondary infertility (Table 4).

As our data demonstrate, primary infertility occurred 1.8 times more often than secondary infertility ($p<0.05$), indicating that external genital endometriosis is, to some extent, an independent factor for infertility. In the medical history, 41 (34.2%) patients in the main group had pregnancies, but only 15 (36.6%) ended with childbirth. In 10.8% of women in the main group, pregnancies ended with artificial abortions, in 6.7% – spontaneous abortions, and in 5.8% – pregnancies that did not develop, in contrast to patients in the control group ($p<0.05$).

In the analysis of the gynecological conditions, significant differences were found between women in the main and control groups (Table 5). A notable observation is the high frequency of inflammatory diseases of the appendages of the uterus (37.5%) in patients in the main group, exceeding the indicator in women of the control group by 3.8 times ($p<0.05$). Cervical diseases diagnosed as erosion, leukoplakia, ectropion occurred twice as often in patients in the control group compared to the main group, possibly associated with parity of pregnancies and childbirth ($p<0.05$). At the same time, fibrocystic mastopathy was present in 4.1 times more women in the main observation group (27.5%), compared to the control group (6.7%) ($p<0.05$).

According to the survey data, 15 (12.5%) patients with ovarian endometriomas had previously received hormonal therapy with progesterone preparations from the 16th to the 25th day of the cycle for 3 months. Among them, 4 (26.7%) noted a partial short-term positive effect, such as a reduction in pain, regression, or the absence of growth of formations, while in 11 (73.3%), hormonal therapy was ineffective.

It is necessary to note that in 13.3% of patients with ovarian endometriomas, there was a combination with adenomyosis, in 14.2% with uterine fibroids, and in 10.8% with intrauterine pathology, unlike women in the control group, where isolated cases of uterine fibroids (6.7%) and endometrial disease (3.3%) were found, occurring 2.1 and 3.3 times less frequently, respectively ($p<0.05$).

Abnormal uterine bleeding was characteristic for 15.8% of patients in the main group, exceeding the indicator of the control group of women by 2.4 times ($p<0.05$). "Functional" ovarian cysts were present in the medical history of 7.5% of women in the main group, which is 2.3 times higher than the indicator in the control group. 11.7% of patients in the main observation group sought help for the painful form of ovarian apoplexy, unlike the control group, where this pathological condition occurred in one case (3.3%) ($p<0.05$).

CONCLUSION

1. The main complaints of reproductive-aged women with ovarian endometriomas include: persistent lower abdominal pain (82.5%), menstrual cycle disturbances (95.8%) ($p<0.001$), dyspareunia (26.7%), dysfunction of adjacent organs (10.8%), periovulatory pain (12.5%), primary (30.8%), and secondary (19.2%) infertility ($p<0.05$).
2. The analysis of menstrual function revealed early menarche in 48.3% of women with ovarian endometriomas and late menarche in 15.8% ($p<0.05$). Menstrual cycle disturbances included dysmenorrhea (86.7%) and hypermenorrhea (73.3%) ($p<0.001$), along with acyclic bloody discharges in 12.5% ($p<0.05$).
3. Among the transferred gynecological diseases in women with ovarian endometriomas, there is a notable 3.8 times higher frequency of inflammatory diseases of the appendages of the uterus, a 4.1 times higher occurrence of diseases of the mammary glands, a 2.4 times higher incidence of abnormal uterine bleeding, a 2.3 times higher occurrence of "functional" ovarian cysts, and ovarian apoplexy ($p<0.05$). Additionally, 13.3% of patients with ovarian endometriomas were combined with adenomyosis, 14.2% with uterine fibroids, and 10.8% with intrauterine pathology.

Acknowledgments: we would like to thank the management of MNE KCMH №3 for the opportunity to examine and treat patients of reproductive age with ovarian endometriomas.

Conflict of interests. The authors of this man-

uscript claim that there is no conflict of interest during the research and writing of the manuscript.

Sources of funding. The execution of this study and the writing of the manuscript were accomplished without external funding.

REFERENCES

1. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. [Endometriosis. Nat Rev Dis Primers]. 2018; 4 (1): 9. DOI:10.1038/s41572-018-0008-5.
2. Gruber TM, Mechsner S. [Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility]. Cells. 2021; 10 (6): 1381. DOI: 10.3390/cells10061381
3. Pakhareno LV, Basiuha IO, Zhurakivskyi VM, Lasytchuk OM, Kurtash NYa. [The importance of the microflora of the genital tract in the development of endometriosis]. Women's reproductive health. 2023; (2): 21–25. [In Ukrainian]. DOI:10.30841/2708-8731.2.2023.278155 .
4. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. [The Immunopathophysiology of Endometriosis]. Trends Mol Med. 2018; 24 (9): 748- 62. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.07.004.
5. Tolstanova G [A differentiated approach to the treatment of external genital endometriosis as a prevention of relapses, a woman's productive health]. Women's reproductive health. 2022;(2):66–72. [In Ukrainian]. DOI:10.30841/2708-8731.2.2022.261813.
6. Prescott J et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. Hum. Reprod. 2016. 31: 1475-1482. DOI: 10.1093/humrep/dew085
7. Farland L. V. et al. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. Hum. Reprod. 2017; 32: 1732-1742. DOI: 10.1093/humrep/dex207.
8. Medvedyev MV, Pokrovenko DA. [A modern view of the etiology, pathogenesis and diagnostic possibilities of external genital endometriosis]. Cited: Medicni perspektivi. 2019; 24 (1): 21-30. [In Ukrainian]. DOI:10.30841/2708-8731.2.2022.261813.
9. Derzhavnyy ekspertnyy tsentr MOZ Ukrayiny IOZU <https://www.dec.gov.ua/mtd>. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy. Taktyka vedennya patsiyentok z henital'nym endometrioziem.
10. Genital endometriosis. Available on: <https://www.dec.gov.ua/mtd/genitalnyj-endometriozy/>
11. Beniuk VO, Dyndar OA, Usevich IA, Govseev DO, Honcharenko VM, Kovaluk TV, Hychka NM [Alhorytmy v akusherstvi i hinekolohiy]. Kyiv, biblioteka "Zdorov'ya Ukrayiny". 2019: 540 [In Ukrainian]. ISBN 978-617-7100-47-7.

Article history:

Received: 29.01.24

Revision requested: 15.02.2024

Revision received: 18.02.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНИЙ АУДИТ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЕНДОМЕТРІОМАМИ ЯЄЧНИКІВ

Диндар О.А., Димарська О.З.

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
КНП «Київський міський пологовий будинок №3», Київ, Україна*

Dyndar@ukr.net

Актуальність. Ендометріоми яєчників складають 35% від усіх доброякісних кіст яєчників та виявляються у 17 – 44% жінок з ендометріозом. Зовнішній генітальний ендометріоз діагностується у 10–15% жінок із загальної популяції, у 25–60% пацієнток з безпліддям, у 80% хворих з синдромом тазових болей та у разі дисменореї – від 40 до 60%. Пріоритетними є питання ранньої діагностики, тактики ведення та збереження оваріального резерву у жінок з ендометріомами яєчників. Разом з тим, фактори ризику, що сприяють формуванню і прогресуванню хвороби є неспецифічними, а клінічна картина не завжди відповідає тяжкості захворювання.

Ціль: визначити клініко-анамнестичні особливості жінок репродуктивного віку з ендометріомами яєчників.

Матеріали та методи. Проведено клініко-анамнестичне обстеження 120 пацієнток репродуктивного віку з ендометріомами яєчників (основна група) та 30 жінок без гінекологічної патології (контрольна група). Середній вік обстежених склав $29,5 \pm 1,3$ роки. Протокол обстеження пацієнток включав оцінку об'єктивних та суб'єктивних даних, що заносили до спеціально розробленої анкети, яка містить 300 запитань. Статистична обробка даних виконана з застосуванням комп'ютерної програми «Statistica 13.3.721».

Результати. Основні скарги обстежених жінок з ендометріомами яєчників: тягнучий біль внизу живота (82,5%), порушення менструального циклу (95,8%), диспареунія (26,7%), порушення функцій суміжних органів (10,8%), перивульварний біль (12,5%), первинне (30,8%) та вторинне (19,2%) безпліддя. У 48,3% жінок з ендометріомами яєчників виявлено раннє та у 15,8% пізні менархе, дисменорея (86,7%), гіперполіменорея (73,3%), ациклічні кров'янисті виділення (12,5%). Із гінекологічного анамнезу у обстежених жінок має місце в 3,8 рази більша частота запальних захворювань додатків матки, в 4,1 рази захворювань молочних залоз, в 2,4 рази аномальних маткових кровотеч, в 2,3 рази «функціональних» кіст та апоплексії яєчників, у 13,3% пацієнток ендометріоми яєчників поєднувались з аденоміозом, у 14,2% – з міомою матки, у 10,8% - з внутрішньоматковою патологією.

Висновки. Проведений аналіз клініко-анамнестичних даних жінок з ендометріомами яєчників виявив основні скарги на момент поступлення в стаціонар, перенесену та супутню екстрагенітальну патологію, визначив спадковий анамнез, стан менструальної та репродуктивної функції, гінекологічну захворюваність.

Ключові слова: ендометріоз, ендометріома яєчника, безпліддя, оваріальний резерв, менструальна функція, репродуктивна функція.

FEATURES OF ANTIBIOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH A COMPLICATED COURSE OF ACUTE PANCREATITIS

Kolosovych I.V. <https://orcid.org/0000-0002-2031-4897>

Hanol I.V. <https://orcid.org/0000-0002-3470-2102>

Bogomolets National Medical University, Department of Surgery №2, Kyiv, Ukraine

ganoli@ukr.net

Background. The most common cause of death among patients with acute pancreatitis in the late period of the disease is purulent-septic complications, which occur in 30-50% of cases.

Aim: To study of the spectrum of microorganisms in the complicated course of acute pancreatitis and justification of the appointment of antibiotic therapy, taking into account the role of *Helicobacter pylori* as a pathogenetic factor of the disease.

Materials and methods: 280 patients with acute pancreatitis participated in the study, who were divided depending on the treatment tactics into the main (n=140) and comparison group (n=139). To assess the effectiveness of surgical tactics in the studied groups, a comparative analysis of the frequency of development of purulent-septic complications and the species composition of microorganisms based on the results of bacteriological examination of biological fluids was carried out.

Results. The species composition of microorganisms in case of purulent-septic complications in patients with severe acute pancreatitis is represented mainly by gram-negative flora (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*) with low sensitivity to most antibiotics, with the exception of protected semi-synthetic broad-spectrum antibiotics from the group penicillins and imipenem-cilastatin. When analyzing the studied indicators in the main group, an increase in the content of immunoglobulin M to *Helicobacter pylori* was detected in 41.1% (39/95) of patients with a severe course of the disease within 3 weeks from the moment of hospitalization. The use of generally accepted schemes of antibacterial therapy in combination with proton pump inhibitors for the treatment of purulent-septic complications of acute pancreatitis, taking into account the sensitivity of *Helicobacter pylori* to them, is not inferior to standard anti-*Helicobacter* treatment in terms of eradication effect (eradication was achieved in 94.9% of patients).

Conclusions. The use of improved methods of diagnosis and treatment, including the justified appointment of antibiotic therapy taking into account *Helicobacter pylori* infection, made it possible to significantly reduce the frequency of development of purulent-septic complications by 18.1% ($\chi^2=7.67$, 95% CI 5.30 -30.20, $p=0.005$) and the number of microbial associations in the studied biological fluids by 51.3% ($\chi^2=37.62$, 95% CI 37.15-61.44, $p<0.0001$).

Key words: acute pancreatitis, purulent-septic complications, microflora, diagnosis, treatment.

Background. The peculiarity of acute pancreatitis (AP) is the high risk of developing complications, the mortality rate of which reaches 15%, and in the severe course of the disease varies within 40–70% [1]. Currently, the most common cause of death in the late stages of the disease is purulent-septic complications, which occur in 30-50% of patients with severe AP [2]. At the same time, it is generally accepted to prescribe antibacterial drugs in the case of the proven fact of the development of purulent-septic complications, taking into account the results of the sensitivity assessment of the released microorganisms and the peculiarities of the formation of the therapeutic concentration of antibacterial agents in the tissues of the pancreas or its secretion. Thus, in Europe, when examin-

ing the type of pathogens found in acute infected destructive pancreatitis, a mixed flora is determined in 68% of patients, while the most frequent pathogen is *Pseudomonas aeruginosa* (59%), associated with *Candida albicans* or *Candida glabrata* [3]. There have also been studies dedicated to the study of *Helicobacter pylori* (HP), as one of the possible etiopathogenetic factors of HP and its complications [4]. At the same time, it should be noted that antibiotic prophylaxis, routine antifungal prophylaxis, and the use of probiotics are not recommended [5]. However, some researchers suggest that prophylactic administration of antibiotics can prevent the development of infectious complications in patients with sterile pancreatic necrosis [6]. In addition, there are studies devoted

ed to the justification of antibiotic therapy taking into account the content of procalcitonin in blood serum (the content of procalcitonin ≥ 1 ng/ml is an indication for prescribing antibiotics) [7].

Aim: To study of the spectrum of microorganisms in the complicated course of acute pancreatitis and justification of the appointment of antibiotic therapy, taking into account the role of *Helicobacter pylori* as a pathogenetic factor of the disease.

MATERIALS AND METHODS

This research was conducted between 2016–2023 and was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research at Bogomolets National Medical University (protocol No.169 dated 03/20/2023). It involved the examination of 280 patients who were treated in the clinic of the Department of Surgery No.2 of Bogomolets National Medical University. Inclusion criteria were patients of both sexes aged 18 years and older who were admitted to the hospital by emergency care with a diagnosis of AP, exclusion criteria were chronic somatic diseases in the decompensation phase, patient refusal. Depending on the treatment tactics, the patients were divided into the main group (141 people) and the

comparison group (139 people). The patients of the two groups probably did not differ in age, sex, duration of the disease before admission to the hospital, etiology of the disease, degree of severity and accompanying pathology ($p > 0.05$) (Table 1).

Examination and treatment of patients with AP in the studied groups was carried out in accordance with the «Local protocols of medical care for patients with acute pancreatitis» approved in medical institutions, which were based on the recommendations of the «Adapted evidence-based clinical guideline» of the Ministry of Health of Ukraine (M.P. Komarov, 2016) and «International Consensus on Integrative Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis» [8]. Indications for antibiotic therapy were the development of purulent-septic complications, taking into account the data of bacteriological examination. It should be noted that bacteriological examination of biological fluids was carried out in all patients in case of suspicion of the development of infectious complications, as well as in the case of the use of invasive methods of diagnosis and treatment, regardless of the established fact of infection. The assessment of the effectiveness of antibiotic therapy and the decision to stop it were made based on the analysis of clinical and laboratory indicators.

Table 1

Characteristics of patients in the studied groups

Demographic indicators	Main group (n=141)	Comparison group (n=139)
Age (years)	50,7 $\pm$ 6,4	49,9 $\pm$ 7,3
Sex:		
male	87 (61,7%)	80 (57,6%)
female	54 (38,3%)	59 (42,4%)
Duration of illness before hospitalization (hours)	29,1 $\pm$ 14,7	28,9 $\pm$ 15,6
Etiological factors:		
alcoholic	71 (50,4%)	74 (53,2%)
biliary	52 (36,9%)	48 (34,5%)
traumatic	2 (1,4%)	3 (2,2%)
idiopathic	16 (11,3%)	14 (10,1%)
Degree of severity of the course of the disease:		
mild	28 (19,9%)	30 (21,6%)
moderate	18 (12,8%)	17 (12,2%)
severe	95 (67,4%)	92 (66,2%)
The sum of points according to the Charlson comorbidity index	0,8 $\pm$ 0,7	0,9 $\pm$ 0,7

In the patients of the main group, improved surgical tactics were applied, based on the diagnosis of the severity of AP, taking into account changes in calcium-phosphorus metabolism, the content of vitamin D in blood serum and the use of a developed mathematical model for predicting the severity of the course of AP, clinical and laboratory monitoring of indicators of the hemostasis system and fibrinolysis, improved technologies of nutritional support and a staged approach to the correction of intra-abdominal hypertension in patients with a severe course of the disease, implementation of own endoscopic and minimally invasive methods of surgical treatment [9]. At the same time, an additional indication for carrying out antibiotic therapy in patients of the main group was taking into account the data of a fecal test for *Helicobacter* infection followed by a serological examination of patients regarding the content of immunoglobulin M to HP in blood serum. In the case of an increase in the content of immunoglobulin M to HP in blood serum ≥ 1.24 IU/ml, it was considered as a likely predictor of the development of purulent-septic complications (sensitivity is 86.4%, specificity – 100.0%) and antibiotic therapy was started with preliminary implementation bacteriological examination of the biopsy material of the mucous membrane of the antral part of the stomach (the material was additionally obtained during fibrogastroduodenoscopy) [10].

To assess the effectiveness of surgical tactics in the studied groups, a comparative analysis of the frequency of development of purulent-septic complications and the species composition of microorganisms based on the results of bacteriological examination of biological fluids was carried out.

Statistical analysis was performed using the programs Statistica 12 (Serial Number: STA999K347150-W) and MEDCALC® (Internet resource with open access, <https://www.medcalc.org/calculator/>). The normality of data distribution was determined using the Shapiro-Wilk test. Differences between groups were determined using the Student's t-test for independent samples and the Mann-Whitney U-test. Differences in the sample distribution were assessed using the χ^2 test.

RESULTS AND DISCUSSION

Local complications of AP were observed in 92% (104/113) patients of the main group, in 88.9% (97/109) of the comparison group ($\chi^2=0.616$, 95% CI -4.86-11.27, $p=0.43$), of which 22.1% (23/104) and 40.2% (39/97) of patients were infected, respectively ($\chi^2=7.67$, 95% CI 5.31-30.21, $p=0.005$).

In the comparison group, 193 studies were conducted, a positive result was obtained in 52.8% (102/193) cases. 165 strains of microorganisms were identified, under these circumstances monoculture was found in 41.2% (42/102), microbial associations were found in 58.8% (60/102) (two-component microbial associations were found in 95% (57/60), three-component – in 5% (3/60) cases). The results of bacteriological studies are presented in the Table 2.

When the species composition of microorganisms was studied, in 72.1% (119/165) cases, gram-negative flora was observed among the detected strains. Among gram-negative bacteria, non-fermenting gram-negative bacteria prevailed (*Pseudomonas aeruginosa* in 33.9% (56/165), *Acinetobacter spp.* – in 5.5% (9/165) cases) and the Enterobacteriaceae family (*Klebsiella pneumoniae* – in 13.3% (22/165) and *Escherichia coli* – 15.8% (26/165), *Enterobacter spp.* – in 2.4% (4/165), *Citrobacter spp.* – in 1.2% (2/165) of cases). Gram-positive flora was detected in 25.5% (42/165) of cases, namely, in 17.6% (29/165) of cases, microorganisms of the Enterococcus family (*Enterococcus faecalis* – in 10.3% (17/165), *Enterococcus faecium* – in 7.27% (12/165) cases), in 6.7% (11/165) cases, microorganisms of the Staphylococcus family (*Staphylococcus aureus* – in 3.6% (6/165), *Staphylococcus saprophyticus* – in 1.2% (2/165), *Staphylococcus epidermidis* – in 1.8% (3/165) of cases), in 1.2% (2/165) of cases, microorganisms of the Streptococcus family (*Streptococcus pneumoniae* – in 0.6% (1/165), *Streptococcus viridans* – in 0.6% (1/165) of cases). Fungal infection (*Candida spp.*) was detected in 2.4% (4/165) of cases.

It should be noted that with the extension of the treatment period of patients in the intensive care unit and intensive care unit, against the background of the use of antibiotic therapy, a change in the species composition of the microflora oc-

Table 2

Bacteriological examination of biological fluids in patients of the comparison group

Biological material	The number of conducted studies	The number of studies with detected growth of microorganisms
Exudate from the abdominal cavity and/or retroperitoneal space	84 (43,5%)	54 (64,3%)
Exudate from a postoperative wound	16 (8,3%)	9 (56,3%)
Exudate from the pleural cavity	13 (6,7%)	5 (38,5%)
Urine	31 (16,1%)	14 (45,2%)
Sneezing	35 (18,1%)	15 (42,9%)
Blood	14 (7,3%)	5 (35,7%)
In total	193 (100%)	102 (52,8%)

curred. Thus, at the beginning of treatment, when examining exudate from the abdominal cavity and/or retroperitoneal tissue, *Escherichia coli* prevailed, and subsequently an increase in the number of hospital strains was found. Most often, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, which had low sensitivity to most antibiotics, were detected. In addition, the appearance of mixed microflora (microbial associations) and the detection of opportunistic microflora were observed. Bacteremia was detected in 5 (3.7%) patients with clinical signs of generalized infection, *Escherichia coli* was determined in 60% (3/5) of cases. At the same time, the species composition of microorganisms in the blood did not correspond to the microflora from the exudate from the abdominal cavity.

Determining factors that influenced the choice of antibacterial drugs in case of deterioration of clinical and laboratory indicators and progression of the disease were: the severity of the general condition of the patients, the species composition of microorganisms according to the results of bacteriological research taking into account the results of their sensitivity assessment, the presence and duration of previous antibiotic therapy, the duration of the patient's stay in the hospital, the presence of local and extra-abdominal infected complications, features of the formation of a therapeutic concentration of antibacterial agents in the tissues of the pancreas or its secretion. Thus, in case of a severe course of the disease, development of local complications, refusal to take antibiotics

the day before, duration of stay in the hospital less than 5 days, monotherapy was carried out in the form of intravenous administration of cephalosporins of the II and III generations (the sensitivity of microorganisms to these drugs was observed in 46.1% (47/ 102) cases). In the absence of a clinical effect within three days, the presence of septic complications, a stay in the hospital for more than 5 days, taking antibacterial drugs the day before, combined therapy combining cephalosporins of the III generation and metronidazole, or fluoroquinolones (ciprofloxacin) and metronidazole (the sensitivity of the microflora was observed in 77, 5% (77/102) of cases). Reserve drugs included carbopenems (imipenem-cilastatin, meropenem) (the sensitivity of the microflora was observed in 93.1% (95/102) of cases).

During the analysis of the studied indicators in the main group, an increase in the content of immunoglobulin M up to HP was found in 41.1% (39/95) of patients with a severe course of the disease within 3 weeks from the moment of hospitalization, the specified patient underwent bacteriological examination of the biopsy material of the mucous membrane of the antral part of the stomach according to the proposed method. The results of the study of the sensitivity of the sown HP strains to antibiotics are presented in the Table 3.

In addition to antibiotic therapy, proton pump blockers were also prescribed to these patients. After the completion of the course of antibacterial therapy, according to international recommendations, the patients were examined for the presence

of HP by a molecular biological method, eradication was achieved in 37 (94.9%) patients.

Bacteriological examination of biological fluids in patients of the main group was performed in order to substantiate and control the effectiveness of antimicrobial therapy in the event of the development of purulent-septic complications and the use of invasive methods of diagnosis and treatment. Thus, 116 microbiological studies were conducted and microflora was detected in 53 (45.7%) samples, of which monoculture in 92.5% (49/53) and

two-component microbial associations – in 7.5% (4/53) of cases (Table 4).

According to the results of the study, 57 strains of microorganisms were identified, of which 66.7% (38/57) were gram-negative flora. Among gram-negative bacteria, *Pseudomonas aeruginosa* was identified in 21.1% (12/57), *Acinetobacter* spp. – in 3.5% (2/57), *Klebsiella pneumoniae* – in 17.5% (10/57) and *Escherichia coli* – 19.3% (11/57), *Enterobacter* spp. – in 3.5% (2/57), *Citrobacter* spp. – in 1.8% (1/57) of cases. Gram-positive flora was

Table 3

Sensitivity of *Helicobacter pylori* to antibiotics in vitro

Sensitivity HP Antibiotic	Sensitive	Moderately sensitive	Resistant
Ceftriaxone	35 (89,7%)	2 (5,1%)	2 (5,1%)
Ceftazidime	36 (92,3%)	2 (5,1%)	1 (2,6%)
Cefoperazone	34 (87,2%)	3 (7,7%)	2 (5,1%)
Cefatoxime	36 (92,3%)	2 (5,1%)	1 (2,6%)
Cefepime	37 (94,9%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)
Amoxicillin/clavulanate	33 (84,6%)	3 (7,7%)	3 (7,7%)
Imipenem/cilastatin	37 (94,9%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)
Meronem	37 (94,9%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)
Amikacin	33 (84,6%)	3 (7,7%)	3 (7,7%)
Vancomycin	34 (87,2%)	3 (7,7%)	2 (5,1%)
Ticarcillin/clavulanic acid	36 (92,3%)	2 (5,1%)	1 (2,6%)
Piperacillin/tazobactam	37 (94,9%)	2 (5,1%)	0 (0%)
Ciprofloxacin	33 (84,6%)	3 (7,7%)	3 (7,7%)
Levofloxacin	34 (87,2%)	3 (7,7%)	2 (5,1%)

Table 4

Bacteriological examination of biological fluids in patients of the main group

Biological material	The number of conducted studies	The number of studies with detected growth of microorganisms
Exudate from the abdominal cavity and/or retroperitoneal space	74 (63,8%)	41 (55,4%)
Exudate from a postoperative wound	5 (4,3%)	2 (40%)
Exudate from the pleural cavity	7(6%)	1(14,3%)
Urine	5 (4,3%)	2 (40%)
Sneezing	16 (13,8%)	6 (37,5%)
Blood	9 (7,8%)	1 (11,1%)
In total	116 (100%)	53 (45,7%)

detected in 29.8% (17/57) of cases, namely *Enterococcus faecalis* in 12.3% (7/57), *Enterococcus faecium* in 8.8% (5/57), *Staphylococcus aureus* in 3.5% (2/57), *Staphylococcus saprophyticus* – in 1.8% (1/57), *Staphylococcus epidermidis* – in 1.8% (1/67) of cases), *Streptococcus pneumoniae* – in 1.8% (1/ 57) cases. Fungal infection (*Candida* spp.) was detected in 3.5% (2/57) of cases.

When determining the sensitivity of microorganisms to antibiotics, the following results were obtained. So *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. and *Citrobacter* spp. in 90% of cases were sensitive to imipenem-cilastatin, in 80% to meropenem, in 40% to levofloxacin, in 20% to amikacin; *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* and *Staphylococcus epidermidis* showed the highest sensitivity to vancomycin and imipenem/cilastatin (100% of cases); *Klebsiella pneumoniae* was sensitive in 90% of cases to ticarcillin/clavulanic acid, in 70% of cases to cefipim, levofloxacin, in 60% to amikacin; *Streptococcus pneumoniae* showed high sensitivity to cefaperazone and cefipime; *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* were sensitive to cefipim and vancomycin in 100% of cases. When studying the sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in patients with purulent-septic complications of acute pancreatitis, resistance to ceftazidime and cefipime was 50% of isolated strains. Similar sensitivity (50%) was determined to meropenem, sensitivity to imipenem-cilastatin and amikacin was 100%. It should also be noted the 100% level of resistance of isolated strains of *Pseudomonas aeruginosa* to ciprofloxacin and levofloxacin.

The occurrence of purulent-septic complications in patients with AP is associated with such risk factors as the patient's age, biliary etiology of the disease, pancreatic tissue necrosis >50%, late start of enteral nutrition, persistent multiple organ failure, long-term invasive artificial lung ventilation [11]. In our study, the frequency of development of purulent-septic complications in patients of the comparison group was 40.2%, which corresponds to the statistical data of other researchers [12]. However, including the well-founded appointment of antibiotic therapy in patients of the main group, taking into account the infection of patients with HP with the help of the diagnostic

technique of HP developed in the clinic and determining its sensitivity to antibiotics, it was possible to reliably reduce the frequency of the development of infection of local complications to 22.1% ($\chi^2=7, 67, 95\% \text{ CI } 5.30-30.20, p=0.005$).

An increase in the content of immunoglobulin M to HP was detected in 41.1% (39/95) of patients of the main group with a severe course of the disease, while eradication of HP against the background of the prescribed therapy was achieved in 94.9% (37/39) of patients, which corresponds to the requirements of the Maastricht Consensus (the eradication scheme is considered effective if eradication is achieved in more than 80% of cases) [13]. When comparing the species composition of microorganisms according to the results of bacteriological examination of biological fluids in the studied groups, no probable difference was obtained, among the detected strains gram-negative flora prevailed (the main group – 66.7%, the comparison group – 72.1%) ($\chi^2=0.65, 95\% \text{ CI } -7.49-19.48, p=0.41$), which coincides with the results of studies by other researchers [14]. Under these circumstances, at the initial stage, *Escherichia coli* was most often detected, later – *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, which had a low sensitivity to most antibiotics (the pathogens showed the highest sensitivity to protected semi-synthetic broad-spectrum antibiotics from the group of penicillins and imipenem-cilastatin). However, in patients of the main group, a decrease in the number of microbial associations was observed by 51.3% ($\chi^2=37.62, 95\% \text{ CI } 37.15-61.44, p<0.0001$).

We believe that the obtained data allow us to consider HP as one of the factors in the pathogenesis of AP. At the same time, it should be noted that at a certain stage of the development of purulent-septic complications, nosocomial and opportunistic infections, which are characterized by high resistance to antibiotics, are joined. In turn, the effectiveness of antibiotic therapy and, accordingly, increasing the probability of a favorable outcome of the disease largely depends on the correct use of information about the microbiological situation in a specific case, and the application of the proposed method of bacteriological examination of the biopsy material of the mucous membrane of

the antral part of the stomach makes it possible to ensure a justified regimen of antibiotic use and to reduce the rate of growth of antibiotic resistance. In addition, of course, the resistance of microbial agents to antibiotics increases over time, therefore, permanent and systematic monitoring of antibiotic resistance and timely replenishment of drug formularies with effective antibacterial drugs are indispensable conditions for the complex treatment of patients with AP.

CONCLUSION

1. The species composition of microorganisms in the event of purulent-septic complications in patients with severe acute pancreatitis is represented mainly by gram-negative flora (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) with low sensitivity to most antibiotics, with the exception of protected semi-synthetic broad-spectrum antibiotics from the group of penicillins and imipenem-cilastatin.
2. The use of generally accepted schemes of antibacterial therapy in combination with proton pump inhibitors for the treatment of purulent-septic complications of acute pancreatitis, taking into account the sensitivity of *Helicobacter pylori* to them, is not inferior to standard anti-*Helicobacter* treatment in terms of eradication effect (eradication was achieved in 94.9% of patients).
3. The use of improved methods of diagnosis and treatment, including the justified appointment of antibiotic therapy taking into account *Helicobacter pylori* infection, made it possible to significantly reduce the frequency of development of purulent-septic complications by 18.1% ($\chi^2=7.67$, 95% CI 5.30 -30.20, $p=0.005$) and the number of microbial associations in the studied biological fluids by 51.3% ($\chi^2=37.62$, 95% CI 37.15-61.44, $p<0.0001$).

Conflict of interest. The authors of this manuscript claim that there is no conflict of interest during the research and writing of the manuscript.

Sources of funding. The work was performed in accordance with the plan of research work of

the Department of Surgery No.2 of Bogomolets National Medical University: «Development and implementation of methods of diagnosis and treatment of acute and chronic surgical pathology of abdominal organs», 2023–2025. The authors did not receive additional financial support.

REFERENCES

1. Yu L, Xie F, Luo L, Lei Y, Huang X, Yang X, Zhu Y, He C, Li N, He W, Zhu Y, Lu N, Yu B. Clinical characteristics and risk factors of organ failure and death in necrotizing pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2023 Jan 19;23(1):19. DOI: 10.1186/s12876-023-02651-4.
2. Acute Pancreatitis and Fluid-Filled Collections: Etiology and Endoscopic Management. *Gastroenterol Nurs*. 2019 Sep/Oct;42(5):E1-E2. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000494.
3. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1972-1981. DOI: 10.1056/NEJMr1505202
4. Elizabeth MA Rabelo-Gonçalves, Bruna M Roesler, José MR Zeitune. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol*. 2015 Dec 28; 7(30): 2968–79. Published online 2015 Dec 28. DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2968.
5. Chida K, Ishido K, Sakamoto Y, Kimura N, Morohashi H, Miura T, Wakiya T, Yokoyama H, Nagase H, Ichinohe D, Suto A, Kuwata D, Ichisawa A, Nakamura A, Kasai D, Hakamada K. Necrotizing pancreatitis complicated by retroperitoneal emphysema: two case reports. *Surg Case Rep*. 2022 Sep 27;8(1):183. DOI: 10.1186/s40792-022-01542-2.
6. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffi W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore E, Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019 Jun 13;14:27. DOI: 10.1186/s13017-019-0247-0.
7. Siriwardena AK, Jegatheeswaran S, Mason JM; PROCAP investigators. A procalcitonin-based

- algorithm to guide antibiotic use in patients with acute pancreatitis (PROCAP): a single-centre, patient-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct;7(10):913-921. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00212-6.
8. Komarov MP. [Acute pancreatitis [Text] // Adapted evidence-based clinical setting]. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. 2016: 53 s. [in Ukainian].
 9. Kolosovych I, Hanol I, Bystrytska M, Uzun H. Changes in vitamin D and calcium-phosphorus metabolism in patients with severe acute pancreatitis. *Turk J Surg*. 2022 Dec 20;38(4):327-333. DOI: 10.47717/turkjsurg.2022.5669.
 10. Kolosovych IV, Hanol IV. Modern aspects of pathogenesis and diagnosis of acute pancreatitis. *Fiziol Zh*. 2023; 69(1): 84-97. [in Ukainian]. DOI: 10.15407/fz69.01.084.
 11. Tran A, Fernando SM, Rochweg B, Inaba K, Bertens KA, Engels PT, Balaa FK, Kubelik D, Matar M, Lenet TI, Martel G. Prognostic factors associated with development of infected necrosis in patients with acute necrotizing or severe pancreatitis-A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022 May 1;92(5):940-948. DOI: 10.1097/TA.0000000000003502.
 12. Lin J, Lv C, Wu C, Zhang H, Liu Z, Ke L, Li G, Tong Z, Tu J, Li W. Incidence and risk factors of nasogastric feeding intolerance in moderately-severe to severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2022 Jul 2;22(1):327. DOI: 10.1186/s12876-022-02403-w.
 13. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
 14. DronovOI, KovalskaIO, GorlachAI, Zadorozhna KO, Tynkalyuk VV, Shapoval SS, Sotnik IV, Kuchynska IA. Empirical antibacterial therapy of infected necrotic pancreatitis in environment of antibiotic resistance of causative agents. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2017 July 29; 9:14-17. [in Ukainian]. DOI: 10.26779/2522-1396.2017.09.14.

Article history:**Received: 05.01.24****Revision requested: 12.02.2024****Revision received: 10.03.2024****Accepted: 25.03.2024****Published: 30.03.2024**

ОСОБЛИВОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Колосович І.В., Ганоль І.В.

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

ganoli@ukr.net

Актуальність. Найбільш частою причиною летальних випадків серед пацієнтів з гострим панкреатитом у пізньому періоді захворювання є гнійно-септичні ускладнення, що зустрічаються у 30–50% випадків.

Ціль: вивчення спектру мікроорганізмів при ускладненому перебігу гострого панкреатиту та обґрунтування призначення антибіотикотерапії з урахуванням ролі *Helicobacter pylori* як патогенетичного чинника захворювання.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 280 хворих на гострий панкреатит, що були розділені в залежності від лікувальної тактики на основну ($n=140$) та групу порівняння ($n=139$). Для оцінки ефективності хірургічної тактики в досліджуваних групах був проведений порівняльний аналіз частоти розвитку гнійно-септичних ускладнень та видового складу мікроорганізмів за результатами бактеріологічного дослідження біологічних рідин.

Результати. Видовий склад мікроорганізмів у разі виникнення гнійно-септичних ускладнень у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом представлений переважно грамнегативною флорою (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*) з низькою чутливістю до більшості антибіотиків за виключенням захищених напівсинтетичних антибіотиків широкого спектра дії з групи пеніцилінів та імipenему-циластатину. При аналізі досліджуваних показників в основній групі підвищення вмісту імуноглобуліну М до *Helicobacter pylori* було виявлено у 41,1% (39/95) пацієнтів з тяжким перебігом захворювання в терміни до 3 тижнів від моменту госпіталізації. Використання загальноприйнятих схем антибактеріальної терапії в комбінації з інгібіторами протонної помпи для лікування гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту, з урахуванням чутливості до них *Helicobacter pylori*, не поступається за ерадикаційним ефектом стандартному антихелікобактерному лікуванню (ерадикація була досягнута у 94,9% пацієнтів).

Висновки. Застосування удосконалених методів діагностики та лікування, в тому числі обґрунтоване призначення антибіотикотерапії з урахуванням інфікованості на *Helicobacter pylori* дало змогу виразно зменшити частоту розвитку гнійно-септичних ускладнень на 18,1% ($\chi^2=7,67$, 95% ДІ 5,30–30,20, $p=0,005$) та кількість мікробних асоціацій в досліджуваних біологічних рідинах на 51,3% ($\chi^2=37,62$, 95% ДІ 37,15–61,44, $p<0,0001$).

Ключові слова: гострий панкреатит, гнійно-септичні ускладнення, мікрофлора, діагностика, лікування.

КЛІНІКО-ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ТЯЖКІСТЬ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ

¹Могілевський С.Ю. <http://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

¹Завгородня Т.С. <http://orcid.org/0000-0003-1458-8020>

²Пінський Л.Л. <http://orcid.org/0000-0002-2120-5887>

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

zavgorodnya.eye@gmail.com

Актуальність. Необхідним і актуальним є пошук біомаркерів та простих математичних систем прогнозу тяжкості вікової макулярної дегенерації (ВМД).

Ціль: визначити прогностичні клініко-офтальмологічні показники, що визначають тяжкість ВМД.

Матеріал та методи. До дослідження включено дані спостереження за 302 очима (152 пацієнти), у яких згідно до рекомендацій дослідження AREDS визначали стадію ВДМ. Вік пацієнтів склав 71,18 років, жінки склали 59,9%, чоловіки – 40,1%. Визначали гостроту зору, максимальну гостроту зору з корекцією (МГЗК), кількість друз різного калібру, наявність змін пігментного епітелію сітківки, субретинальної неоваскулярної мембрани (СНМ) та географічної атрофії.

Результати. За віком пацієнти з легким перебігом ВМД були молодшими від таких з тяжким перебігом на 6,9 років ($p<0,001$). Курці склали 31,5% пацієнтів, перебіг ВМД у таких пацієнтів частіше був тяжким – 37,2% проти 21,9% у некурящих ($p=0,006$). Гострота зору та МГЗК значно гіршими були у пацієнтів з важким ВМД ($p<0,001$). За кількістю малих та середніх друз достеменною різниці виявлено не було ($p>0,5$). Великі друзи, пігментні зміни і СНМ виявлялися практично тільки у пацієнтів з тяжким ВМД. Причому пігментні зміни були наявні майже у всіх пацієнтів з тяжким ВМД (92,6%), а СНМ і географічні атрофії – у 23,9% і 21,8%, відповідно. За даними дискримінантного аналізу чіткий зв'язок з перебігом ВМД мали майже всі показники, але коефіцієнт F найбільшим був для пігментних змін, МГЗК, кількості великих друз та віку. Ці показники увійшли до системи дискримінантних рівнянь для визначення тяжкості ВМД.

Висновок. За допомогою дискримінантного аналізу виявлені показники, що визначають тяжкість перебігу ВМД.

Ключові слова: дискримінантний аналіз, прогноз, пігментні зміни, гострота зору, великі друзи, вік.

Актуальність. Вікова дегенерація жовтої плями дедалі стає все більш важливою проблемою громадського здоров'я через старіння населення та збільшення тривалості життя [1]. Вікова макулярна дегенерація (ВМД) вражає людей старше 55 років і загрожує центральному зору, необхідному для таких важливих завдань, як читання, водіння та розпізнавання облич.

Загальна поширеність ВМД складає 8,69 %, при цьому в країнах Європи вона збільшується до 12,3 % й перевищує показники країн Азії та Африки на 4,8 % [2]. За прогнозами поширеність на ВМД буде зростати й може досягти майже 300 мільйонів випадків до 2040 року. ВМД є актуальною проблемою і в Україні,

оскільки з кожним роком кількість випадків поширюється [3].

Органи зору грають провідну роль серед інших органів сприйняття як для соціальної адаптації людини в суспільстві, реалізації професійних навичок, так і для визначення якості життя в цілому. Тож соціально-медична значимість проблеми ВМД обумовлена ростом захворюваності, ранньою втратою працездатності та інвалідизацією пацієнтів [4].

На сьогодні відмічається «омолодження» ВМД, що пов'язано як із несприятливими факторами оточуючого середовища, так і збільшенням навантаження на органи зору через поширення комп'ютеризації [5]. Захворюван-

ня має скудну симптоматику на ранніх стадіях розвитку, а приховане поступове подальше прогресування призводить до зниження гостроти зору й погіршення розпізнавання об'єктів, розвитку центральних та парацентральних скотом, тому актуальними є питання своєчасної діагностики [6].

Ще в 1999 році ВООЗ запровадила проведення глобальної ініціативи з ліквідації сліпоти, яку можна уникнути, що спрямована на розробку та впровадження комплексу заходів для профілактики та ранньої діагностики захворювань, що призводять до сліпоти; удосконалення технологій офтальмологічної допомоги та нових методів лікування [7]. З метою своєчасного виявлення дегенеративних змін макулярної ділянки розроблюються нові методи прогнозування ризику розвитку та ранньої діагностики ВДМ [5, 8]. Рішенням проблеми раннього доклінічного виявлення груп ризику даного захворювання може стати використання скринінгу та прогностичні моделі [9].

Ціль: визначити прогностичні клініко-офтальмологічні показники, що визначають тяжкість ВДМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України.

Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь в дослідженні.

Критерії включення у дослідження: чоловіки та жінки з віковою дегенерацією макули (МКХ-10: Н 35.3); вік 40-89 років;

Критерії виключення: пацієнти з ВДМ, які отримували анти-VEGF терапію; пацієнти з цукровим діабетом 1 та 2 типів та інших форм; пацієнти молодші 39 років та старші 90 років; пацієнти, які в анамнезі мали перенесені операції на очі та травму ока; пацієнти, які раніше

перенесли судинні захворювання сітківки; пацієнти, які раніше перенесли запальні захворювання ока; пацієнти з центральною серозною хоріопатією; пацієнти з іншими макулодистрофіями; пацієнти з афакією чи артифакією; пацієнти з глаукомами; пацієнти з хронічними інфекційними хворобами та інтоксикаціями різного ґенезу; пацієнти, які страждають на захворювання ЛОР органів та зубо-щелепної області; пацієнти з онкологічними захворюваннями; пацієнти із захворюваннями крові; пацієнти з захворюваннями нирок; пацієнти, які страждають на алкоголізм; пацієнти, які вживали наркотики; пацієнти, які зазнавали впливу радіації; вагітні.

У дослідження було включено дані обстеження 302 очей (152 пацієнти), у яких була діагностована ВДМ. У нашому дослідженні ми застосували класифікацію ВДМ AREDS. Відповідно до неї ми класифікували ВДМ наступним чином: відсутність ВДМ – категорія 1 AREDS: відсутність або наявність невеликої кількості дрібних друз (до 63 мікрон); рання стадія ВДМ – категорія 2 AREDS: численна кількість дрібних друз, невелика кількість друз середнього розміру (від 63 до 124 мікрон), зміни пігментного епітелію сітківки; проміжна стадія ВДМ – категорія 3 AREDS: безліч друз середнього розміру, одна велика друза (понад 124 мікрон) та/або географічна атрофія, яка не займає центральну ямку; пізня стадія ВДМ – категорія 4 AREDS: географічна атрофія пігментного епітелію сітківки й хоріокапілярного шару в області центральної ямки сітківки.

У дослідження було включено дані обстеження 302 очей (152 пацієнти), у яких була діагностована ВДМ. У нашому дослідженні ми застосували класифікацію ВДМ AREDS: відсутність ВДМ – категорія 1 AREDS: відсутність або наявність невеликої кількості дрібних друз (до 63 мікрон); рання стадія ВДМ – категорія 2 AREDS: численна кількість дрібних друз, невелика кількість друз середнього розміру (від 63 до 124 мікрон), зміни пігментного епітелію сітківки; проміжна стадія ВДМ – категорія 3 AREDS: безліч друз середнього розміру, одна велика друза (понад 124 мікрон) та/або географічна атрофія, яка не займає центральну ямку;

пізня стадія ВМД – категорія 4 AREDS: географічна атрофія пігментного епітелію сітківки й хоріокапілярного шару в області центральної ямки сітківки [10].

Серед обстежених очей з 1-ю категорією за AREDS було виявлено 60 очей, з ранньою стадією (2-а категорія) – 54 ока; з проміжною стадією (3-я категорія) – 68 очей і з пізньою стадією (4-а категорія) – 120 очей. Всі пацієнти отримували однакову загальноприйнятну медикаментозну терапію відповідно до протоколу AREDS II. Усім пацієнтам було проведено загальноприйнятні офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою асферичної лінзи VolkSuper / Field (NC USA) і контактної трьохдзеркальної лінзи Гольдмана. Всім хворим виконували спектрально-доменну оптичну когерентну томографію (ОСТ), SOCT, і ОСТ в режимі «Ангіо». Також проводили дослідження очного дна на фундус-камері з його фотографуванням. Флуоресцентну ангіографію (ФАГ) виконували за показами (у разі підозри на скриту субретинальну неоваскуляризацію, яку не було ідентифіковано офтальмоскопічно і на фотографіях очного дна, а також у разі невідповідності зорових функцій офтальмоскопічним змінам в області макули або даними ОСТ).

Вік пацієнтів у середньому склав 71,18 років (95% ВІ 69,47–72,89), переважали особи у віці 60–85 років (82,9%). Жінки склали 59,9%, чоловіки – 40,1%. Залежно від статі розподіл пацієнтів на різних стадіях ВМД та у різних вікових категоріях статистично не відрізнявся ($p > 0,1$). Серед пацієнтів з ВМД 31,6% курили, серед курців було 79,2% чоловіків і 20,8% жінок.

Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalcSoftwarebvba, Остенде, Бельгія) [11]. Статистичні вибірки оцінювали за характером розподілу даних (тест Колмогорова-Смирнова), нормальність розподілу підтверджували при $p < 0,05$. Оскільки всі варіаційні ряди мали характер розподілу відмінний від нормального, для описової статистики використано медіану (Me) та перший і третій квартилі (Q1–Q3).

Для оцінки значущості порівнянь статистичних показників використано критерій хі-квадрат, постеріорні порівняння проводили за точним критерієм Фішера з урахуванням поправки Бонферроні та за критерієм Данна для множинних порівнянь; для безперервних даних – критерій Крускала-Уолліса.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Міжгруповий аналіз клініко-офтальмологічних показників у пацієнтів з легким (AREDS 1–2) та важким перебігом ВМД (AREDS 3–4) наведено у таблиці 1.

За віком, як і очікувалося, пацієнти з легким перебігом ВМД були молодшими від таких з тяжким перебігом на 6,9 років ($p < 0,001$). При розподілі за віком ця тенденція була підтверджена: у віковій групі від 25 до 59 років переважали пацієнти з легким перебігом ВМД (співвідношення легка ВМД:тяжка ВМД складало 2,4:1); у віковій групі від 60 до 74 років співвідношення було приблизно однаковим (1,2:1), тоді як у групі від 75 до 92 років переважали пацієнти з важким ВМД (співвідношення 1:2,3).

Курці склали 31,5% пацієнтів, перебіг ВМД у таких пацієнтів частіше був тяжким – 37,2% проти 21,9% у некурящих ($p = 0,006$). Гострота зору та МГЗК (рис. 1) значно гіршими були у пацієнтів з важким ВМД ($p < 0,001$).

За кількістю малих та середніх друз достеменної різниці виявлено не було ($p > 0,5$). Великі друзі, пігментні зміни і СНМ виявлялися практично тільки у пацієнтів з тяжким ВМД. Причому пігментні зміни були наявні майже у всіх пацієнтів з тяжким ВМД (92,6%), а СНМ і географічні атрофії – у 23,9% і 21,8% відповідно).

За даними дискримінантного аналізу чіткий зв'язок з перебігом ВМД мали майже всі показники (табл. 2), але коефіцієнт F найбільшим був для пігментних змін, МГЗК, кількості великих друз та віку (рис. 2). Отже, саме ці показники мали значення для оцінки тяжкості перебігу ВМД.

Таблиця 1

Результати міжгрупового порівняльного аналізу клініко-офтальмологічних показників

Показник (бали)		Група			p
		Загальна (n=302)	AREDS 1-2 (n=114)	AREDS 3-4 (n=188)	
Вік, років		$71,1 \pm 0,15$ 64-79	$66,8 \pm 0,25$ 60-74	$73,7 \pm 0,18$ 69-81	<0,001
Вікова група	1	34 (11,3%)	24 (21,1%)	10 (5,3%)	<0,001
	2	150 (49,7%)	65 (57,0%)	85 (45,2%)	0,057
	3	118 (39,1%)	25 (21,9%)	93 (49,5%)	<0,001
Куріння		95 (31,5%)	25 (21,9%)	70 (37,2%)	0,006
ГЗ, Од		$0,30 \pm 0,004$ 0,07-0,45	$0,52 \pm 0,008$ 0,2-0,85	$0,16 \pm 0,003$ 0,035-0,2	<0,001
МГЗК, Од		$0,47 \pm 0,005$ 0,1-0,85	$0,82 \pm 0,005$ 0,7-1	$0,26 \pm 0,005$ 0,05-0,4	<0,001
Кількість малих друз		$15,9 \pm 0,27$ 4-19	$14,0 \pm 0,37$ 4-16	$17,1 \pm 0,38$ 5-20	>0,536
Кількість середніх друз		$1,91 \pm 0,045$ 0-2	$1,84 \pm 0,066$ 0-3	$2,00 \pm 0,06$ 0-3	>0,709
Кількість великих друз		$1,34 \pm 0,034$ 0-2	$0,009 \pm 0,002$ 0-0	$2,15 \pm 0,05$ 0-3	<0,001
Пігментні зміни		190 (62,9%)	0 (0,0%)	174 (92,6%)	<0,001
СНМ		45 (14,9%)	0 (0,0%)	45 (23,9%)	<0,001
Географічні атрофії		43 (14,2%)	2 (1,8%)	41 (21,8%)	<0,001
AREDS	1	60 (19,9%)	60 (52,6%)	0 (0,0%)	<0,001
	2	54 (17,9%)	54 (47,4%)	0 (0,0%)	<0,001
	3	69 (22,8%)	0 (0,0%)	69 (36,7%)	<0,001
	4	119 (39,4%)	0 (0,0%)	119 (63,3%)	<0,001

Примітки: для безперервних показників розраховано медіану та її похибку ($Me \pm mMe$), у другому рядку – 25% та 75% квантілі (Q25–Q75); для категоріальних показників наведено кількість (n) та долю (%) позитивних випадків; p – вірогідність міжгрупових відмінностей, для безперервних показників розрахована за критерієм Mann-Withney, для категоріальних – за допомогою частотного калькулятора (StatSoft).

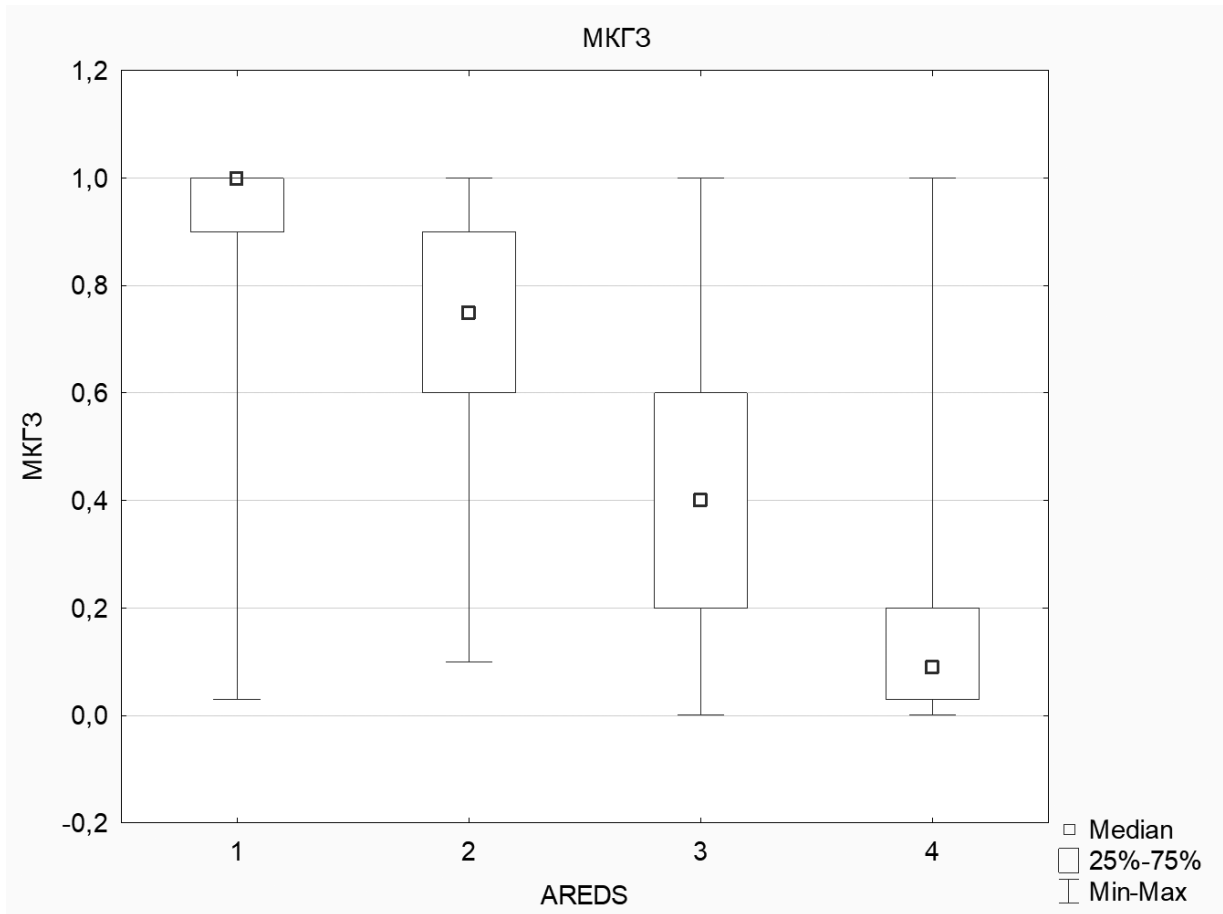


Рис. 1. МКГЗ в групах пацієнтів; $p < 0,001$ за критерієм Mann-Withney

Таблиця 2

Результати дискримінантного аналізу показників у пацієнтів з легким (AREDS 1-2) та важким перебігом ВМД (AREDS 3-4)

Показник	Дискримінантний коефіцієнт F	Вірогідність дискримінантного коефіцієнту F
Пігментні зміни	491,4	<0,001
МГЗК	351,6	<0,001
Кількість великих друз	76,6	<0,001
Вікова група	34,6	<0,001
СНМ	33,6	<0,001
Вік	33,0	<0,001
Географічні атрофії	25,2	<0,001
Куріння	7,9	<0,005
Кількість середніх друз	0,09	>0,764

Примітки: F – коефіцієнт дискримінації; p – вірогідність коефіцієнту F.

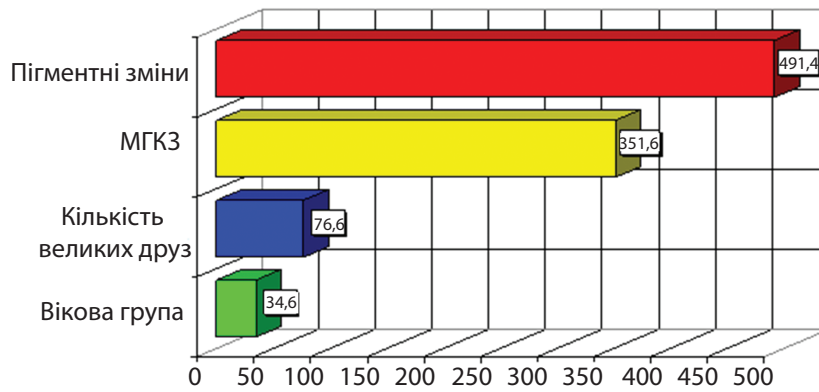


Рис. 2. Коефіцієнт дискримінації F у пацієнтів з легким (AREDS 1–2) та важким перебігом ВМД (AREDS 3–4)

Система дискримінантних рівнянь для визначення тяжкості ВМД може бути представлена формулами:

$$K1 \text{ (AREDS 1–2)} = 1,008 \cdot A + 16,421 \cdot B - 0,533 \cdot C + 6,381 \cdot D - 14,163 \quad (1),$$

$$K2 \text{ (AREDS 3–4)} = 9,914 \cdot A + 6,425 \cdot B + 0,191 \cdot C + 6,501 \cdot D - 14,053 \quad (2),$$

де:

A – пігментні зміни (за наявності – 1, за відсутності – 0,001);

B – МГЗК, Од;

C – кількість великих друз; за їх відсутності – 0,001;

D – вікова група: 1 – 25–59 років, 2 – 60–74 років, 3 – 75–92 роки.

Алгоритм розрахунку представлений у програмі MS Excel (рис. 3). В перше та друге рівняння вносять однакові значення показників конкретного пацієнта. При математичному перевищенні коефіцієнту K1 над коефіцієнтом K2 прогнозують легку ВМД (AREDS 1–2), при перевищенні коефіцієнту K2 над коефіцієнтом K1 – тяжку ВМД (AREDS 3–4).

Для спрощення розрахунків вказаний алгоритм реалізований у програмі Microsoft Excel. На рис. 3 наведено два клінічних приклади з розрахунком тяжкості ВМД. У першому варіанті у пацієнта В., 35 років, без пігментних змін та великих друз, МГЗК 1,0 спрогнозовано легкий перебіг ВМД. У другому варіанті у пацієнта С., 63 роки, з наявністю пігментних змін та 4 великі друз, МГЗК 0,25 спрогнозовано важкий перебіг ВМД.

Необхідно зазначити, що на даний час етіологія ВМД остаточно не визначена, відомо, що суттєве значення має генетична схильність в комбінації з факторами ризику [12]. До остан-

ніх відноситься цілий ряд чинників різного генезу, як то: спадковість, супутні захворювання (цукровий діабет, захворювання нирок, серцево-судинної системи та ін.) та фактори навколишнього середовища [6, 13, 14].

Розвиток ВМД пов'язаний із віком – у віці 65–74 роки спостерігається найбільш високий приріст захворювання. В пігментному епітелії сітківки, як і інших клітинах організму людини, при старінні відбуваються певні зміни, що призводять до порушення його функцій [15]. У нашому дослідженні вік увійшов у прогностичне рівняння визначення тяжкості ВМД. Також і за іншими даними основним фактором ризику ВМД є похилий вік: існує 25% ризик ранньої ВМД і 8% ризик пізньої ВМД у пацієнтів віком понад 75 років [16].

У модель прогнозування ризику прогресії ВМД у корейців з використанням системних факторів і факторів навколишнього середовища увійшли локалізація та розмір друз, стать, вік, статус куріння та вміст загального білку у

Пігментні зміни - при наявності - 1, при відсутності - 0,001	Рівень МКГЗ (від 0 до 1,0)	Кількість великих друз; при їх відсутності - 0,001	Вікова група - 1 (25-59 років); 2 (60-74 років); 3 (75-92 роки)	Результати прогнозування
0,001	1	0,001	1	Легкий перебіг
Пігментні зміни - при наявності - 1, при відсутності - 0,001	Рівень МКГЗ (від 0 до 1,0)	Кількість великих друз; при їх відсутності - 0,001	Вікова група - 1 (25-59 років); 2 (60-74 років); 3 (75-92 роки)	Результати прогнозування
1	0,25	4	2	Важкий перебіг

Рис. 3. Алгоритм визначення тяжкості ВМД (програма MS Excel)

крові [17]. Показано, що впровадження дискримінантного аналізу є перспективним методом прогнозу ВМД та дозволяє проводити раннє та більш інтенсивне спостереження та лікування [18]. Також заслуговує увагу прогноз ранніх стадій географічної атрофії при ВМД на підставі визначення структурних маркерів ураження очей [19]. Розвитку географічної атрофії передували великі субретинальні пігментні епітеліальні друзи, ретикулярні псевдодрузи, рефрактивні відкладення, відшарування пігментного епітелію та жовткові ураження. За результатами нашого дослідження тяжкість ВМД визначалася наявністю пігментних змін та великих друз, МКГЗ і віком пацієнта.

ВИСНОВКИ

1. За даними дискримінантного аналізу тяжкість перебігу ВМД визначали наявність пігментних змін, МКГЗ, кількості великих друз та вік пацієнта.
2. Розроблена та реалізована у табличному редакторі MS Excel система дискримінантних рівнянь для визначення тяжкості ВМД, яка відрізняється простотою розрахунку тяжкості ВМД.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration. Lancet. 2023 Apr 29;401(10386):1459-1472. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02609-5.
2. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Global Health. 2014;2(2):106-116 DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
3. Моїсеєнко РО, Голубчиков МВ, Слабкий ГО, Риков СО. Офтальмологічна допомога в Україні за 2006–2011 роки. Київ. 2012. 183 с.
4. Безкоровайна ІМ. Фактори ризику виникнення вікової макулярної дегенерації. Таврійський медико-біологічний вісник. 2013;3,2(16):29-31.
5. Різаєв ЖА, Янгієва НР, Локес ЄП. Розробка методу прогнозування ризику виникнення та раннього виявлення вікової макулярної дегенерації сітківки. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 1(155):260-264.
6. Moschos MM, Nitoda E, Chatziralli IP, Demopoulos CA. Age-related macular degeneration: pathogenesis, genetic background, and the role of nutritional supplements. Journal of Chemistry [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 08]

- Available on: <https://www.hindawi.com/journals/jchem/2014/317536/>
7. Sixty-fifth world health assembly Geneva, 21–26 may 2012. Resolutions and decisions annexes. Geneva. 2012. Available on: https://apps.who.int/gb/DGNP/pdf_files/A65_REC1-en.pdf.
 8. Денисюк О.Ю. Оптимізація діагностики розвитку та прогресування вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти [дисертація]. Київ: Нац. мед. академія післядипл. освіти ім. П.Л. Шупика; 2020. 174 с.
 9. Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, Keegan D, Hogg RE, Ambati BR. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016;54:64-102. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003
 10. Hammond BR Jr, Johnson MA. The age-related eye disease study (AREDS). *Nutr Rev.* 2002 Sep;60(9):283-8. DOI: 10.1301/002966402320387215.
 11. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка. 2018:208.
 12. Handa JT, Bowes Rickman C, Dick AD, Gorin MB, Miller JW, Toth CA, Ueffing M, Zarbin M, Farrer LA. A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-related macular degeneration. *Nat Commun.* 2019 Jul 26;10(1):3347. DOI: 10.1038/s41467-019-11262-1.
 13. Weiner DE, Tighiouart H, Reynolds R, Seddon JM. Kidney function, albuminuria and age-related macular degeneration in NHANES III. *Nephrology, Dialysis, Transplantation.* 2011; 26(10): 3159-65. DOI: 10.1093/ndt/gfr022.
 14. Xu W, Grunwald JE, Metelitsina TI, DuPont JC, Ying GS, Martin ER, Dunaief JL, Brucker AJ. Association of risk factors for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with decreased foveolar choroidal circulation. *The American Journal of Ophthalmology.* 2010; 150(1): 40-7. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.01.041.
 15. Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(9):1765-86. DOI: 10.1007/s00018-016-2147-8.
 16. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am.* 2021 May;105(3):473-491. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.01.003.
 17. Shin KU, Song SJ, Bae JH, Lee MY. Risk Prediction Model for Progression of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res.* 2017;57(1):32-36. DOI: 10.1159/000449168.
 18. Blaha M, Langrova H, Blaha V, Andrys C, Stepanov A, Lanska M, Vejrazkova E, Dlouha D, Loefflerova V, Studnicka J, Kostal M. Prediction of long-term prognosis of age-related macular degeneration treated by hemorheologic therapy using baseline laboratory indicators - Experimental-clinical model. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;76(4):573-583. DOI: 10.3233/CH-209101.
 19. Thiele S, Nadal J, Pfau M, Saßmannshausen M, Fleckenstein M, Holz FG, Schmid M, Schmitz-Valckenberg S. Prognostic value of intermediate age-related macular degeneration phenotypes for geographic atrophy progression. *Br J Ophthalmol.* 2021 Feb;105(2):239-245. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316004.

Article history:**Received:** 12.12.23**Revision requested:** 10.01.2024**Revision received:** 10.02.2024**Accepted:** 25.03.2024**Published:** 30.03.2024

CLINICAL-OPHTHALMOLOGICAL INDICATORS WHICH DETERMINE THE SEVERITY OF AGE-MACULAR DEGENERATION

¹Mogilevskyy S.Yu., ¹Zavhorodnya T.S., ²Pinsky L.L.

¹Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

zavgorodnya.eye@gmail.com

Background. The search for biomarkers and simple mathematical systems for predicting the severity of age-related macular degeneration (AMD) is necessary and relevant.

Aim: to determine prognostic clinical and ophthalmological indicators that determine the severity of AMD.

Material and methods. The study included observational data of 302 eyes (152 patients), in which the stage of AMD was determined according to the recommendations of the AREDS study. The age of the patients was 71.18 years, 59.9% were women, 40.1% were men. Visual acuity, maximum corrected visual acuity (MCVA), the number of drusen of various calibers, the presence of changes in the retinal pigment epithelium, subretinal neovascular membrane (SNM) and geographic atrophy were determined.

Results. By age, patients with a mild course of AMD were younger than those with a severe course by 6.9 years ($p < 0.001$). Smokers accounted for 31.5% of patients, the course of AMD in such patients was more often severe – 37.2% versus 21.9% in non-smokers ($p = 0.006$). Visual acuity and MCVA were significantly worse in patients with severe AMD ($p < 0.001$). There was no significant difference in the number of small and medium-sized drusen ($p > 0.5$). Large drusen, pigmentary changes and SNM were found almost only in patients with severe AMD. Moreover, pigmentary changes were present in almost all patients with severe AMD (92.6%), and SNM and geographic atrophy – in 23.9% and 21.8%, respectively. According to the data of the discriminant analysis, almost all indicators had a clear relationship with the course of AMD, but the F coefficient was the largest for pigmentary changes, MCVA, the number of large drusen and age. These indicators were included in the system of discriminant equations for determining the AMD severity.

Conclusion. With the help of discriminant analysis, the indicators determining the severity of the course of AMD were found.

Key words: discriminant analysis, prognosis, pigment changes, visual acuity, large drusen, age.

ВИПАДОК КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ НА ТЛІ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТКИ З ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ СИСТЕМНИМ ЧЕРВОНИМ ВОВЧАКОМ

¹Карасевська Т.А., <https://orcid.org/0000-0003-3687-6218>

¹Ясиновська Д.В., <https://orcid.org/0009-0001-2333-5204>

²Івашківський О.І., <https://orcid.org/0000-0002-1487-1902>

³Кіримов В.І., <https://orcid.org/0000-0002-3988-4910>

^{1,2}Джус М.Б., <https://orcid.org/0000-0002-7500-8520>

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна

³Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова, Київ, Україна

11karat@ukr.net

Актуальність. Антифосфоліпідний синдром (АФС) – системне аутоімунне захворювання з широким спектром судинних і акушерських проявів, пов'язаних із тромботичними та запальними механізмами, ініційованими антифосфоліпідними антитілами.

Ціль. Демонстрація дебюту системного червоного вовчака з розвитку тромбозу судин артеріального русла на фоні вторинного АФС та аналіз даних літератури.

Матеріали і методи. У статті проаналізовано клінічний випадок АФС як дебют системного червоного вовчака, сучасні рекомендації з діагностики та лікування АФС. Проведений літературний пошук за період з 1992 по 2023 роки та критичний аналіз літературних даних.

Опис клінічного випадку. Хвора 27 років, поступила у ревматологічне відділення КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» в квітні 2023 року зі скаргами на фантомний біль ампутованих пальців правої стопи, біль у суглобах. Хворіє з січня 2021 року, відтоді турбували біль у суглобах, зміна кольору шкіри пальців кистей та стоп на холоді. Значне погіршення в січні 2022 року, була госпіталізована в Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, де проведена ампутації дистальних фаланг 1–3 пальців правої стопи. Оскільки пацієнтка в анамнезі перенесла COVID-19 та приймала пероральні комбіновані контрацептиви, проводилась ретельна диференціальна діагностика. При обстеженні в ревматологічному відділенні згідно з класифікаційними критеріями системного червоного вовчака ACR/EULAR, 2019 р. та критеріями АФС ACR/EULAR, 2023 р. встановлено діагноз: Системний червоний вовчак, вторинний антифосфоліпідний синдром. Хворій призначено гідроксихлорохін, метилпреднізолон, нифедипін, ілопрост, варфарин. В задовільному стані хвора виписана, спостереження триває.

Висновки: Наведений клінічний випадок демонструє важливість мультидисциплінарного підходу у пацієнтів з АФС. Пацієнтів молодого віку з венозними або артеріальними тромботичними подіями, варто обстежувати на наявність антифосфоліпідних антитіл.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, артеріальний тромбоз, системний червоний вовчак.

Актуальність. Антифосфоліпідний синдром (АФС) – це системне аутоімунне захворювання з широким спектром судинних і акушерських проявів, пов'язаних із тромботичними та запальними механізмами, ініційованими антифосфоліпідними антитілами (АФЛ). Поширені клінічні ознаки АФС включають венозну тромбоемболію, інсульт, пов-

торні викидні на ранніх термінах і пізні втрати вагітності [1]. АФС може бути первинний (не асоційований з іншими захворюваннями), вторинний (за наявності іншого первинного розладу, найчастіше – системного червоного вовчака, у 30–50% випадків) та катастрофічний (гостра мультиорганна недостатність у результаті мікротромбоутворення).

Проведено кілька популяційних досліджень, які оцінювали поширеність і захворюваність на АФС: захворюваність коливається від 1 до 2 випадків на 100 тис.; поширеність – 40–50 випадків на 100 тис. Варто зауважити, що поширеність АФЛ у пацієнтів з акушерською патологією становить 6–9%, тоді як при артеріальних подіях і венозних тромбоемболіях реєструється в межах 10%. Смертність хворих на АФС на 50–80% вища, ніж у загальній популяції [2]. Необхідно зазначити, що при АФС артеріальні тромбози в цілому трапляються рідше, ніж венозні. Найчастіша локалізація артеріального тромбозу (біля 50%) – це мозкові артерії. Рідше трапляються тромбози артерій нижніх кінцівок, висхідного відділу аорти, коронарних артерій, черевної аорти. Артеріальний тромбоз може проявлятися у вигляді гострого інсульту, інфаркту міокарда або загострення хронічного захворювання периферичних артерій.

Ціль: Демонстрація дебюту системного червоного вовчаку з розвитку тромбозу судин артеріального русла на фоні вторинного АФС; аналіз даних літератури, щодо тромбозу артерій нижніх кінцівок, як одного з можливих клінічних проявів, огляд сучасних методів діагностики та лікування АФС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У статті проаналізовані історія хвороби, медична документація пацієнтки, сучасні критерії з діагностики та рекомендації по лікуванню та профілактики АФС. Проведений літературний пошук за період з 1992 по 2023 роки використовуючи MEDLINE/PubMed, ScienceDirect,

Wiley Online Library та Scopus, який включав наступні терміни та їх комбінації: «антифосфоліпідний синдром», «артеріальний тромбоз», «системний червоний вовчак». Відібрано 12 робіт, проведено критичний аналіз літературних даних, у статті проаналізовано три клінічних випадки схожих за дебютом, локалізацією тромбозу, симптомами, які доступні для перегляду в повному обсязі та опубліковані англійською мовою.

ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Хвора 27 років, поступила у ревматологічне відділення КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» в квітні 2023 року зі скаргами на відчуття поколювання в культі пальців правої стопи, фантомний біль ампутованих пальців правої стопи, мерзлякуватість пальців обох стоп, біль у суглобах, загальну слабкість.

Вважає себе хворою з січня 2021 року, тоді час від часу турбували біль у суглобах, набряк та мерзлякуватість кистей, зміна кольору шкіри пальців кистей та стоп на холоді від білого до багряного. Значно стан погіршився в січні 2022 року, коли виник різкий біль та стійка синюшність 1–3 пальців правої стопи (рис. 1). Клінічні симптоми прогресували, і через 2 тижні пацієнтка була госпіталізована в Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова. При поступленні спостерігався значний стійкий ціаноз 1–3 пальців правої стопи (рис. 2).

При проведенні обстеження в загальному аналізі крові виявлено анемія (гемоглобін – 115 г/л, еритроцити – $3,6 \times 10^{12}/л$), лейкопенія (лейко-



Рис. 1. Фото стоп пацієнтки, догоспітальний етап, січень 2022 р.

цити – $3,2 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцити – $288 \cdot 10^9/\text{л}$, значно підвищена ШЗЕ – 56 мм/год; в біохімічному аналізі крові – показники без відхилень від референтних значень. В коагулограмі: протромбіновий час – 14,2 с, протромбіновий індекс – 77%, МНО – 1,32; фібриноген – 3,8 г/л, значно підвищений D-димер – 2824,7 нг/мл, позитивний вовчаковий антикоагулянт – 1,45; аналізи крові на гепатит С (HCV), гепатит В (HBsAg, HBsCor), ВІЛ інфекцію – результати негативні. ЕКГ – варіант норми, рентгенографія органів грудної клітини – без патологічних змін.



Рис. 2. Фото лівої стопи пацієнтки, січень 2022 р.

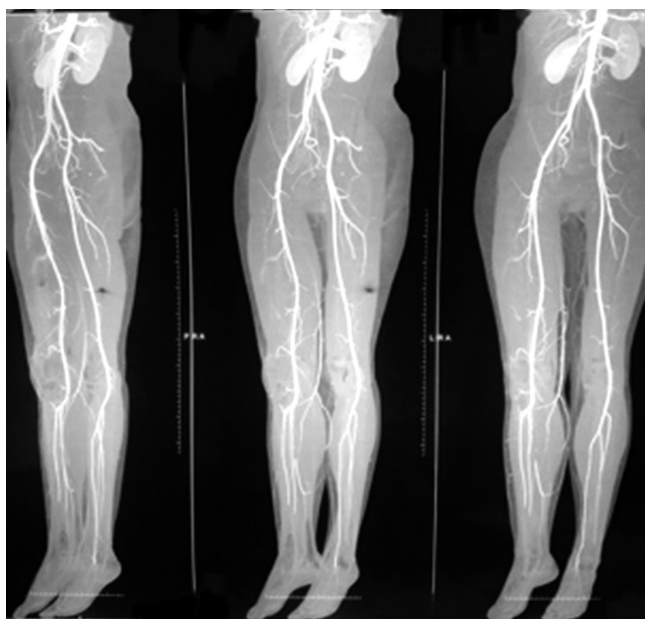


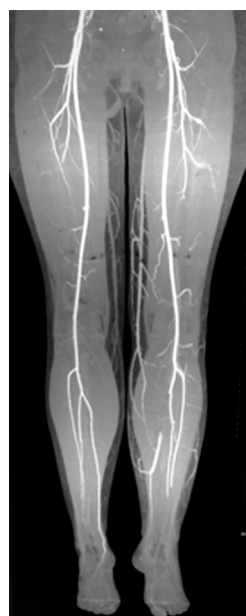
Рис. 3. КТ-ангіографія судин нижніх кінцівок, січень 2022 р. На КТ-ангіографії ліворуч та праворуч контрастування передньої великогомілкової артерії у дистальному відділі різко обривається, тильна артерія стопи не контрастується; латеральна та глибока підшовні артерії інтенсивно контрастуються, виявлено артеріо-венозні шунти між малогомілковою артерією та поверхневими венами

Виконана комп'ютерна томографічна (КТ) ангіографія судин нижніх кінцівок з контрастуванням (рис. 3). При КТ-ангіографії виявлена картина різкого порушення прохідності тильних артерій обох стоп та латеральної і глибокої підшовної артерій правої стопи, а також активізація аорто-венозних шунтів правої гомілки.

Хворий встановлений діагноз: Хвороба периферичних судин. Дистальна форма ураження периферичних артерій гомілково-стопного сегменту обох нижніх кінцівок. Некрози дистальних фаланг I, II, III пальців, м'яких тканин IV пальця правої стопи. Недиференційоване захворювання сполучної тканини.

Пацієнтці призначена судинна, антикоагулянтна, антибактеріальна терапія та знеболення, проведена операція непрямой реvascularизації обох гомілок та стоп із застосуванням аутологічних клітинно-тканинних технологій та пептидної терапії. На фоні проведеної терапії біль зменшився, відсутні зміни з боку м'яких тканин та суглобів лівої стопи, проте наростали трофічні зміни дистальних фаланг 1–3 пальців правої стопи (рис. 4).

Після формування демаркаційної лінії консиліумом хірургів вирішено провести ампутацію дистальних фаланг 1–3 пальців правої стопи (рис. 5).



Пацієнтка виписана з хірургічного відділення в березні 2022 року, в задовільному стані, рекомендовано продовжувати прийом антикоагулянтів, протизапальну та знеболювальну терапію, направлена на консультацію до ревматолога.

З анамнезу відомо, що у пацієнтки з 2018 року аутоімунний тиреоїдит, еутиреоз. В грудні 2020 року хворіла на COVID-19 в легкій формі, лікувалась амбулаторно. З березня 2021 року до січня 2022 року пацієнтка приймала комбінований оральний контрацептив (КОК), який містить етинілестрадіол і дієногестр. Шкідливі звички заперечує, не палить, алкоголь не вживає, сімейний анамнез щодо хронічних захворювань не обтяжений. У зв'язку з роботою часто і тривало перебувала у холодному приміщенні.

При об'єктивному огляді – загальний стан відносно задовільний. Зріст 162 см, маса тіла 50 кг, ІМТ-19,1. Хвора займає активне положення в ліжку. Язик вологий, чистий. Слизові оболонки не змінені. Шкірні покриви фізіоло-

гічного кольору, висипки немає. Температура тіла 36,5 °С. Лімфатичні вузли не збільшені. Молочні залози при пальпації м'які, безболісні. Набухання шийних вен немає. Пульс на тильних артеріях стоп та інших периферичних артеріях збережений. При об'єктивному огляді з боку внутрішніх органів патології не виявлено. Ампутовані дистальні фаланги 1–3 пальців правої стопи (рис. 6). На дотик культі холодні, набряку м'яких тканин немає, біль при пальпації та рухах в плесне-фалангових суглобах відсутній. Суглоби кінцівок – набряку, обмеження об'єму рухів чи болю немає, сила м'язів відносно задовільна, чутливих розладів немає.

Діурез достатній, стілець не змінений. Периферичних набряків немає.

В загальному аналізі крові виявлено незначне підвищення ШЗЕ (17 мм/год), лейкопенія ($3,0 \cdot 10^9/\text{л}$), інші показники в межах крові. Біохімічний аналіз крові без клінічно значущих змін, СРБ – 0,43 мг/дл. Загальний аналіз сечі без патології.

При проведенні ЕКГ, ЕХО-КГ, УЗД органів



Рис. 4. Фото лівої стопи пацієнтки, січень 2022 р.



Рис. 5. Фото лівої стопи пацієнтки, лютий 2022 р.



Рис. 6. Фото стоп пацієнтки, березень 2023 р.



черевної порожнини та нирок, малого тазу, щитоподібної залози – змін не виявлено. При проведенні комп'ютерної капіляроскопії на пальцях кистей рук та стоп реєструється мезотип капілярних петель, відмічаються прямі, з ознаками помірного спазму капілярні петлі, переважно середнього калібру та короткі до 70% (пальці стоп) та 60% (пальці кистей), а також візуалізуються короткі за довжиною, незначно та помірно розширені, звивисті, на кшталт параграфів, капілярні петлі, переважно середнього калібру – 30% (пальці стоп), 40% (пальці кистей). Швидкість капілярного кровотоку незначно знижена, відзначаються поодинокі аваскулярні поля (на пальцях стоп); незначні явища веноулярного застою; індекс звивистості капілярів кистей – 40%, стоп – 30%. Вищезазначені ознаки відповідали синдрому Рейно. Дуплексне сканування судин нижніх кінцівок виявило прохідність артерій на доступних для візуалізації ділянках, глибокі та поверхневі вени обох нижніх кінцівок також прохідні.

Враховуючи гострий артеріальний тромбоз в анамнезі, артралгію, синдром Рейно (підтверджений на капіляроскопії) і анамнез щодо перенесеного COVID-19 та прийому КОК, проводили диференційну діагностику між системними васкулітами, в тому числі кріоглобулінічним, АФС, системними захворюваннями сполучної тканини, ятрогенним тромбозом внаслідок прийому КОК, та тромбозом асоційованим SARS-CoV2 інфекцією.

За результатами призначених лабораторних обстежень виявлено: антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла негативні, сироваткові кріоглобуліни – не виявлені, антитіла до нативної ДНК (dsDNA) – 34 МО/мл (результат позитивний), антитіла до гістонів – негативні, до односпіральної ДНК (ADNA) – 61 МО/мл (результат позитивний); фактор комплементу C3 – 0,4 г/л, C4 – 0,1 г/л кардіоліпін, антитіла IgG – 0,7 МО/мл (негативні); вовчаковий антикоагулянт – 1,62 (позитивний); β -2-глікопротеїд I, антитіла IgG – <2 (негативний).

Відомо, що коронавірусна хвороба (COVID-19) пов'язана з підвищеним ризиком розвитку венозної тромбоемболії [3]. Описаний також і тромбоз артерій нижніх кінцівок

при COVID-19, який, за даними літератури, асоціюється з розвитком пневмонії, тяжким перебігом, що потребує госпіталізації [4]. Окрім того, проведені дослідження на підставі яких вважається, що інфекцією SARS-CoV2 ініціюється утворення АФЛ. Саме це може бути одним із механізмів розвитку тромбозів у пацієнтів з коронавірусною хворобою [5]. Враховуючи те, що перебіг COVID-19 у пацієнтки був легкий, не потребував стаціонарного лікування, час між одужанням від коронавірусної хвороби і тромбозом складав більше двох місяців – вірогідність їх взаємозв'язку є малоюмовірною.

Ще одним фактором ризику розвитку тромбозу у пацієнтки був прийом КОК. Одним із основних побічних ефектів КОК є підвищений ризик венозного тромбоемболізму. Загалом, використання КОК пов'язане з підвищенням ризику венозних тромбоемболічних подій у 4–7 разів [6]. Однак, використання КОК також може підвищити ризик і артеріального тромбозу в 2–4 рази [7]. Необхідно зауважити, що більшість пацієток, у яких прийом КОК асоціювався з розвитком тромбозу мали супутні фактори ризику – ожиріння, тромбофілію, зокрема мутацію фактора V Лейдена, спадковий анамнез тромбоемболічних подій, вік 40–50 років. З іншого боку, необхідно зазначити, що як прийом КОК, так і інфекція SARS-CoV-2, могли бути тригерами для виникнення тромбозу, тому повністю виключити їх вплив у наведеному клінічному випадку не можливо.

Таким чином, враховуючи наявність в анамнезі підтвердженого на КТ-ангіографії тромбозу артерій нижніх кінцівок, позитивний вовчаковий антикоагулянт (виявлений двічі з інтервалом більше 12 тижн.), артралгій, синдрому Рейно, лейкопенії, гіпокомплементації, позитивних ADNA, dsDNA хвора, згідно з класифікаційними критеріями ACR/EULAR 2019 року [8], має загальну кількість 20 балів, що відповідає клінічному діагнозу:

Системний червоний вовчак, хронічний перебіг, мінімальна активність, SLEDAI-2K–2, з ураженням суглобів (артралгії), судин (синдром Рейно), гематологічними проявами (лейкопенія), dsDNA+, ADNA+. Вторинний

антифосфоліпідний синдром (вовчаковий антикоагулянт +) гострий тромбоз латеральної та підшовної артерій правої стопи (січень 2022 року) з некрозом та хірургічною ампутацією дистальних фаланг 1–3 пальців правої стопи, ФНС II.

Пацієнтці призначено гідроксихлорохін, метилпреднізолон, нифедипін, ілопрост, варфарин (під контролем МНВ з досягненням цільового 2–3), продовжила прийом сулодексиду за рекомендацією судинних хірургів. При виписці стан пацієнтки задовільний. Рекомендований регулярний лабораторний контроль, спостереження ревматолога та судинного хірурга.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

АФС, який може бути як первинним, так і вторинним – найчастіше проявляється тромбозом, що може вражати судини будь-якого органу. Акушерський АФС є найпоширенішою причиною повторних втрат вагітності та ускладнень вагітності на пізніх термінах, пов'язаних з плацентарними порушеннями [9]. Венозний тромбоз, особливо нижніх кінцівок, виникає у 55% пацієнтів із АФС, половина з яких також мають тромбоемболію легеневої артерії. Артеріальний тромбоз уражає судини головного мозку у 50% випадків, спричиняючи транзиторні ішемічні атаки або інсульти. Іншими анатомічними ділянками для тромбозу артерій є серце (25%), що спричиняє коронарну оклюзію, а також очні, ниркові та периферичні артерії (25%) [10].

Діагностується АФС згідно з оновленими у 2023 році класифікаційними критеріями ACR/EULAR [11] з оцінкою симптомів з клінічного домену (мінімум 3 бали) та наявністю маркера з лабораторного домену (мінімум 3 бали).

У наведеному клінічному випадку дебют вторинного АФС відбувся саме з критичної ішемії кінцівки. В літературі описано декілька побідних клінічних випадків. Так, Damaу та співавтори, у 2019 р опублікували випадок оклюзії підколінної артерії у 14-річної пацієнтки, основними скаргами якої були переміжна кульгавість, зміна кольору (до чорного) великого пальця на лівій стопі з локальною

болючістю та зниженням чутливості [12]. За місяць до епізоду оклюзії, хворій встановлено діагноз СЧВ на підставі наявних фотосенсебілізації, дерматиту, артралгій, міалгій та позитивних ANA, dsDNA, та зниженню компоненту комплементу C4. Проведено успішне лікування з частковим ефектом від інвазивної стратегії (балонної ангіопластики), та повним зникненням симптомів на тлі прийому антикоагулянтів та антитромбоцитарних препаратів.

У 1992 році McGee та співавтори описали оклюзію великогомілкової артерії, яка дебютувала у 36-річної пацієнтки рецидивуючою ішемією правої стопи [13]. При обстеженні права стопа ціанотична, пульс на тильній поверхні стопи не прослуховувався, були присутні також ознаки синдрому Рейно, поліартриту та периферичної невропатії. Хвора спостерігалась з приводу СЧВ протягом 18 років. При лабораторному обстеженні виявлені позитивні антикардіоліпінові антитіла IgG, IgM. В якості лікувальної стратегії обрано проведення шунтування артерії та призначені антикоагулянти.

Випадок тромбозу лівої тильної артерії стопи, лівої передньої великогомілкової артерії в дебюті АФС та СЧВ опублікували Lu-Hang та співавтори у 2023 році [14]. 14-річний пацієнт звернувся з болем, набряком лівої стопи, зміною забарвлення (до чорного) та болем другого пальця. Мати пацієнта хворіє на СЧВ. Подальше лабораторне обстеження виявило позитивні ANA, ds-DNA, зниження C3, C4 компонентів комплементу, та вовчаковий антикоагулянт. Успішно проведена інвазивне ендovasкулярне лікування з призначенням антикоагулянтів дозволило уникнути ампутації.

Таким чином, варто оцінити наявність АФЛ та можливість АФС при незрозумілих венозних чи артеріальних тромботичних подіях без видимих (найбільш частих) причин їх виникнення, таких як атеросклероз судин нижніх кінцівок, фібриляція передсердь, куріння, сімейний анамнез тощо. Оскільки вторинний АФС найчастіше зустрічається при СЧВ, за наявності відповідних клінічних ознак, проведення імунологічних досліджень є доцільним. Складним є питання вибору тактики лікуван-

ня критичної ішемії кінцівки, оцінка ризику проведення інвазивної ангіопластики та вибір оптимальної антикоагуляції. Первинна та вторинна профілактика тромбозів при АФС базується перш за все на стратифікації ризику. В якості первинної профілактики при безсимптомному перебігу може бути розглянуто лікування низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти. У пацієнтів із підтвердженим АФС та першим венозним чи артеріальним тромбозом рекомендується лікування антагоністами вітаміну К з цільовим рівнем МНВ 2–3 [1].

ВИСНОВКИ

Наведений клінічний випадок гострої критичної ішемії нижньої кінцівки внаслідок артеріального тромбозу на тлі АФС. Подальше обстеження в ревматологічному стаціонарі дозволило діагностувати СЧВ, що демонструє важливість мультидисциплінарного підходу у пацієнтів з АФС. Важливо пам'ятати, що АФС може бути першим проявом СЧВ. При «нерозумілих» венозних або артеріальних тромботичних подіях важливо оцінити наявність АФЛ та можливість АФС. Враховуючи, що вторинний АФС найчастіше серед системних захворювань сполучної тканини зустрічається при СЧВ, наявність клінічних ознак захворювання – є показом для проведення імунологічних досліджень. Згідно проведеного пошуку літератури ураження артерій нижніх кінцівок при вторинному АФС на тлі СЧВ є рідкісним явищем, це підвищує клінічне значення описаного випадку. Важливим є дотримання сучасних рекомендацій щодо діагностики та лікування АФС. Необхідна довготривала первинна (низькі дози ацетилсаліцилової кислоти) або вторинна (антагоністи вітаміну К з цільовим МНВ 2–3) профілактика тромбозів при АФС. Спостерігаються часті випадки повторних тромбозів різних локалізацій, тому тривале спостереження багатопрофільної команди є необхідним.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Cuadrado MJ, Dörner T, Ferrer-Oliveras R, Hambly K, Khamashta MA, King J, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Pengo V, Raio L, Ruiz-Irastorza G, Shoenfeld Y, Stojanovich L, ... Ward MM. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296–1304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
2. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;23(12):85. DOI: 10.1007/s11926-021-01038-2.
3. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2021;26(4):415–425. DOI: 10.1177/1358863X21995566.
4. Glavinic R, Marcic L, Dumancic S, Pavicic Ivelja M, Jeličić I, Kalibovic Govorko D, Medvedec Mikić I. Acute Arterial Thrombosis of Lower Extremities in COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2022;11(6):1538. DOI: 10.3390/jcm11061538.
5. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, MacDonald V, Green L, Sivapalaratnam S, Pasi KJ, MacCallum P. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(3):288–290. DOI: 10.1056/NEJMc2013656.
6. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921. DOI: 10.1136/bmj.b2921.
7. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contracep-

- tion. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257–2266. DOI: 10.1056/NEJMoa1111840.
8. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400–1412. DOI: 10.1002/art.40930.
9. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2022;11(3):675. DOI: 10.3390/jcm11030675.
10. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ*. 2003;168(13):1675–1682.
11. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville A, Amigo MC, Amoura Z, Andrade D, et al. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023. DOI: 10.1002/art.42624.
12. Damay V, Wiharja W, Pranata R, Aziz M. Critical limb ischemia in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *J Med Case Reports*. 2019;13:114. DOI: 10.1186/s13256-019-2024-9.
13. McGee GS, Pearce WH, Sharma L, Green D, Yao JS. Antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis. Case reports and a review of the literature. *Arch Surg*. 1992;127(3):342–346. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420030116022.
14. Liu LH, Lee MD, Huang TH, Chu SH, Hsieh MY. Case report: Endovascular treatment of acute limb ischemia in an adolescent with newly diagnosed lupus. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1152929. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1152929.

Article history:

Received: 12.01.24

Revision requested: 19.02.2024

Revision received: 05.03.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

A CLINICAL CASE OF CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER LIMB DUE TO ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN A PATIENT WITH NEWLY DIAGNOSED SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

¹Karasevska T.A., ¹Yasynovska D.V., ²Ivashkivskyi O.I., ³Kirimov V.I., ^{1,2}Dzhush M.B.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine,

²Communal non-commercial institution "Olexandrivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine,

³National Scientific Center of Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov, Kyiv, Ukraine

11karat@ukr.net

Background. Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease with a wide range of vascular and obstetric manifestations associated with thrombotic and inflammatory mechanisms initiated by antiphospholipid antibodies.

Aims: to demonstrate an early onset of secondary APS in the newly diagnosed systemic lupus erythematosus, data literature analysis.

Materials and methods. We analyzed the clinical case of the patient, similar clinical cases that were published, and the latest diagnostic criteria, and recommendations for the diagnosis, treatment, and prevention of APS.

Description of the clinical case. The patient, 27 years old, was admitted to the Rheumatology department at Communal non-commercial institution "Olexandrivska Clinical Hospital" in April 2023 with complaints of phantom pain of the amputated toes of the right foot, chilliness of the hands and feet, and joint pain.

She has been ill since January 2021, and since then, she has had joint pain and discoloration of the skin of her fingers and feet in the cold. Significant worsening started in January 2022. The patient was hospitalized at the National Scientific Center of Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov, and the distal phalanges of the 1-3 toes of the right foot were amputated. As far as the patient previously had COVID-19, and took a combined oral contraceptive comprehensive differential diagnosis was carried out. The examination in the Rheumatology department revealed systemic lupus erythematosus according to diagnostic criteria ACR/EULAR 2019 and secondary antiphospholipid syndrome based on ACR/EULAR criteria 2023. The patient was prescribed hydroxychloroquine, methylprednisolone, nifedipine, iloprost, and warfarin. The patient was discharged in good condition and continues treatment ambulatory under rheumatologist control.

Conclusion. This clinical case demonstrates the importance of a multidisciplinary approach in patients with APS. Patients with venous or arterial thrombotic events, especially young adults without risk factors, should be screened for antiphospholipid antibodies.

Key words: antiphospholipid syndrome, arterial thrombosis, systemic lupus erythematosus.

STEATOUS CHANGES IN HEPATOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Pinsky L.L. <http://orcid.org/0000-0002-2120-5887>

Golubovska O.A. <http://orcid.org/0000-0003-3455-8718>

Khaitovich M.V. <http://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

PinskyLeonid@gmail.com

Background. The main consequences of progressing of a chronic hepatitis C are a cirrhosis of a liver and hepatocellular carcinoma. Considering that for last years number of cases of CHC disease among population of the world has essentially increased, creation of adequate methods of an estimation of morphological and metabolic shifts in a liver tissue at CHC is the important clin-ical problem.

Aim: to determine the morphological features of steatosis in patients with CHC and assess its effect on the progression of hepatitis.

Materials and methods. Under supervision there were 46 CHC patients in the age of 19–66 years, 36 men and 10 – women. Liver biopsy was carried out under the control of ultrasonic research with local anesthesia.

Conclusion. Among CHC patients steatosis of a liver is observed in 60, 9% of supervised. Expressiveness of steatosis on Hornboll is distributed: 1-st degree at 13,0% of patients, 2-nd – 28,3%, 3-rd – 19,6%, absence of steatosis- at 39,1%. At initial stages of steatosis in hepatocytes of peripheral zone of segments the significant amount lysosomes, which look like lipofuscin granules which contain lipide, electronically-dense, small-sized granular, pigmentary component, safety of structure of organelles, hyperplasia mitochondrions. At expressed steatosis dense lipid vacuoles which borrow the most part of cytoplasm of hepatocytes, displace organelles, deform a kernel of cells, damage superficial membranes mitochondrions are observed. In periportal zone, on border of contact of hepatocytes which contain lipid granules, and lymphomonocytic infil-trate, the expressed activation of Kupfer cells, insufficiency of granules in cells of ITO, their transformation in fibroblasts, the expressed adjournment of collagenic fibers is observed.

Key words: chronic hepatitis C, liver, steatosis, electron microscopy.

Background. The main consequences of progressing of a chronic hepatitis C are a cirrhosis of a liver and hepatocellular carcinoma [1, 2]. Considering that for last years number of cases of CHC disease among population of the world has essentially increased, creation of adequate methods of an estimation of morphological and metabolic shifts in a liver tissue at CHC is the important clin-ical problem [3]. The estimation of expressiveness of factors which authen-tically influence progressing of a hepatitis is significant at clinico-laboratory inspection of CHC patients. It is necessary to ascribe to such factors lympho-monocytic infiltrate in portal and periportal zones of hepatic segments, ad-journment of hemosiderin at a syndrome of an overload iron [4], increase in concentration of proinflammatory cytokines [5], prevalence of a Th2-variant of the immune answer, activation of processes peroxide oxidations of lipids [6], activa-

tion of Kupfer and ITO cells [7], etc. Among possible factors which pos-sess profibrogenic action, is steatosis of a liver. In a number of researches it has been established, that steatosis at CHC disease is the independent factor which assists progressing fibrosis in a liver tissue [8]. There are individual works in which prevalence of steatosis and patho-genesis its actions is analyzed at CHC disease [9, 10], nevertheless because definition of granules of lipids in a liver tissue is not included into standard morphological methods, there are not enough sci-entific materials on this problem.

Aim: to determine the morphological features of steatosis in patients with CHC and assess its effect on the progression of hepatitis.

To research problems have entered:

- 1) The analysis of prevalence steatosis at CHC patients;
- 2) Definition of structure of expressiveness and

localization of ad-journment lipid granules in a liver tissue at CHC disease by means of standard morphological and computer morphometrical methods;

- 3) Research of electronically-microscopic features of adjournment li-pid granules at CHC patients;
- 4) The analysis of possible correlative communications between stea-tosis, histologic activity and a stage of fibrosis at CHC.

MATERIALS AND METHODS

Under supervision there were 46 CHC patients in the age of 19–66 years, 36 men and 10 – women. Diagnosis of CHC has been established on the basis of a complex of clinico-biochemical parameters, proved to be true by definition of antibodies-anti-HCV and polymerases chain reaction – HCV-RNA, carrying out ultrasonic researches of organs of a abdominal cavity with definition of the sizes of a liver, its ultrasonic density, a condition of vessels, bile ducts. To ex-cept virus hepatitis of another etiology research of HbsAg, HbeAg, anti - HbeAg, anti- HbcIg M, anti - Hbc total, anti - Hbs, anti - HDV eas carried out. Liver biopsy was carried out under the control of ultrasonic research with local anesthesia. The size of a fragment of a liver tissue which has been received at biopsy, was more than 10 mm. For colouring histologic samples we used such methods of colouring: with hematoxylin and eosine, pirofuxine according to Van-Geeson, definition of liver steatosis by a technique. The stage of fibrosis was defined on METAVIR [11], an index of histologic activity on Knodell R.G. et al. [12].

The group of CHC patients has been distributed on 2 groups according to attributes of activity of process. To group with minimal activity of CHC (scores on Knodell 1–8 points) have entered 27 (58, 7%) men, with the moder-ate activity (scores on Knodell 9–15 points) – 19 (41, 3%). Among 46 surveyed the stage of fibrosis F0 – was at 4 patients (8, 7%), F1 – at 14 (30, 4%), F2 – at 11 (23, 9%), F3 – at 10 (21, 7%), F4 – at 7 (15,3%). Expressiveness of steatosis was defined by Hornboll P technique., 1982 [13] where 1-st degree of steatosis – if fatty vacuoles are defined in 1/3 hepatocytes, 2-nd degree - fatty vacuoles are defined more than in 1/3

hepatocytes and 3-rd degree – fatty vacuoles take place more than in 2/3 hepatocytes.

Also for an estimation of expressiveness of steatosis at CHC patients the specialized package of applied programs “Hepatomorpholog” (by Pinsky L.L., Ovcharenko V.V. has been used; the certificate on registration of the copyright 10060). The data of given morphometrical researches gained as a result of work were exported to program Excel for the further statistical processing. In each received picture of a histologic preparation such parameters were defined: the specific area of adjournment of lipid granules (LG) in histologic cuts of a liver of CHC patients (SALG), quantity of hepatocytes in the surveyed site of segments, the average area of lipid granules per 1 hepatocyte (AALG). SALG has been received by division of the area of adjournment of LG in an investi-gated site of a liver tissue into a total area of this site. AALG has been calculat-ed by division of area of LG into quantity of hepatocytes in the same site of a liver. All morphometrical researches were done in 3 zones of segments: centri-lobular, peripheral and portal.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the method of variance and discriminant analysis using the software package SPSS v.22, Excel 2016 in the Windows 10 environment. All samples were assessed for the level of normality of distribution according to the Kolmogorov-Smirnov scale and Shapiro-Wilk criteria and, in the absence of this correspondence even in one of the groups, nonparametric statistics methods were used (Mann-Whitney, Wilcoxon tests) [14].

RESULTS AND DISCUSSION

As a result of made by us researches it has been established, that fatty and albuminous dystrophy of hepatocytes, polymorphism of their kernels, focal and step necrosis, focal infiltration segments and portal pathes can be ob-served in liver tissue of CHC patients. The portal and sine wave sclerosis, for-mation connective-tissue septa also took place. In the surveyed group the min-imal histologic activity (1–8 points on Knodell) the moderate histologic activi-ty (9–15 points on Knodell) – at 19 patients (41, 3%) has been established at 27 patients CHC (58,7%).

In the general group of CHC patients steatosis of a liver has been verified at 28 of 46 patients (60,9%). On stages of steatosis according to Hornboll the group of CHC patients has been distributed thus: 1-st degree – at 6 patients (13,0%), 2-nd degree – at 13 (28,3%), 3-rd degree – at 9 (19,6%), absence of steatosis – at 18 sick (39,1%). In group with the minimal histologic activity (1–8 points on Knodell) steatosis was at 14 of 27 patients (51,9 %), in group with the moderate activity – at 14 of 19 (73,7%).

At microscopic research it has been established, that the initial degree of steatosis is accompanied by adjournment of lipid mainly in centrilobular zone of segments. At progressing steatosis small-sized granular steatosis in centri-lobular zone is transformed into large granular, and in periportal zone there are centers of small-sized granular steatosis. At increase to 3-rd degree of steatosis its character varies on large granular not only in centrilobular zone, but in periportal. Destruction of hepatic beams which takes place at a stage of fibrosis F4 (cirrhosis) is accompanied by reduction of adjournment of lipid vacuoles in hepatocytes all zones.

At electronically-microscopic research of biopsy-piece a liver of patients with steatosis. It has been established, that in many hepatocytes, mainly, of 3-rd zone are observed numerous vacuoles of fats which have the different sizes, from small-sized granular up to large granular and different electronic density (fig. 1).

In hepatocytes fatty drops can freely be in cyto-

plasm or in tanks of endo-plasmatic netting. In a significant amount of hepatocytes, dense lipid vacuoles borrow the majority of cytoplasm, displace organelles, deform a kernel of a cell, have contact with mitochondrions. In a place of this contact mitochondrions get attributes of damage of the superficial membrane (fig. 2).

Meanwhile, a part of hepatocytes of periportal zone has the same structure of organelles, hyperplasia of mitochondrions and granular endoplasmatic networks, occurrence of lipofuscine granules which contain lipid, an electronically-dense pigmentary component and matrix of moderate electronic density which testifies presence of compensating reparative processes with attributes of endocellular degradation of fatty granules.

In periportal zone of segments at the minimal histologic activity and weakly expressed steatosis of hepatocytes, one can observe lipocytes with great outgrowths, great kernels, mainly of oval form, insignificant quantity of organelles, well developed lamellar complex, separate lipid inclusions.

At acute steatosis and moderate histologic activity of CHC, in periportal hepatocytes the quantity of phagolysosomes increases, degranulate and dilation of tanks of granular endoplasmatic network swelling, an enlightenment of matrix of mitochondrions, disorganization of their cristas, occurrence of paracrystal and lipid inclusions is observed.

At the analysis of interaction between immunocompetent cells of a portal zone and hepatocytes which contain lipid granules, we established

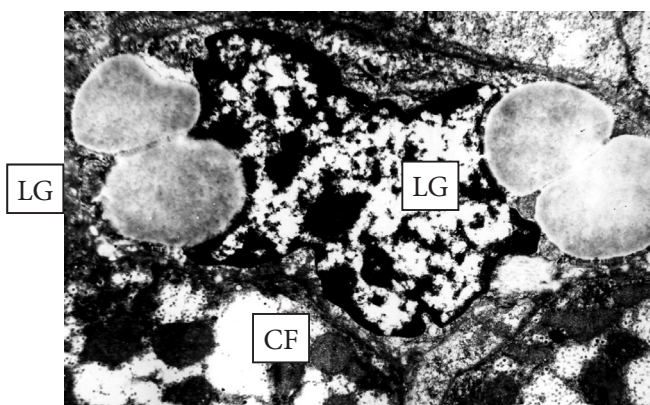


Fig.1. Initial manifestations of collagen formation (CF) with concomitant steatosis (Electronogram of the patient's liver tissue, CF – collagen formation, LG – lipid granules, x12000)

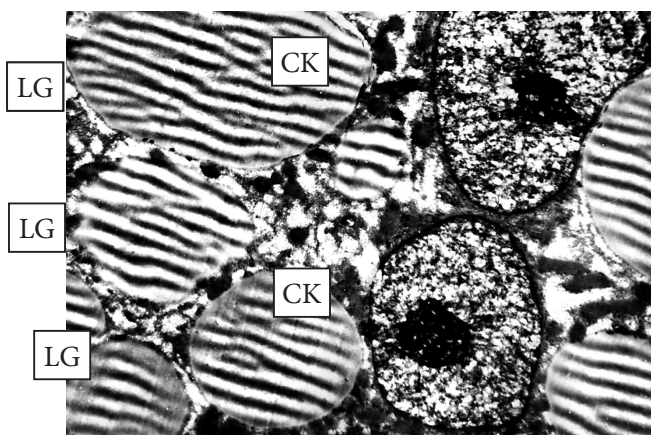


Fig.2. Significant deposits of lipid granules (LG) in hepatocytes (Electronogram of liver tissue of the patient, B., CK – cellular kernel, x12000)

presence of peripoleosis. And after an output into a gleam of sinusoid and space Disse lymphocytes had contact with cytoplasmic membrane of hepatocytes, that was accompanied by significant accumulation of lipid granules near a pole of hepatocytes where there was a contact with lymphocytes (fig.3). Presence of this feature of interaction between lymphocytes and lipidcontained hepatocytes at steatosis demands the further studying.

At expressed steatosis in sinusoids in a zone of contact of hepatocytes with lymphomonocytic infiltrate, substantial growth of destructively changed organelles of hepatocytes, lipid granules, significant activation of Kupfer cells (swelling of kernels, separation of KC from a wall a sinusoid, activation of phagocytosis), disappearance from cells ITO of granules, their transformation in fibroblasts is observed. Mature fibroblasts have expressed granular endo-plasmatic reticulum, the developed lamellar complex, elements contracted filaments, takes place expressed perisinusoid and pericellular fibrosis with ad-journment of dense bunches fibrils (fig.4).

CONCLUSIONS

1. Among CHC patients steatosis of a liver is observed in 60, 9% of supervised. Expressiveness of steatosis on Hornboll is distributed: 1-st degree at 13,0% of patients, 2-nd – 28,3%, 3-rd – 19,6%, absence of steatosis- at 39,1%.

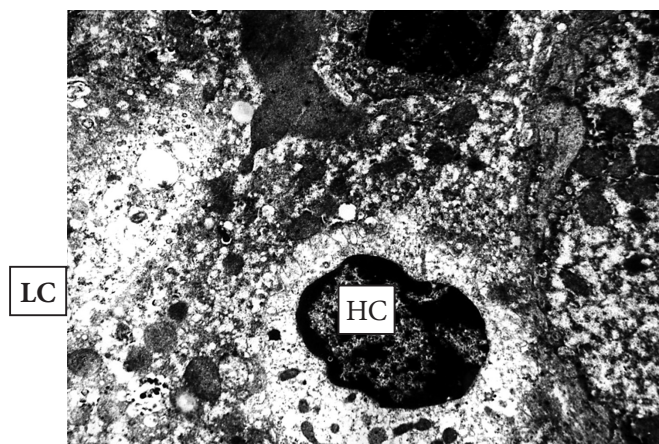


Fig.3. Lymphocytic infiltration of liver tissue (Electronogram of a liver tissue of the patient M., LC – Lymphocyte, HC – hepatocyte, x12000)

2. At initial stages of steatosis in hepatocytes of peripheral zone of segments the significant amount lysosomes, which look like lipofus-cine granules which contain lipid, electronically-dense, small-sized granular, pigmentary component, safety of structure of organelles, hyperplasia mitochondrions.
3. At expressed steatosis dense lipid vacuoles which borrow the most part of cytoplasm of hepatocytes, displace organelles, deform a kernel of cells, damage superficial membranes mitochondrions are observed. In periportal zone, on border of contact of hepatocytes which contain lipid granules, and lymphomonocytic infiltrate, the expressed activation of Kupfer cells, insufficiency of granules in cells of ITO, their transformation in fibroblasts, the expressed ad-journment of collagenic fibres is observed.

Conflict of interests. The authors of this manuscript claim that there is no conflict of interest during the research and writing of the manuscript.

Sources of funding. The execution of this study and the writing of the manuscript were accomplished without external funding.

REFERENCES

1. Azzi J, Dorival C, Cagnot C, Fontaine H, Lusivika-Nzinga C, Leroy V, Ledinghen VD, Tran A, Zoulim F, Alric L, Gournay J, Bronowicki

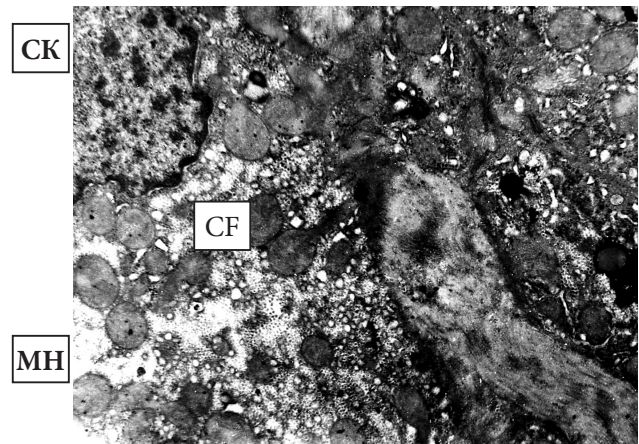


Fig.4. A significant stage of fibrosis with widespread deposits of collagen fibers (CF) in the periportal zone (Electronogram of the liver tissue of patient C., CK - cellular kernel, MH - mitochondria, x12000)

- JP, Decaens T, Riachi G, Mikhail N, Soliman R, Shiha G, Pol S, Carrat F, Ganne-Carrié N. Prediction of hepatocellular carcinoma in Hepatitis C patients with advanced fibrosis after sustained virologic response Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022. Jun Jul; 46(6):101923. DOI: 10.1016/j.clinre.2022.101923.
2. Virzi A, Motos VG, Tripon S, Baumert TF, Luberger J. Profibrotic Signaling and HCC Risk during Chronic Viral Hepatitis: Biomarker Development Review J Clin Med. 2021. Mar 2;10(5):977. DOI: 10.3390/jcm10050977.
3. Amaddeo G, Nguyen CT, Maillé P, Mulé S, Luciani A, Machou C, Rodrigues A, Regnault H, Mallat A, Laurent A, Lafdil F, Hézode C, Pawlotsky JM, Calderaro J. Intrahepatic immune changes after hepatitis C virus eradication by direct acting antiviral therapy Liver Int. 2020. Jan;40(1). p. 74-82. DOI: 10.1111/liv.14226.
4. Batsaikhan B, Gantumur G, Huang CI, Yeh ML, Huang CF, Lin ZY, Chen C, Huang JF, Yu ML, Chuang WL, Lee JC, Dai CY. Elevated serum ferritin level associated with hepatic steatosis and fibrosis in hepatitis C virus infected patients J. Chin. Med. Assoc. 2019. Feb;82(2). p. 99-104. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000009.
5. Ferreira J, Oliveira M, Bicho M, Serejo F. Role of Inflammatory Immune Response and Cytokine Polymorphisms in the Severity of Chronic Hepatitis C (CHC) before and after Direct Acting Antiviral (DAAs) Treatment Int. J. Mol. Sci. 2023. Jan 10. 24(2) : 1380. DOI: 10.3390/ijms24021380.
6. Đorđević V, Đorđević DS, Kocić B, Dinić M, Sokolović D, Stanković JP. The Impact of Hepatitis C Virus Genotypes on Oxidative Stress Markers and Catalase Activity Oxid Med Cell Longev. 2021. Feb. 25:2021:6676057. DOI: 10.1155/20216676057.
7. Sufletel RT, Melincovici CS, Orășan OH, Zaharie T, Gheban BA, Istrate A, Constantin AM, Miha CM. Activated Hepatic Stellate Cells (Ito Cells) – Marker of Advanced Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis C: A Pilot Study J. Gastrointest Liver Dis. 2023. Jun 22;32(2):170-181. DOI: 10.15403/jgld.4726.
8. Nabeel Alzahrani Hepatitis C virus, insulin resistance, and diabetes: A review. Review Microbiol Immunol. 2022. Oct;66(10). p. 453-459. DOI: 10.1111/1348 0421.13023.
9. Khokhar N., Mushtaq M., Mukhtar A.S. F Ilahi. Steatosis and chronic hepatitis C virus infection J. Pak. Med. Assoc. 2004. Mar.54 (3.) P.110-112.
10. Castera L., Chouteau P., Hezode C. Zafrani ES, Dhumeaux D, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus-induced hepatocellular steatosis Am. J. Gastroenterol. 2005. Mar; 100 (3). P.711-715. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40898.x
11. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C Hepatology. 1994. N 20. P. 15-20.
12. Knodell RG., Ishak KG., Black WC. Chen T S, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis Hepatology. 1981. 1. P. 431-435. DOI: 10.1002/hep.1840010511
13. Hornboll P, Olsen TS. Fatty changes in the liver: the relation to age, overweight and diabetes mellitus Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. 1982. May; 90 (3). P. 199-205.
14. Dr. Anuj Mittal Shivali Mittal Hands On Manual For Biomedical Statistics. 2nd Edition Publisher: Century Publications. 2019. 159 p. ISBN: 9788188132911

Article history:**Received: 07.01.24****Revision requested: 12.01.2024****Revision received: 24.02.2024****Accepted: 25.03.2024****Published: 30.03.2024**

СТЕАТОТИЧНІ ЗМІНИ ГЕПАТОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Пінський Л.Л., Голубовська О.А., Хайтович М.В

Національний медичний університет імені Богомольця, Київ, Україна

PinskyLeonid@gmail.com

Актуальність. Основними наслідками прогресування хронічного гепатиту С є ци-роз печінки та гепатоцелюлярна карцинома. Враховуючи, що за останні роки кількість випадків ХГС серед населення світу істотно зросла, створення адекватних методів оцінки морфологічних і метаболічних зрушень у тканині печінки при ХГС є важливою клінічною проблемою.

Ціль: визначити морфологічні особливості стеатозу у хворих на ХГС та оцінити його вплив на прогресування гепатиту.

Матеріали та методи. Під наглядом перебувало 46 хворих на ХГС віком 19 - 66 років, 36 чоловіків і 10 - жінок. Біопсію печінки проводили під контролем ультразвуково-го дослідження з місцевою анестезією.

Висновки. Серед хворих на ХГС стеатоз печінки спостерігається у 60,9% спостережених. Вираженість стеатозу по Hornboll розподіляється таким чином: 1-а ступень у 13,0% хворих, 2-а – 28,3%, 3-а – 19,6%, відсутність стеатозу – у 39,1% хворих. На початкових стадіях стеатозу в гепатоцитах периферійної зони сегментів значна кількість лізосом, які мають вигляд ліпофусцинових гранул, які містять ліпідний, електронно-щільний, дрібно-зернистий, пігментний компонент, збереженість структури органел, гіперплазовані міто-хондрії. При вираженому стеатозі спостерігаються щільні ліпідні вакуолі, які займають більшу частину цитоплазми гепатоцитів та витісняють органели, деформують ядро клітин, ушкоджують поверхневі мембрани мітохондрій. У перипортальній зоні, на межі контакту гепатоцитів, які містять ліпідні гранули, і лімфомоноцитарного інфільтрату спостерігається виражена активація купферівських клітин, недостатність гранул в клітинах ІГО, їх трансформація у фібробласти, виражене відкладання колагенових волокон.

Ключові слова: хронічний гепатит С, печінка, стеатоз, електронна мікроскопія.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КРИПТОКОКОЗУ ЛЕГЕНЬ І ЦНС ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІД

¹ **Волос Л.І.** <https://orcid.org/0000-0002-1733-589X>

² **Столяр Г.Л.** <https://orcid.org/0000-0002-9454-8442>

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро», Львів, Україна

Liliya.volos@gmail.com

Актуальність. Криптококоз є важливою опортуністичною інфекцією, яка найчастіше проявляється менінгітом або менінгоенцефалітом, особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Захворювання легень зустрічаються рідше, але, ймовірно, вони недостатньо діагностуються через неспецифічний характер симптомів або підвищену частоту інших легеневих опортуністичних інфекцій.

Ціль: встановити патоморфологічні особливості криптококового ураження легень і ЦНС при ВІЛ-інфекції/СНІД.

Матеріали та методи. Патоморфологічне дослідження проведене на автопсійному матеріалі померлих, у яких ВІЛ-інфекція була діагностована прижиттєво з серологічною верифікацією і хворі перебували на обліку в Центрі СНІДу. Для виявлення криптококів у тканині легень і головного мозку застосовували забарвлення за Ціль-Нільсеном, ставили ШИК-реакцію (PAS). Стандартні гістологічні препарати досліджували під мікроскопом для уточнення чи встановлення наступних даних: наявність криптококів (як капсульованих, так і без капсули), їх локалізацію і щільність розташування, наявність запального інфільтрату і його вираженість.

Результати. Гістопатологія ураження легень при криптококозу характеризується наявністю гранульом з численними криптококами та лімфо-макрофагальною реакцією з багатоядерними клітинами типу Лангханса. Загальна кількість криптококів в полі зору від помірної до значної, дисемінація їх нерівномірна, локалізація – в інтерстиції та серед запального інфільтрату, криптококи округлої форми, в тому числі інкапсульовані, окремі деформовані. Криптококоз головного мозку при ВІЛ-інфекції/СНІД характеризувався скупченням численних криптококів в розширеному периваскулярному просторі і серед запального інфільтрату в оболонках мозку і мозочка.

Висновки. Дисемінація криптококозу у вигляді менінгіту та менінгоенцефаліту є прогностично не сприятливою ознакою перебігу захворювання. Криптококова хвороба легень характеризувалася поліморфною гістологічною картиною з наявністю інтерстиційного інфільтрату та гранульом з багатоядерними клітинами типу Лангханса і численними криптококами.

Ключові слова: Криптококоз, пневмонія, менінгоенцефаліт, гістопатологія, гранульома, ВІЛ-інфекція/СНІД.

Актуальність. Криптококоз – це інвазивний мікоз, який спричинений умовно-патогенними дріжджеподібними грибами роду *Cryptococcus spp.* Хоча гриби *Cryptococcus spp.* досить поширені в навколишньому середовищі та ідентифіковано понад 30 їх видів, лише два з них – *Cryptococcus neoformans* і *Cryptococcus gattii* – зумовлюють більшість інфекцій людини і є причиною значної захворюваності та смертності [1]. За результатами досліджень авторів щороку реєструється близько одного мільйона випадків криптококозу, що призводить до 625 000 смертей [2]. У Сполучених

Штатах зафіксовано близько 0,4–1,3 випадків на 100 000 населення і 2–7 випадків на 100 000 людей, уражених СНІДом [3]. Пригнічення імунітету є основним механізмом, який бере участь у спричиненні криптококової інфекції. Такі захворювання, як ВІЛ-інфекція/СНІД зі щорічним стрімким ростом [4, 5], цукровий діабет, хронічні захворювання печінки, нирок, гематологічні злоякісні новоутворення, тривале застосування стероїдів і трансплантація органів зазвичай пов'язані з розвитком криптококової інфекції [6, 7].

Криптококоз є важливою опортуністичною інфекцією, яка найчастіше проявляється менінгітом або менінгоенцефалітом, особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Захворювання легень зустрічаються рідше, але, ймовірно, вони недостатньо діагностуються через неспецифічний характер симптомів або підвищену частоту інших легеневих опортуністичних інфекцій. Часто зустрічається комбінована інфекція легень і центральної нервової системи (ЦНС) [8]. Інші локалізації інфекції включають кістково-м'язову систему, шкіру та м'які тканини, нирки, передміхурову залозу, черевну порожнину або шлунково-кишковий тракт і очі, які можуть виникнути або в поєднанні з інфекцією легень та/або ЦНС, або ізольовано [1,9].

Переважає більшість випадків криптококозу, яка описана раніше в зарубіжній літературі, була пов'язана зі СНІДом, проте ендемічність інфекції *Cryptococcus gattii* була в основному обмежена тропічними та субтропічними регіонами. Помітним винятком є поява *Cryptococcus gattii* у Ванкувері (Канада) і тихоокеанській північно-західній частині США з 1999 року [10, 11]. Більшість з 59 випадків, які спочатку були описані, виникли у пацієнтів з імунodefіцитом. Сімдесят п'ять відсотків випадків були ізольовані в легенях, а 25% включали ураження ЦНС. У пацієнтів із ураженням легень у 68% випадків діагностувалися поодинокі або множинні легеневі вузлики [11, 12].

Вибір і тривалість лікування легеневого криптококозу залежить, насамперед від імунного статусу та тяжкості захворювання і від наявних патологій у хворого і його стану [13, 14, 15, 16]. Рівень смертності від легеневого криптококозу з часом покращується, але все ще значно варіює залежно від імунного статусу та супутніх захворювань організму-хазяїна, а також від наявності чи відсутності одночасного менінгіту чи дисемінованого криптококозу [17]. Дати точну прогностичну оцінку наслідків криптококозу є важко через ймовірну недостатню діагностику безсимптомних та/або легких випадків, які мали б більш сприятливий прогноз. У 1990–2000-х роках смертність від легеневого криптококозу становила до 55% у пацієнтів, які не були інфіковані ВІЛ [18], і

74% у пацієнтів з ВІЛ [19], хоча слід зазначити, що всі летальні випадки в цих дослідженнях включали дисеміновані захворювання.

Ціль: встановити патоморфологічні особливості криптококового ураження легень і ЦНС при ВІЛ-інфекції/СНІД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Патоморфологічне дослідження проведене на автопсійному матеріалі померлих, у яких ВІЛ-інфекція була діагностована прижиттєво з серологічною верифікацією; при чому хворі перебували на обліку в Центрі СНІДу. При проведенні макроскопічного методу дослідження вивчався стан внутрішніх органів померлих. Гістологічні дослідження автопсійного матеріалу проводилися із застосуванням універсального світлового мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH). Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Зразки тканин легень і головного мозку після загального дослідження фіксували в 10% нейтральному забуференому розчині формаліну, з наступним зневодненням у спиртах зростаючої концентрації і заливкою в парафін за стандартною методикою. З парафінових блоків зі зразками тканини на ротаційному мікротомі Leica RM2235 виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, які наносили на предметні скельця з адгезивним покриттям. Депарафінові гістологічні зрізи забарвлювалися гематоксиліном та еозином за стандартною методикою. Для виявлення криптококів у тканині легень і головного мозку застосовували забарвлення за Ціль-Нільсеном, ставили ШИК-реакцію (PAS).

Стандартні гістологічні препарати досліджували під мікроскопом для уточнення чи встановлення наступних даних: наявність криптококів (як капсульованих, так і без капсули), їх локалізацію і щільність розташу-

вання, наявність запального інфільтрату і його вираженість.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами проведено патоморфологічне дослідження чотирьох випадків смерті хворих від ускладнень ВІЛ-інфекції. Серед них – три жінки та один чоловік віком 32–55 років. Проте прижиттєво етіологія вторинних захворювань не була діагностована або була хибною, відтак призначалася не адекватна терапія. Зокрема, у двох випадках були діагностовані токсоплазмоз мозку та туберкульозний менінгіт.

Усі померлі особи мали ураження мозку та оболонок, у двох – поєднувалися з ураженням легень, ще у двох – з ураженням печінки, селезінки, брижових лімфовузлів, яєчників.

Під час макроскопічного дослідження уражених криптококом легень виявлялися неспецифічні зміни, зокрема нерівномірна гіперемія, локальні дрібні ущільнення, нечітко виражена зернистість, дрібні геморагії, набряк.

У головному мозку зміни були також неспецифічні, хоча дещо більш виражені – незначне ущільнення білої речовини півкуль, набряк, діapedезні геморагії; в однієї особи – на тлі поєднання криптококозу та кандидозу мозку – ви-

являлися дрібні фокуси розм'якшення в корі і білій речовині півкуль та в підкіркових ядрах. Уражені оболонки мозку були набряклі, тьмяні з дрібними геморагіями, у двох осіб вони мали «драглистий» вигляд. Макроскопічні зміни у печінці, селезінці, лімфовузлах та яєчниках не інформативні.

Під час мікроскопічного дослідження легень виявлялися круглоклітинна інфільтрація інтерстицію, гранульоми з численними криптококами та лімфо-макрофагальною реакцією з домішкою багатоядерних клітин (рис.1). Загальна кількість криптококів в полі зору від помірної до значної, дисемінація їх нерівномірна, локалізація – в інтерстиції та серед запального інфільтрату, криптококи округлої форми, в тому числі інкапсульовані, окремі деформовані. Інші зміни в легенях – гіперемія судин, еритростази, дрібні геморагії, емфізема, в бронхах – епітелій звичайний, локальна круглоклітинна інфільтрація слизової, гіперплазія слизових залоз, гіперемія судин.

Під час мікроскопічного дослідження в головному мозку виявлялися вогнищеві та периваскулярні інфільтрати з лімфоцитів, плазмочитів, макрофагів, периваскулярні кистозні порожнини, заповнені вільно розташованими блідо-голубими сферичними тільцями. У зрі-

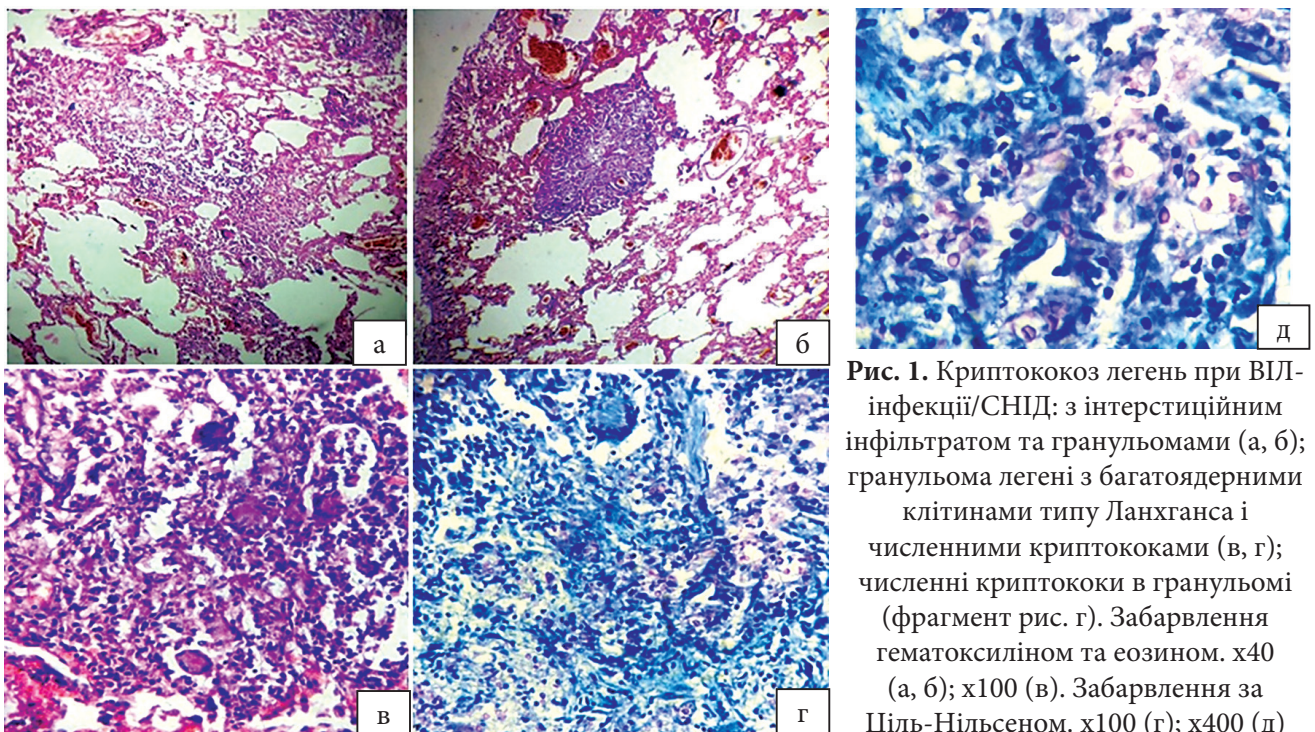


Рис. 1. Криптококоз легень при ВІЛ-інфекції/СНІД: з інтерстиційним інфільтратом та гранульомами (а, б); гранульома легень з багатоядерними клітинами типу Лангганса і численними криптококами (в, г); численні криптококи в гранульомі (фрагмент рис. г). Забарвлення гематоксиліном та еозином. x40 (а, б); x100 (в). Забарвлення за Ціль-Нільсеном. x100 (г); x400 (д)

зах, пофарбованих гематоксиліном та еозином, криптококи виглядають як сферичні базofilні тільця, які можуть нагадувати *congrua amyloacea*. Криптококи поодинокі – з однією брунькою поділу, окремі з них мають різної вираженості прозору капсулу (криптококи – фуксинофільні при фарбуванні за Ціль-Нільсеном та фіолетові при фарбуванні PAS); амілоїдні тільця, периваскулярний незначний гліоз, периваскулярний та перицелюлярний набряк, діapedезні геморагії; в оболонках мозку – виражена лімфо-макрофагально-епітеліоїдна інфільтрація з домішкою окремих гігантських багатоядерних клітин типу Ланхганса, численні скупчення та вільно розташовані криптококи, набряк, дрібні кальцинати, фіброз (рис. 2).

Проаналізовані випадки свідчать про чітку морфологію криптококової інфекції на мікроскопічному рівні в поєднанні з неочевидною макроскопічною картиною в мозку та легенях, в тому числі на фоні медикаментозного патоморфозу, а також про неспецифічні клінічні симптоми типової опортуністичної інфекції на фоні ВІЛ.

Загалом, патологічні та клінічні прояви після інфікування вірусом імунодефіциту людини пов'язані з прогресуючим зниженням клітинно-опосередкованого імунітету через порушення функціонування клітин CD4+[20, 21]. Внаслідок зниження імунітету різко зросла частота деяких мікозів, особливо системного криптококозу. У хворих на СНІД частота опортуністич-

них грибкових інфекцій, включаючи будь-які види грибків, які провокують як локалізоване, так і генералізоване захворювання, за різними повідомленнями становила 58–81%, причому 10–20% цих пацієнтів померли внаслідок грибкових інфекцій. Загальновідомо, що криптококова інфекція у хворих на СНІД часто спричиняє смертельне захворювання [22, 23, 24].

Гістопатологія ураження легень при криптококозу у хворих на СНІД, за даними авторів, має свої варіанти та особливості, які можуть дещо відрізнятися і на що потрібно звертати увагу [25] Перший варіант характеризується проліфераціями криптококів в інтерстиції з гістіоцитарною відповіддю і в альвеолах. Архітектура легені не змінена, але залучені альвеоли злегка розширені як проліферуючими криптококами, так і реагуючими гістіоцитами. Криптококи помітні також в капілярах. Однак кількість внутрішньоальвеолярних уражень різна від пацієнта до пацієнта.

У другому варіанті змін вогнища нечисленні, і спостерігається вогнищева проліферація криптококів із значною гістіоцитарною відповіддю. Криптококи широко поширені в легенях, уражають багато альвеол, і супроводжуються гістіоцитами та багатоядерними гігантськими клітинами, які нещільно агреговані. Типові гігантські клітини Ланхганса зустрічаються також. Криптококи видно як позаклітинні та внутрішньоклітинні дріжджові клітини з брунькувальними формами в обох місцях.

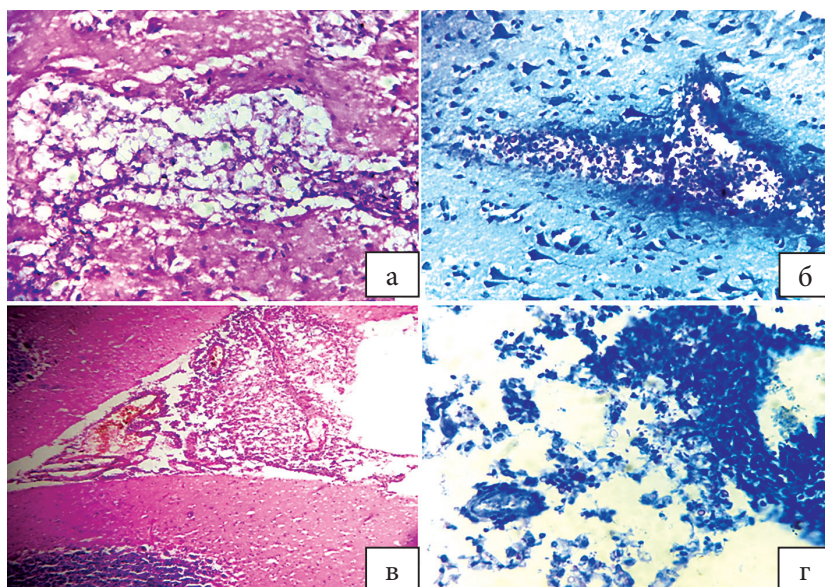


Рис. 2. Криптококоз головного мозку при ВІЛ-інфекції/СНІД: скупчення численних криптококів в розширеному периваскулярному просторі (а, б); і серед запального інфільтрату в оболонках мозку і мозочка (в, г). Забарвлення гематоксиліном та еозином. х400 (а), х100 (в). Забарвлення за Ціль-Нільсеном. х400 (б, г)

У третьому варіанті, за даними авторів [25] спостерігається масивна проліферація криптококів як у розширених альвеолах, так і в капілярах та інтерстиції, а міжальвеолярні перетинки руйнуються. Присутня гістіоцитарна та гігантоклітинна відповідь, а також вогнищеві крововиливи. У пацієнтів зі СНІДом при застосуванні високоактивної антиретровірусної терапії криптококові ураження, що розвинулися, мають свої характерні особливості. Розсіяні вузлики складаються зі щільних проліферацій криптококів з утворенням крайового фіброзу, включаючи гістіоцити, багатоядерні гігантські клітини типу сторонніх тіл та інфільтрат із CD4+ клітин. При чому не виявлено уражень міжальвеолярних перетинок і вузликівих скупчень.

У наших випадках криптококозу у хворих на СНІД мали місце перший і другий варіанти ураження легень. Діагностувалися круглоклітинна інфільтрація інтерстицію, гранульоми з численними криптококами та лімфо-макрофагальною реакцією з домішкою багатоядерних клітин. Частина легені, інфікованої криптококами, характеризувалася збереженням повітряним простором. Дисемінація криптококозу у вигляді менінгіту та менінгоенцефаліту була характерною у всіх наших випадках і є прогностично не сприятливою ознакою перебігу захворювання.

ВИСНОВКИ

Криптококоз є важливою опортуністичною грибковою інфекцією, особливо у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Менінгіт є найпоширенішим проявом криптококозу і прогностично несприятливою ознакою захворювання, проте криптококова хвороба легень, ймовірно, недостатньо діагностована. Ураження легень зустрічається рідше порівняно з ураженням ЦНС і варіює від безсимптомної (за даними літератури) колонізації легень до важкої пневмонії з дихальною недостатністю (за результатами нашого дослідження). Зміни в ЦНС, чітко верифіковані під час мікроскопічного дослідження, не мали специфічних макроскопічних ознак, зокрема були незначні ущільнення білої

речовини півкуль, набряк, діapedезні геморагії, «драглистий» вигляд мозкових оболонок.

Таким чином, чітка мікроскопічна картина криптококозу поєднувалася з неочевидними клінічними та макроскопічними змінами, подібними до інших опортуністичних інфекцій при ВІЛ, в тому числі на фоні медикаментозного патоморфозу.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar;30(1):179-206. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.006.
2. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govenader N, Pappas PG, Chiller TM: Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. AIDS. 2009, 23:525-30. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283222ffac
3. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, Gardner T, Sattah M, de Leon GP, Baughman W, Hajjeh RA. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. Clin Infect Dis. 2003 Mar 15;36(6):789-94. DOI: 10.1086/368091.
4. ВІЛ-інфекція в Україні. Інф. бюлетень № 46. – К. : МОЗ України, Інф. Центр профілактики і боротьби зі СНІДом, 2016. – 3 с.
5. ВІЛ-інфекція в Україні. Інф. Бюлетень № 52. – К. : МОЗ України, Центр громадського здоров'я, 2021. – 14 с.
6. Lin YY, Shiau S, Fang CT. Risk factors for invasive *Cryptococcus neoformans* diseases: a case-control study. PLoS One. 2015 Mar 6;10(3):e0119090. DOI: 10.1371/journal.pone.0119090.

7. Silveira FP, Husain S, Kwak EJ, Linden PK, Marcos A, Shapiro R, Fontes P, Marsh JW, de Vera M, Tom K, Thai N, Tan HP, Basu A, Soltys K, Paterson DL. Cryptococcosis in liver and kidney transplant recipients receiving anti-thymocyte globulin or alemtuzumab. *Transpl Infect Dis.* 2007 Mar;9(1):22-7. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2006.00149.x.
8. Suwatanapongched T, Sangsatra W, Boonsarngsuk V, Watcharananan SP, Incharoen P. Clinical and radiologic manifestations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients and their outcomes after treatment. *Diagn Interv Radiol.* 2013 Nov-Dec;19(6):438-46. DOI: 10.5152/dir.2013.13049
9. Баран С. З., Дядик О. О. Патоморфологічна характеристика криптококозу легень та нирок при ВІЛ-інфекції/СНІД. *Медична інформатика та інженерія.* 2022, № 3: 54-59. DOI: 10.11603/mie.1996-1960.2022.3.13376
10. Chambers C, MacDougall L, Li M, Galanis E. Tourism and specific risk areas for *Cryptococcus gattii*, Vancouver Island, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2008 Nov;14(11):1781-3. DOI: 10.3201/eid1411.080532
11. Hoang LMN, Maguire JA, Doyle P, Fyfe M, Roscoe DL. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J Med Microbiol.* 2004 Sep;53(Pt 9):935-940. DOI: 10.1099/jmm.0.05427-0
12. MacDougall L, Kidd SE, Galanis E, Mak S, Leslie MJ, Cieslak PR, Kronstad JW, Morshed MG, Bartlett KH. Spread of *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and detection in the Pacific Northwest, USA. *Emerg Infect Dis.* 2007 Jan;13(1):42-50. DOI: 10.3201/eid1301.060827
13. Chang CC, Hall V, Cooper C, Grigoriadis G, Beardsley J, Sorrell TC, Heath CH; and the Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee. Consensus guidelines for the diagnosis and management of cryptococcosis and rare yeast infections in the haematology/oncology setting, 2021. *Intern Med J.* 2021 Nov;51 Suppl 7:118-142. DOI: 10.1111/imj.15590
14. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TC. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010 Feb 1;50(3):291-322. DOI: 10.1086/649858.
15. Chen SC, Sorrell TC, Chang CC, Paige EK, Bryant PA, Slavin MA. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern Med J.* 2014 Dec;44(12b):1315-32. DOI: 10.1111/imj.12597
16. Singh N, Forrest G; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Dec;9 Suppl 4:S192-8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02911.x
17. Hevey MA, George IA, Raval K, Powderly WG, Spec A. Presentation and Mortality of Cryptococcal Infection Varies by Predisposing Illness: A Retrospective Cohort Study. *Am J Med.* 2019 Aug;132(8):977-983.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.026
18. Vilchez RA, Linden P, Lacomis J, Costello P, Fung J, Kusne S. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non-aids patients. *Chest.* 2001 Jun;119(6):1865-9. DOI: 10.1378/chest.119.6.1865
19. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, Chouaid C, Rozenbaum W, Meynard JL, Poirot JL, Frottier J, Mayaud C. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1995 Sep;21(3):628-33. DOI: 10.1093/clinids/21.3.628
20. Dupont B, Graybill JR, Armstrong D, Laroche R, Touzé JE, Wheat LJ. Fungal infections in AIDS patients. *J Med Vet Mycol.* 1992;30 Suppl 1:19-28. DOI: 10.1080/02681219280000731
21. Domer J.E.; Murphy, J.W.; Deepe, G.S.; Franco, M. Immunomodulation in the mycoses. *J Med Vet Mycol* 1992;30 (Suppl 1):157-66(S). DOI: 10.1080/02681219280000851
22. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1989 Sep 21;321(12):794-9. DOI: 10.1056/NEJM198909213211205. PMID: 2671735.

23. Sugar AM. Overview: cryptococcosis in the patient with AIDS. *Mycopathologia*. 1991 Jun;114(3):153-7. DOI: 10.1007/BF00437205. PMID: 1886640.
24. Cameron ML, Bartlett JA, Gallis HA, Waskin HA. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis*. 1991 Jan-Feb;13(1):64-7. DOI: 10.1093/clinids/13.1.64. PMID: 2017634.
25. Shibuya K, Coulson WF, Wollman JS, Wakayama M, Ando T, Oharaseki T, Takahashi K,

Naoe S. Histopathology of cryptococcosis and other fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Infect Dis*. 2001;5(2):78-85. DOI: 10.1016/s1201-9712(01)90030-x.

Article history:

Received: 05.02.24

Revision requested: 08.02.2024

Revision received: 21.02.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF CRYPTOCOCCOSIS OF THE LUNGS AND CNS IN CASE OF HIV-INFECTION/AIDS

¹ Volos L.I., ² Stoliar H.L.

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Pathology Bureau»,
Lviv, Ukraine

Liliya.volos@gmail.com

Background. Cryptococcosis is an important opportunistic infection that most commonly presents with meningitis or meningoencephalitis, especially in HIV-infected patients. Pulmonary disease is less common but is probably underdiagnosed because of the nonspecific nature of symptoms or the increased frequency of other pulmonary opportunistic infections.

Aim: to investigate the pathomorphological features of cryptococcal lesions of the lungs and central nervous system in case of HIV infection/AIDS.

Materials and methods. Pathomorphological examination was carried out on the autopsy material. HIV infection was diagnosed in the patients during life with serological verification and the patients were registered at the AIDS Center. Ziehl-Neelsen staining, and PAS reaction were used to detect cryptococci in lung and brain tissue. Standard histological preparations were examined under a microscope to clarify or establish the following data: the presence of cryptococci (both encapsulated and non-encapsulated), their localization and density, the presence of an inflammatory infiltrate and its severity.

Results. The histopathology of lung lesions in cryptococcosis is characterized by the presence of granulomas with numerous cryptococci and a lympho-macrophagic reaction with multinucleated cells of the Langhans type. The total number of cryptococci in the field of vision (x400) is moderate to significant, their dissemination is uneven, localization is in the interstitium and among the inflammatory infiltrate, cryptococci are round in shape, including encapsulated, some deformed. Cryptococcosis of the brain in case of HIV infection/AIDS was characterized by the accumulation of numerous cryptococci in the expanded perivascular space and among the inflammatory infiltrate in meninges of the brain and cerebellum.

Conclusion. Dissemination of cryptococcosis in the form of meningitis and meningoencephalitis is a prognostically unfavorable sign of the course of the disease. Cryptococcal lung disease was characterized by a polymorphic histological picture with the presence of an interstitial infiltrate and granuloma with multinucleated cells of the Langhans type and numerous cryptococci.

Key words: Cryptococcosis, pneumonia, meningoencephalitis, histopathology, granuloma, HIV infection/AIDS.

РЕАБІЛІТАЦІЯ ЖІНОК ЗРІЛОГО ВІКУ З АЛІМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦІЙНИМ ОЖИРІННЯМ І-ІІ СТУПЕНЯ

Грейда Н.Б. <https://orcid.org/0000-0003-1107-9976>

Андрійчук О.Я. <https://orcid.org/0000-0003-4415-4696>

Ульяницька Н.Я. <https://orcid.org/0000-0002-7369-8935>

Лавринюк В.Є. <https://orcid.org/0000-0002-0962-8932>

Кирилюк В.В. <https://orcid.org/0000-0001-8761-6286>

Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

Greida.Natalja@vnu.edu.ua

Актуальність. Ожиріння є хронічним рецидивуючим захворюванням, що проявляється надлишковим накопиченням жирової тканини і є наслідком дисбалансу споживання і витрати енергії в осіб зі спадковою схильністю або за її відсутності. Для лікування ожиріння потрібно нормалізувати харчування та спосіб життя, виконувати терапевтичні вправи за розробленою схемою фізичних навантажень для поліпшення метаболізму, які можна поєднувати з фармакотерапією, збільшувати рівень фізичної активності.

Мета дослідження: Визначення ефективності програми реабілітації жінок із аліментарно-конституційним ожирінням І-ІІ ступеня, спрямованої на зниження та утримання маси тіла, покращення функціонального стану організму та підвищення якості їхнього життя.

Матеріали та методи дослідження. До експериментальної було залучено 40 жінок $37 \pm 1,1$ років з аліментарно-конституційним ожирінням І-ІІ ступеня. Жінки були розподілені по 20 осіб на дві групи: контрольну та основну. У контрольній групі виконували загальнорозвиваючі фізичні вправи один-два рази в день, займалися дозованою ходьбою, відвідували масажиста, дотримувались порад дієтолога. В основній групі обов'язковою складовою були терапевтичні вправи вранці тривалістю 20–25 хв з виконанням у швидкому темпі. Програма включала спеціальні комплекси терапевтичних вправ, які впливають на жировий, вуглеводний та білковий обмін.

Результати. Після експерименту було зафіксовано позитивну динаміку антропометричних показників в обох групах. При цьому, вищий рівень динаміки спостерігався в основній групі. Після експерименту оцінка якості життя жінок зрілого віку обох груп показала підвищення рівня функціонування у повсякденній діяльності та покращення фізичного стану. Реабілітація зумовила підвищення якості життя пацієнтів в обох групах досліджуваних при вищому рівні в основній групі. В ОГ результати опитувальника SF-36 показали зростання всіх компонентів якості життя пацієнток. Найбільший прогрес зафіксовано у фізичній активності; рольовому фізичному функціонуванні; життєздатності; психологічному здоров'ї.

Висновки. Результати дослідження підтвердили можливість засобами реабілітації корекцію антропометричних показників пацієнток зрілого віку осіб з аліментарно-конституційним ожирінням І-ІІ ступеню та підвищення рівня фізичної активності, що зумовило відновлення їхнього здоров'я.

Ключові слова: антропометричні показники, терапевтичні вправи, фізична активність, функціональний стан, якість життя.

Актуальність. Ожиріння – це стан, коли в організмі людини відкладається надлишок жирової тканини. Згідно протоколу надання медичної допомоги, ожиріння (Код МКХ 10: E 66.0 – аліментарно-конституційне ожиріння) є хронічним рецидивуючим захворюванням, що проявляється надлишковим накопиченням жирової тканини і є наслідком дисбалансу споживання і витрати енергії в осіб зі спад-

ковою схильністю або за її відсутності. За класифікацією, аліментарно-конституційне ожиріння відноситься до первинного, гіпоталамічне, церебральне та змішане – до дієтофального. Вторинним ожирінням є наднирникове (синдром або хвороба Іценка-Кушинга), панкреатичне (гіперінсулінізм), гіпотиреоїдне та гіпогонадне [1].

Виділяють п'ять ступенів ожиріння за

результатами співвідношення маси тіла до зросту в квадраті згідно Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дорослих» від 2023 року. Визначення тяжкості захворювання проводиться, виходячи з розрахунку індексу маси тіла (ІМТ). Цей показник одержують шляхом ділення маси тіла на зріст особи в метрах в квадраті. При здоровій вазі тіла ІМТ становить від 18,5 кг/м² до 24,9 кг/м², при надлишкової масі тіла від 25 кг/м² до 29,9 кг/м². Ожиріння I ступеня відзначають, якщо вага тіла збільшується від 30 кг/м² до 34,9 кг/м². При II ступені ожиріння маса тіла зростає від 35 кг/м² до 39,9 кг/м². При III, IV, V ступенях ожиріння вага тіла перевищує норму понад 40, 50, 60 кг/м² відповідно [2, 3]. Не дивлячись на значну кількість факторів, які можуть зумовити розвиток захворювання, серед яких і нервово перенапруження та стреси, і гіперфункція підшлункової залози, і погана робота щитовидної залози, і порушення функцій гіпоталамуса та інші, зазвичай ожиріння супроводжується переїданням та зниженою фізичною активністю.

Загальне клінічне обстеження пацієнтів із ожирінням також включає вимірювання окружності талії та стегон, визначення пропорції тіла пацієнта. З метою підбору адекватного лікування визначають артеріальний тиск (наявність артеріальної гіпертензії), пацієнти здають загальні аналізи крові та сечі, проводять визначення глюкози в крові натще з наступним проведенням орального глюкозотолерантного тесту та ліпідний спектр крові. Важливими обстеженнями є рентгенограма кистей рук для визначення «кісткового віку», УЗД щитоподібної залози та надниркових залоз, гормональне дослідження. Планування лікування та реабілітації передбачає обговорення з пацієнтом можливих причин зайвої ваги та збір інформації по спадковості стосовно ожиріння, цукрового діабету другого типу та інших захворювань.

Для лікування ожиріння потрібно нормалізувати харчування та спосіб життя, виконувати терапевтичні вправи за розробленою схемою фізичних навантажень для поліпшення метаболізму, які можна поєднувати з фармакотерапією. Як зазначено в Стандартах, необхід-

но заохочувати пацієнтів збільшувати рівень фізичної активності. Навіть якщо в результаті вони не знижують масу тіла, це призводить до зниження ризику розвитку цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань [2, 4].

За результатами досліджень Gomez-Ambrosi J., Silva C., Galofre JC., не дивлячись на те, що ІМТ рекомендується міжнародними організаціями охорони здоров'я для визначення стандартів маси тіла відносно зросту особи, цей показник не відрізняє жирові відкладення від інших тканин тіла (м'язів, кісток, води). Автори звертають увагу на необхідність вимірювання співвідношення талії до стегон, товщини шкірної складки та біоелектричного опору для визначення відсотка ваги, який є жиром в організмі. У статті було оцінено ступінь помилкової класифікації при діагностиці ожиріння за допомогою ІМТ у порівнянні з прямим визначенням відсотка жиру в організмі (BF%). Після вимірювання ІМТ, BF% за допомогою плетизмографії з витісненням повітря було обґрунтовано, що серцево-судинні та метаболічні ризики мають особи з ожирінням відповідно до ІМТ та особи без ожиріння відповідно до ІМТ, але, які страждають ожирінням на основі жиру в організмі. Дане дослідження показало, що рівні кардіометаболічних факторів ризику, таких як С-реактивний білок, також були вищими в осіб із худорлявою та надмірною вагою, класифікованих за ІМТ, з BF% у межах діапазону ожиріння. Отже, робота фізичних терапевтів з особами з ожирінням повинна проводитись на основі діагностики ІМТ та визначення відсотка жиру в організмі (BF%) [5].

Пацієнткам зрілого віку з ожирінням I та II ступеня, окрім раціонального харчування, необхідно отримувати регулярні фізичні навантаження. Якщо немає протипоказань, то потрібно займатися спеціальними терапевтичними вправами 30–60 хвилин. Рекомендованими є терапевтичні вправи, які мають велику амплітуду рухів та залучають у роботу великі групи м'язів верхніх, нижніх кінцівок і тулубу. Ефективним є виконання терапевтичних вправ з різних вихідних положень – стоячи, сидячи, лежачи на спині та лежачи на животі. Пацієнток потрібно орієнтувати на велику кіль-

кість повторень рухів (20–30 разів і більше) та високу інтенсивність вправ. Бажано займатися терапевтичними вправами кожного дня. При регулярних заняттях 4–6 разів на тиждень з урахуванням зменшення калорійності спожитих продуктів, зниження маси на 6–8 кг можна досягти за три-чотири тижні, адже існує значна гетерогенність метаболічних ускладнень, асоційованих з ожирінням. [6, 7, 8].

Ожиріння у жінок нерідко призводить не лише до погіршення фізичного стану, але й зумовлює підозру на депресію. Особи з надмірною вагою та ожирінням часто піддаються стигматизації, що призводить до упередженого відношення та соціальної нерівності [9, 10].

Зазвичай, у жінок, які не отримують адекватні фізичні навантаження, маса тіла більше, ніж у тих, в кого рухова активність вища. Збільшення маси тіла відбувається в основному за рахунок більшого відкладення жиру. У жінок, які періодично займаються оздоровчими видами гімнастики, можливості серця, легень та інших органів значно більші. За рахунок цього фізичне навантаження переноситься ними легше, а період відновлення після навантажень є значно коротшим. Стимулом до занять оздоровчими видами гімнастики для жінок є удосконалення форм фігури, зниження ваги, розвиток фізичних якостей, зміцнення здоров'я. Оздоровчі види гімнастики можуть повною мірою забезпечити належний рівень фізичного розвитку та підвищити функціональні можливості жінки [11, 12, 13].

Під впливом регулярних занять терапевтичними вправами відбувається покращення діяльності органів дихання, спостерігається збільшення рухливості грудної клітки зумовленої збільшенням екскурсії легень, підвищенням показників життєвої ємності легень, а також зменшення частоти дихання у стані спокою. Серцевий м'яз під впливом фізичних навантажень зміцнюється, серце починає працювати економніше, у стані спокою частота серцевих скорочень зменшується, артеріальний тиск знижується у порівнянні з особами, які не отримують адекватних фізичних навантажень [14, 15, 16].

Ціль: Визначення ефективності програми

реабілітації жінок із аліментарно-конституційним ожирінням I–II ступеня, спрямованої на зниження та утримання маси тіла, покращення функціонального стану організму та підвищення якості їхнього життя.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До експериментально-дослідної роботи було залучено 40 жінок $37 \pm 1,1$ років з аліментарно-конституційним ожирінням I–II ступеня.

Критеріями включення до дослідження були хвороба на аліментарно-конституційне ожиріння I та II ступеня та згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були ускладнений перебіг хвороби хронічними захворюваннями; наявність вроджених або набутих патологій опорно-рухового апарату; наявність простудних захворювань на момент обстеження; невідповідність умовам включення.

Учасниці дослідження були ознайомлені з основними положеннями дослідження та підписали інформовану згоду на участь у ньому. Дослідження відповідали встановленим стандартам Гельсінкської декларації, прийнятої у 1964 р. та переглянутої 59-ю Генеральною асамблеєю ВМА, Сеул, жовтень 2008 р. Процедура були схвалені належним чином місцевим комітетом з питань етики.

Жінки зрілого віку, які приймали участь у дослідженні були розподілені по 20 осіб на дві групи: контрольну та основну. Особи, які входили до контрольної групи, за загальними рекомендаціями фізичного терапевта виконували загальнорозвиваючі фізичні вправи один-два рази в день, займалися дозованою ходьбою, відвідували масажиста, дотримувались порад дієтолога.

Жінки основної групи займалися за апробованою програмою фізичної терапії. Обов'язковою складовою були терапевтичні вправи вранці тривалістю 20–25 хв з виконанням у швидкому темпі, включаючи в комплекс вправ тривалі стрибки та біг. Програма включала спеціальні комплекси терапевтичних вправ, які впливають на жировий, вуглеводний та білковий обмін. Тривале виконання вправ на

витривалість (тривалі помірні навантаження) зумовлювало збільшення енерговитрат організму за рахунок згорання вуглеводів і жирів. Силкові вправи впливали на білковий обмін. При виборі терапевтичних вправ, визначенні швидкості та інтенсивності їх виконання враховували, що вправи на витривалість сприяють витраті великої кількості вуглеводів, виходу з депо нейтральних жирів, їх розщепленню і перетворенню в енергію. Рекомендовали використання фізичного навантаження середньої інтенсивності, що сприяє посиленій витраті вуглеводів та активізації енергетичного забезпечення за рахунок розщеплення жирів. Жінки виконували терапевтичні вправи циклічного характеру (тривала ходьба по пересіченій місцевості, біг у поєднанні з ходьбою), заняття на тренажерах, гімнастику з гантелями, щоб залучити до роботи м'язи спини і верхніх кінцівок. Окрім того, 1–2 рази на тиждень рекомендувалася лазня (сауна) з наступним прийомом теплої ванни або душу [6, 9].

Масаж застосовувався в комплексі із заняттями оздоровчою гімнастикою в тренажерному залі, а також у лазні (сауні) для посилення обмінних процесів. Досліджувані враховували, що після тренувань і після відвідування сауни (лазні) для втрати маси тіла не слід плавати в холодній воді та приймати холодний душ, тому що вони викликають спазм капілярів і виведення рідини (поту) загальмовується. Фізичні навантаження та позитивні емоції жінки отримували під час занять аквафітнесом. Згідно програми фізичної терапії було обумовлено обмеження споживання калорій за рахунок зменшення продуктів харчування насичених трансжирами, легкими вуглеводами та напівфабрикатами [6].

В основній групі рухова активність здійснювалася у вигляді макроциклів, які поділялися на три періоди: підготовчий, основний та підтримуючий. Метою підготовчого періоду було подолати знижену адаптацію до фізичного навантаження, отримати рухові навички, покращити фізичну працездатність жінок. Основний період був призначений для нарощення фізичних навантажень, підвищення рівня рухової активності, регулярних занять спеціальними

терапевтичними вправами та аквафітнесом. У підтримуючому періоді (санаторний, поліклінічний етап), який повинен тривати протягом всього подальшого життя, рекомендована рухова активність та терапевтичні вправи були спрямовані на те, щоб підтримати досягнуті результати реабілітації. Застосовувалися всі засоби тренувань, які використовувалися в основному періоді, з урахуванням самопочуття можна було збільшувати тривалість та темп.

Заняття терапевтичними вправами та аквафітнесом були тривалими (у підготовчому періоді від 20–30 хвилин, до 45–60 хв і більше в основному та підтримуючому), рухи виконувалися з великою амплітудою, до роботи залучалися великі м'язові групи, використовувалися махи, колові оберти у великих суглобах, вправи для тулуба (нахили, повороти, обертання), вправи з предметами. Значне місце займали вправи для зміцнення м'язів тулуба і живота, коригуючі та дихальні вправи. В основному періоді щільність занять досягала 60–70 %. Для досягнення найбільшого ефекту зміцнення серцево-судинної системи і спалювання жиру терапевтичні вправи виконувалися з інтенсивністю, при якій частота серцевих скорочень складала 65–80% від максимальної з швидкістю, що забезпечувала глибоке дихання без задишки.

На початку дослідження результати обстеження жінок контрольної та основної груп були статистично однорідними, що дозволило зробити висновки щодо ефективності програми фізичної терапії.

Контроль за зниженням маси тіла досліджуваних жінок зрілого віку проводили за результатами індексу маси тіла, окружності живота та сумарної товщини шкірної складки на задній поверхні плеча, на боці та на животі.

Як показало первинне дослідження, в обох групах антропометричні показники відповідали ожирінню I та II ступеню. За показником сумарної товщини шкірної складки вміст жирової тканини в організмі жінок був вище середнього і складав до 30%.

Для оцінки якості життя використовували опитувальник SF-36, як показник фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування особи, який дозволив оцінити

ефективність реабілітації. Він містить 36 запитань, що складають 8 шкал, які в свою чергу згруповані у два показники – фізичний компонент здоров'я та психологічний компонент здоров'я. Показники кожної шкали коливаються між 0 та 100 балів, де максимальне значення дорівнює 100 балів при повній відсутності обмежень або порушень здоров'я. Якість життя досліджуваних жінок на початку дослідження подано в табл. 2.

Первинне дослідження якості життя жінок з ожирінням дало можливість стверджувати, що якість життя не задовольняє їхні функціональні потреби.

Низька оцінка на початку експерименту за шкалами якості життя досліджуваних обох груп свідчить про обмеження функціонування у повсякденній діяльності, що пов'язано з незадовільним фізичним станом і здоров'ям.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Застосування програми фізичної терапії тривало 6 місяців. По завершенню цього періоду було проведено повторне дослідження, яке показало позитивну динаміку антропометричних показників в обох групах. При цьому, вищий рівень динаміки спостерігався в основній групі.

Після експерименту оцінка якості життя жінок зрілого віку обох груп показала підвищення рівня функціонування у повсякденній діяльності та покращення фізичного стану. Реабілітація зумовила підвищення якості життя пацієнтів в обох групах досліджуваних при вищому рівні в основній групі.

Реакція організму на навантаження у жінок обох груп також зазнала змін. Як свідчать експериментальні дані, у жінок основної групи після експерименту фізичне навантаження

Таблиця 1

Антропометричні показники жінок зрілого віку з аліментарно-конституційним ожирінням I–II ступеню при первинному дослідженні ($M \pm m$)

Групи	Показники		
	Індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$	Окружність живота, см	Сумарна товщина шкірної складки: на задній поверхні плеча, на боці, на животі, мм
ОГ (n=20)	32,56 $\pm$ 0,51	86,71 $\pm$ 0,35	63,46 $\pm$ 0,41
КГ (n=20)	32,25 $\pm$ 0,78	86,12 $\pm$ 0,29	64,69 $\pm$ 0,8
p<0,05			

Таблиця 2

Якість життя жінок зрілого віку з аліментарно-конституційним ожирінням I–II ступеню при первинному дослідженні ($M \pm m$)

Групи	ОГ (n=20)	КГ (n=20)
Шкала	Показники, бали	
Фізична активність (PF)	64,3 $\pm$ 4,5	62,6 $\pm$ 5,3
Рольове фізичне функціонування (RF)	67,1 $\pm$ 5,7	64,4 $\pm$ 6,5
Інтенсивність болю (BP)	79,4 $\pm$ 3,4	53,0 $\pm$ 4,4
Загальне здоров'я (GH)	73,2 $\pm$ 5,3	74,4 $\pm$ 5,7
Життєздатність (VT)	65,7 $\pm$ 7,8	65,6 $\pm$ 7,2
Соціальне функціонування (SF)	68,5 $\pm$ 6,6	71,3 $\pm$ 8,5
Рольове емоційне функціонування (RE)	76,8 $\pm$ 4,9	69,5 $\pm$ 9,6
Психологічне здоров'я (MH)	63,7 $\pm$ 2,2	67,4 $\pm$ 3,8
p<0,05		

зумовлювало збільшення ЧСС на 22–24 уд/хв та збільшення частоти дихання на 3 подихи, у порівнянні з початком експерименту (на 67 уд/хв; на 7–8 подихів). В той час, як у жінок КГ динаміка була нижчою. На початку експерименту після фізичного навантаження спостерігали підвищення ЧСС на 68 уд/хв та частоти дихання на 6–7 подихи, а після експерименту відповідно ЧСС збільшувалась на 33–35 уд/хв та частота дихання на 4 подихи.

У жінок КГ, що займалися за стандартною програмою реабілітації спостерігався менший прогрес показників, що характеризують стан фізичного благополуччя (показник фізичного функціонування становив $81,2 \pm 4,1$ балів порівняно з $94,3 \pm 4,5$ балів в ОГ). Також показники, що характеризують соціальне функціонування, емоційне функціонування та психологічне здоров'я були значно нижчими у КГ в порівнянні з ОГ.

В ОГ результати опитувальника SF-36 показали зростання всіх компонентів якості життя пацієнток. Найбільший прогрес зафіксовано у фізичній активності жінок, що включає самообслуговування, ходу, підйом сходами, перенесення ваги, а також виконання значних фізичних навантажень (з $64,3 \pm 4,5$ до $95,7 \pm 7,6$ балів); рольовому фізичному функціонуванні, що відображає ступінь, у якому здоров'я обмежує виконання звичайної діяльності (з $67,1 \pm 5,7$ до $94,3 \pm 4,5$ балів); життєздатності, як відчуття пацієнтом себе повним сил та енергії (з $65,7 \pm 7,8$ до $92,9 \pm 5,7$ балів); психологічному здоров'ї, що характеризує наявність депресії, тривоги, оцінює загальний показник позитивних емоцій (з $63,7 \pm 2,2$ до $91,9 \pm 7,9$ балів).

Отже, якість життя визнана невід'ємною частиною комплексного аналізу нових методів діагностики, профілактики та якості реабіліта-

Таблиця 3

Антропометричні показники жінок зрілого віку з аліментарно-конституційним ожирінням I–II ступеню при повторному дослідженні ($M \pm m$)

Групи	Показники		
	Індекс маси тіла, кг/м ²	Окружність живота, см	Сумарна товщина шкірної складки: на задній поверхні плеча, на боці, на животі, мм
ОГ (n=20)	$26,42 \pm 0,49$	$78,91 \pm 0,52$	$55,87 \pm 0,72$
КГ (n=20)	$29,35 \pm 0,61$	$82,26 \pm 0,38$	$59,14 \pm 0,23$
p<0,05			

Таблиця 4

Якість життя жінок зрілого віку з аліментарно-конституційним ожирінням I–II ступеню при повторному дослідженні ($M \pm m$)

Групи	ОГ (n=20)	КГ (n=20)
Шкала	Показники, бали	
Фізична активність (PF)	$95,7 \pm 7,6$	$74,6 \pm 5,3$
Рольове фізичне функціонування (RF)	$94,3 \pm 4,5$	$81,2 \pm 4,1$
Інтенсивність болю (BP)	$96,1 \pm 6,3$	$73,5 \pm 7,6$
Загальне здоров'я (GH)	$89,6 \pm 8,1$	$79,6 \pm 3,2$
Життєздатність (VT)	$92,9 \pm 5,7$	$80,1 \pm 6,4$
Соціальне функціонування (SF)	$91,4 \pm 5,8$	$74,9 \pm 9,5$
Рольове емоційне функціонування (RE)	$89,8 \pm 6,2$	$72,8 \pm 1,3$
Психологічне здоров'я (MH)	$91,9 \pm 7,9$	$77,4 \pm 7,2$
p<0,05		

ції жінок зрілого віку з ожирінням I–II ступеню. Покращення стану здоров'я пацієнток, підвищення функціональних показників, наближення якості життя жінок до рівня здорової особи було основними завданнями в процесі реабілітації, які були реалізовані засобами реабілітації. Було доведено, що оцінка якості життя може бути одним із основних критеріїв ефективності реабілітації жінок зрілого віку із аліментарно-конституційним ожирінням I–II ступеню.

ВИСНОВКИ

Втручання з контролю ваги в осіб з аліментарно-конституційним ожирінням I–II ступеню включає фізичне та психологічне обстеження, оцінку харчування, рівень рухової активності та моніторинг втрати ваги. Показники ефективності програми реабілітації, які підлягають вимірюванню, включають покращення якості життя зі збільшенням функціональної та фізичної активності, якісні та кількісні зміни у споживанні їжі, зміну антропометричних та функціональних показників та покращення фізичного та психологічно-емоційного стану організму. Результати дослідження підтвердили можливість засобами реабілітації коректувати антропометричні показники пацієнток зрілого віку осіб з аліментарно-конституційним ожирінням I–II ступеню та підвищити рівень фізичної активності, що зумовило відновлення їхнього здоров'я та профілактику подальшого розвитку захворювань, зумовлених ожирінням.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. LC form. Classifiers. [in Ukrainian]. [https://kod.poltavalk.com.ua/mkkh-10-am/65-klas-4-endokrynni-khvoroby-rozklady-kharchu-](https://kod.poltavalk.com.ua/mkkh-10-am/65-klas-4-endokrynni-khvoroby-rozklady-kharchu-vannya-ta-porushennya-obminu-rechovyn-e00-e89)
2. Standards of medical care «Obesity in adults». 2023.22 p. [in Ukrainian]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0427282-23#n11>.
3. Benz T. Herapeutic aspects of obesity (Literature review). Family Medicine. European practices. 2023;(3):88–92. DOI: 10.30841/2786-720X.3.2023.289357.
4. Electronic document «Evidence-based clinical guideline «Obesity in adults». 2023.108 p. [in Ukrainian]. <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/03/2023-kn-ozhyrinnya.pdf>
5. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millán D, Vila N, Ibañez P, Gil MJ, Valentí V, Rotellar F, Ramírez B, Salvador J, Frühbeck G. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity Int J Obes. 2012;36:286-94. DOI: 10.1038/ijo.2011.100.
6. Andriichuk O. Ya., Smetanina K.I., Hreida N. B., Serheiev V. M., Sitovskiy A. M., Tsiupak T. Ye. Obesity: prevention, treatment, physical therapy: educational and methodological manual. Lutsk. 2022.139 p. [in Ukrainian]. <https://evnuir.vnu.edu.ua/handle/123456789/21351>.
7. Hreida N., Navrotska M. Therapeutic gymnastics for obesity in younger schoolchildren. Modern health and rehabilitation technologies: materials of the 2nd Regional scientific and practical conference of young scientists. Lutsk. 2021;11:57-59. [in Ukrainian]. <https://evnuir.vnu.edu.ua/handle/123456789/20451>.
8. Chernyshov V. A. Metabolically healthy and unhealthy obesity: contemporary views on the main differences. Review. Ukrainian Therapeutic Journal. 2022;12:78-86. [in Ukrainian]. DOI: 10.30978/UTJ2022-1-78.
9. Andriichuk O., Ulianytska N., Sitovskiy A., Hreida N. Як не пропустити фізичному терапевту депресію у пацієнта? Physical culture and sport: scientific perspective. 2022;1:15–19. [in Ukrainian]. DOI: 10.31891/pcs.2022.1
10. Sklyarova O., Klymkovych O., Bilavka I., Tshnigryan G. Review of the International Atlas of Obesity: Prevalence Predictions and Strategies for Coping. Practitioner. 2023;1:45-56. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/754>.

11. Valenzuela P.L., Carrera-Bastos P., Castilho-Garcia A., Lieberman D.E., Santos-Lozano A., Lucia A. Obesity and the risk of cardiometabolic disease. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(7):475–494. DOI: 10.1038/s41569-023-00847.
12. Vaskan I.H., Yermiia Ya.I., Komarova T.V. The influence of recreational gymnastics on the body of 18–20-year-old women. *Bulletin of the Carpathian University.* 2023;39:18–23. [in Ukrainian]. doi: 10.15330/fcult.39.18–23.
13. Krutsevych T.Iu. Vorobiov M.T., Bezverkhnia H.V. Control in the physical education of children, adolescents and youth: a study guide. Kyiv: Olympic Literature. 2011.224 p. [in Ukrainian]. <https://reposit.uni-sport.edu.ua/handle/787878787/1171>.
14. Celik O., Yildiz B.O. Obesity and physical exercise. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2021;46(2):131–44. DOI: 10.23736/S2724-6507.20.03361-1.
15. Oppert JM., Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Carraça EV, Encantado J, Ermolao A, Pramono A, Farpour-Lambert N, Woodward E, Dicker D, Busetto L. Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. *Obes Rev.* 2021;22(4):e13273. DOI: 10.1111/obr.13273.
16. Petrovych V.V. Fitness as a means of reducing underweight in women. Physical education, sports and health culture in modern society. 2016.1(21):212–215. [in Ukrainian]. <https://sport.vnu.edu.ua/index.php/sport/article/view/508>.

Article history:**Received: 12.01.24****Revision requested: 15.01.2024****Revision received: 14.02.2024****Accepted: 25.03.2024****Published: 30.03.2024**

REHABILITATION OF WOMEN OF MATURE AGE WITH ALIMENTARY-CONSTITUTIONAL OBESITY I-II DEGREE

Hreida N.B., Andrijchuk O.Ya., Ulianytska N.Ya., Lavryniuk V.E., Kiriliuk V.V.

Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

Greida.Natalja@vnu.edu.ua

Background. Obesity is a chronic relapsing disease manifested by excessive accumulation of adipose tissue and is a consequence of an imbalance of energy intake and expenditure in individuals with a hereditary predisposition or in its absence. To treat obesity, it is necessary to normalize nutrition and lifestyle, perform therapeutic exercises according to a developed scheme of physical exertion to improve metabolism, which can be combined with pharmacotherapy, and increase the level of physical activity.

Aim: Determination of the effectiveness of the rehabilitation program for women with dietary and constitutional obesity of the I-II degree, aimed at reducing and maintaining body weight, improving the functional state of the body, and improving the quality of their life.

Materials and methods. 40 women aged 37±1.1 years with alimentary-constitutional obesity of the I–II degree were involved in the experimental study. 20 women were divided into two groups: control and main. In the control group, they performed general physical exercises once or twice a day, engaged in dosed walking, visited a massage therapist, followed the advice of a nutritionist. In the main group, therapeutic exercises in the morning lasting 20–25 minutes and performed at a fast pace were a mandatory component. The program included special sets of therapeutic exercises that affect fat, carbohydrate and protein metabolism.

Results. After the experiment, positive dynamics of anthropometric indicators were recorded in both groups. At the same time, a higher level of dynamics was observed in the main group. After the experiment, the assessment of the quality of life of mature women of both groups showed an increase in the level of functioning in everyday activities and an improvement in physical condition. Rehabilitation led to an increase in the quality of life of patients in both groups of subjects with a higher level in the main group. In OG, the results of the SF-36 questionnaire showed an increase in all components of the patients' quality of life. The greatest progress was recorded in physical activity; role physical functioning; viability; psychological health.

Conclusion. The results of the study confirmed the possibility of correction of the anthropometric parameters of adult female patients with dietary and constitutional obesity of the I–II degree and an increase in the level of physical activity, which led to the restoration of their health, by means of rehabilitation.

Key words: anthropometric indicators, therapeutic exercises, physical activity, functional state, quality of life.

ОЦІНКА СОЦІАЛЬНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕГАТИВНИМИ СИМПТОМАМИ ПРИ ШИЗОФРЕНІЇ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ЗАХВОРЮВАННЯ

Кушнір Ю.А. <https://orcid.org/0009-0002-7342-9636>

Кошунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня "Психіатрія"», Київ, Україна

kalenskaya_galina@ukr.net

Актуальність. Шизофренія - важке психічне захворювання, що неминує порушує соціальне функціонування та адаптацію хворих, що може відзначатись практично на всьому протязі хвороби. Негативні симптоми в структурі шизофренії пов'язані з порушенням якості життя, повсякденного функціонування, соціальних відносин та професійної діяльності пацієнтів із шизофренією, а також з більш рідкісним досягненням та найгіршою якістю ремісії у процесі лікування. Залишається невирішеною проблема взаємозв'язку негативної симптоматики на різних етапах шизофренічного процесу з різними складовими соціального функціонування.

Ціль: визначити особливості соціального функціонування у хворих з негативними симптомами на різних етапах шизофренічного процесу.

Матеріали та методи. В дослідженні прийняли участь 252 пацієнта з негативною симптоматикою при шизофренії: 83 пацієнта з дебютом шизофренії (І група), 88 пацієнтів з шизофренією в стані загострення (ІІ група) та 81 пацієнт з шизофренією у стані ремісії (ІІІ група). Для дослідження різних компонентів соціального функціонування у пацієнтів з НС при шизофренії був використаний комплексний підхід, що полягав у використанні психометричного (шкали особистісного та соціального функціонування (PSP)) та статистичного методів дослідження.

Результати. Оцінка особливостей соціального функціонування серед пацієнтів з негативною симптоматикою при шизофренії в залежності від стану хвороби дозволила встановити, що у пацієнтів з дебютом шизофренії порушення соціального функціонування відзначались у вигляді помірних порушень особової та соціальної взаємодії та помірного зниження суспільно корисної діяльності, включаючи роботу та навчання. У пацієнтів з шизофренією в стані загострення відзначались значні порушення суспільно корисної діяльності, сильні порушення особової та соціальної взаємодії, зменшення уваги у догляді за собою та вираженість агресивних патернів поведінки. У пацієнтів з шизофренією у стані ремісії були виражені порушення у сфері самообслуговування і догляду за собою, помірні порушення особової та соціальної взаємодії та помірне зниження суспільної діяльності, включаючи роботу та навчання.

Висновки. Отримані дані можуть використовуватись для створення лікувальних та реабілітаційних програм, спрямованих на відновлення соціального функціонування пацієнтів з негативною симптоматикою при шизофренії.

Ключові слова: негативні симптоми, соціальне функціонування, дебют шизофренії, шизофренія у стані загострення, шизофренія у стані ремісії.

Актуальність. Шизофренія – важке психічне захворювання, що характеризується порушенням зв'язності психічних процесів та за непадом психічної діяльності [1]. Шизофренія неминує порушує соціальне функціонування та адаптацію хворих, що може відзначатись практично на всьому протязі хвороби [2,3]. За даними досліджень, проведених останніми роками в європейських країнах, у кожного сьомого пацієнта шизофренічні порушення не слабшають протягом тривалого часу, що від-

бивається на різних сторонах життя хворих [4,5].

Шизофренія призводить до тяжких соціальних наслідків, зокрема, близько половини випадків у структурі непрацездатності з психічних розладів складають особи з цим захворюванням [2,6,7]. У перші п'ять років після маніфестації шизофренії 40% хворих стають інвалідами, причому 60% з них – у перші 2 роки перебігу хвороби [7]. Ключовою причиною непрацездатності таких хворих є негативні

симптоми (НС) [2,8]. Відповідно до існуючих досліджень, порушення соціального функціонування та їх економічні наслідки більш виражені при переважанні негативних симптомів. Більш ніж у половини пацієнтів із хронічною шизофренією спостерігається принаймні один негативний симптом, а поширеність стійких негативних симптомів після першого психотичного епізоду сягає 11–37% [2,5,9]. Негативні симптоми пов'язані з порушенням якості життя, повсякденного функціонування, соціальних відносин та професійної діяльності пацієнтів із шизофренією, а також з більш рідкісним досягненням та найгіршою якістю ремісії у процесі лікування [3,8]. У порівнянні з позитивними симптомами НС не мають тенденції до спонтанного поліпшення перебігу захворювання і погано реагують на лікування нейролептиками, що застосовуються в даний час, причому останні зазвичай посилюють вираженість негативної симптоматики шизофренії [10,11].

Незважаючи на досить велику кількість публікацій з цього питання, досі залишається невирішеною проблема взаємозв'язку негативної симптоматики на різних етапах шизофренічного процесу з різними складовими соціального функціонування. Таким чином, оцінка соціального функціонування пацієнтів з негативною симптоматикою при шизофренії, яка враховує різні етапи шизофренічного процесу, є актуальною і має велике медико-соціальне значення для сучасної психіатрії.

Ціль: визначити особливості соціального функціонування у хворих з негативними симптомами на різних етапах шизофренічного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідженні прийняли участь 252 пацієнта з негативною симптоматикою при шизофренії: 83 пацієнта з дебютом шизофренії (І група), 88 пацієнтів з шизофренією в стані загострення (ІІ група) та 81 пацієнт з шизофренією у стані ремісії (ІІІ група). Пацієнтам була надана повна інформація про дослідження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав

людини, Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідними законами України та міжнародними актами та було запропоновано підписати інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження було схвалено комісією з питань біомедичної етики ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (протокол № 19 від 24.10.23). Для дослідження різних компонентів соціального функціонування у пацієнтів з НС при шизофренії був використаний комплексний підхід, що полягав у використанні психометричного (шкали особистісного та соціального функціонування (PSP)) та статистичного методів дослідження. Статистична обробка даних застосовувалась для визначення середніх величин кількісних параметрів, їхніх стандартних помилок, достовірності відмінностей. Статистична обробка результатів проводилась за допомогою Excel-2010 та STATISTICA 6.1.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз соціально-демографічних особливостей пацієнтів з НС при шизофренії включав оцінку розподілу пацієнтів за статтю, віком, рівнем освіти та сімейним станом. Серед усіх обстежених пацієнтів з НС при шизофренії переважали особи жіночої статі (59,12 %). В І групі переважали особи 20–29 років (67,47%, $p = 0,0001$), у ІІ групі – 30–49 років (87,50, $p = 0,049$ %), в ІІІ групі – 30–39 років (40,74 %) та 50–60 років (25,93 %, $p = 0,0001$). Серед пацієнтів І групи переважали особи з середньою освітою (32,53 %, $p = 0,028$), у ІІ та ІІІ груп – зі спеціальною середньою освітою (34,09 %, $p = 0,048$ та 58,02 %, $p = 0,0001$ відповідно). В І групі переважали неодружені особи (75,90 %, $p = 0,0001$), а у ІІ та ІІІ – розлучені особи (52,27 %, $p = 0,0001$ та 58,02 %, $p = 0,0001$ відповідно).

Аналіз соціального і особистісного функціонування пацієнтів проводився за чотирма доменами: суспільно корисна діяльність, особові і соціальні взаємовідносини, увага до себе і свого стану, неспокійні та агресивні патерни поведінки (Рис.1). Так, в І групі найбільш виражені порушення функціонування відзначались у вигляді порушення особової та соціальної

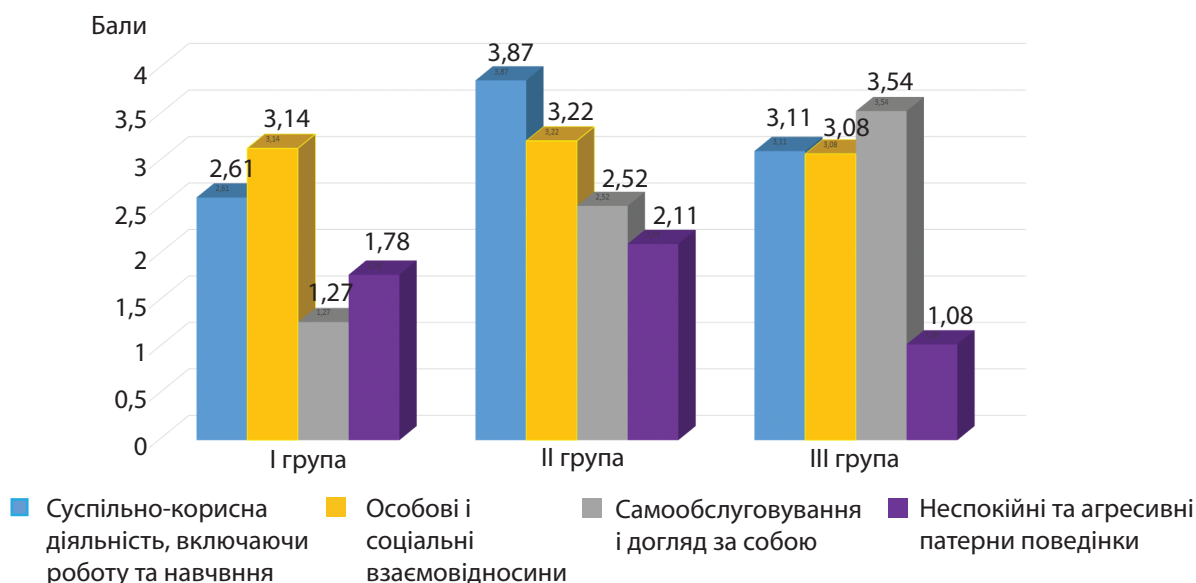


Рис. 1. Структура порушень соціального функціонування у пацієнтів з негативною симптоматикою при шизофренії в динаміці захворювання

взаємодії ($3,14 \pm 1,45$ балів) та зниження суспільно корисної діяльності ($2,61 \pm 1,13$ балів). В II групі відзначались виражені порушення суспільно корисної діяльності ($3,87 \pm 2,01$ балів), особової та соціальної взаємодії ($3,22 \pm 1,95$ балів), зменшенні уваги у догляді за собою ($2,52 \pm 1,67$ балів) та вираженістю агресивних патернів поведінки ($2,11 \pm 1,56$ балів). В III групі виражені були порушення у сфері самообслуговування і догляду за собою ($3,54 \pm 2,26$ балів), особової та соціальної взаємодії ($3,08 \pm 1,97$ балів) та відмічалось зниження суспільної діяльності, включаючи роботу та навчання ($3,11 \pm 2,03$).

Статистичний аналіз отриманих даних дозволив визначити, що зниження суспільно корисної діяльності, включаючи роботу та навчання ($p = 0,024$) та зниження самообслуговування та догляду за собою ($p = 0,026$) було більш притаманним для пацієнтів II групи, ніж для I групи. Також пацієнтів II групи відрізняла більша вираженість неспокійних та агресивних патернів поведінки ($p = 0,039$) у порівнянні з III групою, які характеризувались більшими порушеннями сфери самообслуговування та догляду за собою у порівнянні з I групою ($p = 0,001$) та II групою ($p = 0,031$).

Для більш детального дослідження ступеню порушення функціонування в основних сферах життєдіяльності пацієнтів з негативними

симптомами при шизофренії був проведений розподіл пацієнтів за рівнями порушень (Табл.1). Так, було визначено, що у сфері соціально корисної діяльності, включаючи роботу та навчання, у більшості пацієнтів I групи були помірно виражені порушення рівня соціального функціонування ($54,22 \pm 4,47$) %, у 21,69 % пацієнтів були значно виражені порушення та у 12,05 % пацієнтів відмічались слабо виражені порушення. У сфері особової та соціальної взаємодії у більшості пацієнтів I групи переважали помірні ($34,94 \pm 3,44$) % та значні ($45,78 \pm 4,11$) % порушення соціального функціонування.

У сфері самообслуговування у 32,53 % пацієнтів I групи не відзначалось порушень, у 40,96 % – порушення в догляді за собою були слабо виражені та у 19,28 % осіб – помірно виражені. У сфері неспокою та агресивних патернів поведінки у більшості осіб I групи були зафіксовані слабо виражені порушення ($72,29 \pm 4,64$) %.

У пацієнтів II групи у сфері соціально корисної діяльності, включаючи роботу та навчання, у 34,09 % пацієнтів були помірно виражені порушення рівня соціального функціонування, у 40,91 % осіб – значно виражені, у 21,59 % пацієнтів відмічались сильно виражені порушення. У сфері особової та соціальної взаємодії у 48,86 % осіб II групи порушення були сильно вираженими, у 29,55 % – значно виражені, у

Таблиця 1

Характеристика рівня соціального функціонування у пацієнтів з НС при шизофренії в динаміці захворювання (за даними PSP)

Найменування показників	І група (n = 83)		ІІ група (n = 88)		ІІІ група (n = 81)	
	Абс.	% ± m	Абс.	% ± m	Абс.	% ± m
Суспільно корисна діяльність, включаючи роботу та навчання						
Відсутні порушення	9	10,84 ± 1,25	0	0	0	0
Слабко виражені порушення	10	12,05 ± 1,38	3	3,41 ± 0,39	8	9,88 ± 1,17
Помірно виражені порушення	45	54,22 ± 4,47	30	34,09 ± 3,18	29	35,80 ± 3,59
Значно виражені порушення	18	21,69 ± 2,34	36	40,91 ± 3,61	30	37,04 ± 3,67
Сильно виражені порушення	1	1,20 ± 0,15	19	21,59 ± 2,20	14	17,28 ± 1,96
Особові і соціальні взаємовідносини						
Відсутні порушення	2	2,41 ± 0,29	0	0	1	1,23 ± 0,15
Слабко виражені порушення	8	9,64 ± 1,12	2	2,27 ± 0,26	7	8,64 ± 1,03
Помірно виражені порушення	29	34,94 ± 3,44	17	19,32 ± 1,99	27	33,33 ± 3,40
Значно виражені порушення	38	45,78 ± 4,11	26	29,55 ± 2,85	40	49,38 ± 4,39
Сильно виражені порушення	6	7,23 ± 0,85	43	48,86 ± 4,02	6	7,41 ± 0,89
Самообслуговування і догляд за собою						
Відсутні порушення	27	32,53 ± 3,26	22	25,00 ± 2,49	6	7,41 ± 0,89
Слабко виражені порушення	34	40,96 ± 3,84	29	32,95 ± 3,10	30	37,04 ± 3,67
Помірно виражені порушення	16	19,28 ± 2,11	27	30,68 ± 2,94	23	28,40 ± 3,00
Значно виражені порушення	5	6,02 ± 0,71	8	9,09 ± 1,00	14	17,28 ± 1,96
Сильно виражені порушення	1	1,20 ± 0,15	2	2,27 ± 0,26	8	9,88 ± 1,17
Неспокійні та агресивні патерни поведінки						
Відсутні порушення	9	10,84 ± 1,25	26	29,55 ± 2,85	43	53,09 ± 4,55
Слабко виражені порушення	60	72,29 ± 4,64	32	36,36 ± 3,33	23	28,40 ± 3,00
Помірно виражені порушення	11	13,25 ± 1,51	15	17,05 ± 1,78	8	9,88 ± 1,17
Значно виражені порушення	3	3,61 ± 0,43	8	9,09 ± 1,00	5	6,17 ± 0,75
Сильно виражені порушення	0	0	7	7,95 ± 0,88	2	2,47 ± 0,30

19,32 % – порушення були помірними. У сфері самообслуговування у 32,95 % пацієнтів ІІ групи – порушення в догляді за собою були слабко виражені, у 30,68 % осіб – помірно, та у 25,00 % осіб були відсутні порушення в сфері самообслуговування. У сфері неспокою та агресивних патернів поведінки у 36,36 % осіб були зафіксовані слабкі порушення, у 17,05 % осіб відмічались помірно виражені порушення, у 29,55 % осіб агресивні патерни поведінки не були визначені.

В сфері соціально корисної діяльності, включаючи роботу та навчання, у більшості пацієнтів ІІІ групи були помірно (35,80 ± 3,59)

% та значно (37,04 ± 3,67) % виражені порушення рівня соціального функціонування. У сфері особової та соціальної взаємодії у у більшості пацієнтів ІІІ групи були помірно (33,33 ± 3,40) % та значно (49,38 ± 4,39) % виражені порушення рівня соціального функціонування. У сфері самообслуговування у 37,04 % пацієнтів ІІІ групи були зафіксовані слабкі порушення, у 28,40 % пацієнтів порушення в догляді за собою були помірно виражені та у 17,28 % осіб – значно виражені. У сфері неспокою та агресивних патернів поведінки у більшості пацієнтів ІІІ групи не були встановлені порушення (53,09 ± 4,55) % та у

28,40 % осіб були зафіксовані слабкі порушення у цій сфері.

Статистичний аналіз результатів продемонстрував, що в сфері суспільної діяльності серед пацієнтів I групи було більше осіб з відсутністю порушень (10,84 %, $p = 0,001$), слабо вираженими порушеннями (12,05 %, $p = 0,024$, ДК = 5,48, МІ = 0,24) та помірними порушеннями (54,22 %, $p = 0,003$, ДК = 2,01, МІ = 0,20, та $p = 0,007$ ДК = 1,80, МІ = 0,17 відповідно) у порівнянні з пацієнтами II та III груп, серед яких було більше осіб зі значними (40,91 %, $p = 0,003$, ДК = 2,76, МІ = 0,26 та 37,04 %, $p = 0,013$, ДК = 2,32, МІ = 0,18 відповідно) та сильними порушеннями (21,59 %, $p < 0,0001$, ДК = 12,53, МІ = 1,28 та 17,28 %, $p = 0,0002$, ДК = 11,57, МІ = 0,93 відповідно).

У сфері соціальної взаємодії було визначено, що пацієнти I та III груп відрізнялись більшою кількістю осіб з помірним рівнем порушень у цієї сфері (34,94 %, $p = 0,009$, ДК = 2,57, МІ = 0,20 та 33,33 %, $p = 0,016$, ДК = 2,37, МІ = 0,17 відповідно) у порівнянні з пацієнтами II групи, серед яких було більше осіб з сильними порушеннями (48,86 %, $p = 0,0001$, ДК = 8,30, МІ = 1,73 та $p = 0,0001$, ДК = 8,19, МІ = 1,70 відповідно).

У сфері самообслуговування осіб з відсутністю порушень було більше серед пацієнтів I групи (32,53 %) та II групи (25,00 %), ніж серед пацієнтів з III групи (7,41 %, $p = 0,0003$, ДК = 6,43, МІ = 0,81 та $p = 0,0001$ ДК = 6,38, МІ = 0,24 відповідно), а осіб з помірними та значними порушеннями соціального функціонування було більше серед хворих II (30,68 %) та III (17,28 %) груп відповідно у порівнянні з I групою (19,28 %, $p = 0,0325$, ДК = 2,02, МІ = 0,12 та 6,02 %, $p = 0,0157$, ДК = 4,58, МІ = 0,26 відповідно).

Пацієнтів з відсутністю агресивних патернів поведінки було більше серед хворих III групи (53,09 %) та II групи (29,55 %) у порівнянні з пацієнтами I групи (10,84 %, $p = 0,0001$, ДК = 6,90, МІ = 1,46 та $p = 0,001$, ДК = 4,35, МІ = 0,41 відповідно), серед яких було більше пацієнтів зі слабкими порушеннями (72,29 %, $p = 0,0001$, ДК = 2,98, МІ = 0,54 та $p = 0,0001$, ДК = 4,06, МІ = 0,89 відповідно).

ВИСНОВКИ

Оцінка особливостей соціального функціонування серед пацієнтів з НС при шизофренії в залежності від стану хвороби дозволила встановити, що у пацієнтів з НС при маніфесті шизофренії порушення соціального функціонування відзначались у вигляді помірних (34,94 %, $p = 0,009$) порушень особової та соціальної взаємодії ($3,14 \pm 1,45$ балів) та помірного (54,22 %, $p = 0,003$) зниження суспільно корисної діяльності, включаючи роботу та навчання ($2,61 \pm 1,13$ балів).

У пацієнтів з шизофренією в стані загострення відзначались значні (40,91 %, $p = 0,003$) порушення суспільно корисної діяльності (3,87, $p = 0,024$), сильні порушення (48,86 %, $p = 0,0001$) особової та соціальної взаємодії ($3,22 \pm 1,95$ балів), зменшення уваги у догляді за собою (2,52, $p = 0,026$) та вираженість агресивних патернів поведінки (2,11, $p = 0,039$).

У пацієнтів з шизофренією у стані ремісії виражені були порушення у сфері самообслуговування і догляду за собою (3,54, $p = 0,031$), помірні (33,33 %, $p = 0,016$) порушення особової та соціальної взаємодії ($3,08 \pm 1,97$ балів) та помірне (37,04 %, $p = 0,013$) зниження суспільної діяльності, включаючи роботу та навчання ($3,11 \pm 2,03$).

Отримані дані можуть використовуватись для створення лікувальних та реабілітаційних програм, спрямованих на відновлення соціального функціонування пацієнтів з негативною симптоматикою при шизофренії.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерело фінансування: бюджетні (за підтримки МОЗ України, № держреєстрації 0116U000016, шифр теми НАМН.ДР.2П.16, в рамках НДР: «Вивчити фактори прогнозу формування, перебігу та виходу депресивних розладів з метою розробки ефективних засобів терапії та реабілітації»).

REFERENCES

1. Jaeschke K, Hanna F, Ali S, Chowdhary N, Dua T, Charlson F. Global estimates of service coverage for severe mental disorders: findings from the WHO Mental Health Atlas 2017, Glob Ment Health. 2021;8:e27. DOI: 10.1017/gmh.2021.19.
2. Kushnir Yu.A. [Peculiarities of social functioning of patients with negative symptoms in schizophrenia]. Norwegian Journal of development of the International Science. 2023, № 118, C.25-29. [in Ukrainian].
3. Savill M, Orfanos S, Reininghaus U, Wykes T, Bentall R, & Priebe S. The relationship between experiential deficits of negative symptoms and subjective quality of life in schizophrenia. Schizophrenia research 2016; 176(2-3): 387–391. DOI: 10.1016/j.schres.2016.06.017.
4. Dziwota E, Stepulak MZ, Włoszczak-Szubza A, Olajossy M. Social functioning and the quality of life of patients diagnosed with schizophrenia. Ann Agric Environ Med. 2018;25(1):50–55. DOI: 10.5604/12321966.1233566.
5. Mantovani LM, Ferretjans R, Marçal IM, Oliveira AM, Guimarães FC & Salgado JV. Family burden in schizophrenia: the influence of age of onset and negative symptoms. Trends in psychiatry and psychotherapy. 2016; 38(2): 96–99. DOI: 10.1590/2237-6089-2015-0082.
6. Schlosser DA, Campellone TR, Biagianti B, Delucchi KL, Gard DE, Fulford D, Stuart BK, Fisher M, Loewy RL, Vinogradov S, Modeling the role of negative symptoms in determining social functioning in individuals at clinical high risk of psychosis, Schizophrenia Research, 2015; 169(1–3): 204-208, DOI: 10.1016/j.schres.2015.10.036.
7. Akiyama K, Saito S, Saito A, Ozeki Y, Watanabe T, Fujii K, Honda G, & Shimoda K. Predictive value of premorbid IQ, negative symptoms, and age for cognitive and social functions in Japanese patients with schizophrenia: A study using the Japanese version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia. Psychiatry research, 2016; 246: 663–671. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.10.070.
8. Mantovani LM, Ferretjans R, Marçal IM, Oliveira AM, Guimarães FC & Salgado JV. Family burden in schizophrenia: the influence of age of onset and negative symptoms. Trends in psychiatry and psychotherapy. 2016; 38(2): 96–99. DOI: 10.1590/2237-6089-2015-0082.
9. Sabe M, Sentissi O, Kaiser S. Meditation-based mind-body therapies for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis, Schizophrenia Research. 2019; 212: 15-25 DOI: 10.1016/j.schres.2019.07.030.
10. Savill M, Orfanos S, Reininghaus U, Wykes T, Bentall R, & Priebe S. The relationship between experiential deficits of negative symptoms and subjective quality of life in schizophrenia. Schizophrenia research 2016; 176(2-3): 387–391. DOI: 10.1016/j.schres.2016.06.017.
11. Schmitt A, & Falkai P. Negative symptoms and therapy strategies in schizophrenia. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 2015;2 65(7): 541–542. DOI: 10.1007/s00406-015-0637-6.

Article history:

Received: 08.02.24

Revision requested: 11.02.2024

Revision received: 28.02.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

ASSESSMENT OF THE SOCIAL FUNCTIONING OF PATIENTS WITH NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA AT DIFFERENT STAGES OF THE DISEASE

Kushnir Yu.A.

Communal non-profit enterprise "Clinical Hospital "Psychiatry", Kyiv Ukraine

kalenskaya_galina@ukr.net

Background. Schizophrenia is a serious mental illness that inevitably disrupts the social functioning and adaptation of patients, which can be observed almost throughout the course of the disease. Negative symptoms in the structure of schizophrenia are associated with impairment of the quality of life, daily functioning, social relations and professional activities of patients with schizophrenia, as well as with rarer achievement and the worst quality of remission in the treatment process. The problem of the relationship between negative symptoms at different stages of the schizophrenic process and various components of social functioning remains unresolved.

Aim: to determine the features of social functioning in patients with negative symptoms at different stages of the schizophrenic process.

Materials and methods. 252 patients with negative symptoms of schizophrenia took part in the study: 83 patients with the onset of schizophrenia (1 group), 88 patients with schizophrenia in a state of exacerbation (2 group) and 81 patients with schizophrenia in a state of remission (3 group). To study various components of social functioning in patients with negative symptoms in schizophrenia, a comprehensive approach was used, consisting in the use of psychometric (personal and social functioning (PSP) scale) and statistical research methods.

Results. The assessment of the features of social functioning among patients with negative symptoms in schizophrenia, depending on the state of the disease, made it possible to establish that in patients with the onset of schizophrenia, disturbances in social functioning were noted in the form of moderate violations of personal and social interaction and a moderate decrease in socially useful activities, including work and study. In patients with schizophrenia in the state of exacerbation, significant violations of socially useful activities, severe violations of personal and social interaction, decreased attention to self-care, and pronounced aggressive behavior patterns were noted. In patients with schizophrenia in remission, there were marked impairments in self-care and self-care, moderate impairments in personal and social interaction, and moderate declines in social activities, including work and study.

Conclusion. The obtained data can be used to create treatment and rehabilitation programs aimed at restoring the social functioning of patients with negative symptoms in schizophrenia.

Key words: negative symptoms, social functioning, onset of schizophrenia, schizophrenia in a state of exacerbation, schizophrenia in a state of remission.

НАЙПОШИРЕНІШІ РОЗЛАДИ ПО ВІСІ КИШЕЧНИК-ГОЛОВНИЙ МОЗОК У ХВОРИХ НА ГЛЮТЕНЗАЛЕЖНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТЛІ ЛІКУВАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Денесюк О.Р. <https://orcid.org/0000-0003-1193-8531>

Губська О.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1083-2903>

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

oleg.denesiuk@gmail.com

Актуальність: щонайменше 20% людей з целиакією продовжують мати симптоми під час безглютенової дієти (БГД). Інші оцінки показують, що більше однієї третини хворих на целиакію мають симптоми, подібні тим, що виникають при розладах кишково-мозкової взаємодії (зокрема, синдромі подразненого кишковика або функціональній диспепсії). Подібним чином близько 25% хворих на непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) також продовжують мати постійні скарги з боку шлунково-кишкової системи під час БГД.

Ціль: дослідити та оцінити можливість корекції СПК-подібних (проявів синдрому подразненого кишечника) скарг у хворих на целиакію та НГБЦ, які дотримуються БГД за допомогою пробіотику.

Матеріали та методи: в дослідження було включено 42 дорослих особи, з яких 22 (52,38 %) мали целиакію та 20 (47,62 %) – НГБЦ. Опитування пацієнтів за допомогою анкети IBS severity scoring system (IBS-SSS – оцінка важкості симптомів при СПК) проходило в квітні-травні 2023 року до та після прийому полікомпонентного пробіотику, що містить *Lactobacillus plantarum* CECT7484, *Lactobacillus plantarum* CECT7485, *Pediococcus acidilactici* CECT7483 – не менше 310 КУО. Тривалість застосування препарату – 30 днів. Для обробки отриманих даних використовувався пакет прикладних програм “Statistica 10.0”.

Результати: після 30-денного курсу прийому пробіотику у більшості пацієнтів з глютенчутливою патологією достовірно знизилася вираженість СПК-подібної симптоматики ($p=0,00005$) за опитувальником IBS-SSS: зменшення симптоматики зафіксовано у 29 пацієнтів (69%), стан без змін у 7 пацієнтів (17%), погіршення стану та збільшення вираженості скарг у 6 пацієнтів (14%). Виразеність СПК-подібної симптоматики обумовлює відповідь на лікування: у хворих на СПК з більш виразною симптоматикою пробіотик виявив достовірно більшу ефективність, а саме при виражених скаргах (здуття, закрепи, проноси, болі в животі) ($p=0,009376$) при помірних – ($p=0,000379$). Пробіотик найбільш ефективно вплинув на здуття ($p=0,003699$).

Висновки: комбінація двох штамів *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 і CECT7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (CECT7483) може ефективно використовуватися для корекції СПК-подібних скарг у хворих на целиакію та НГБЦ, які мають скарги незважаючи на дотримання БГД.

Ключові слова: глютензалежні захворювання, розлади кишково-мозкової взаємодії, функціональна диспепсія, дисбіоз, синдром подразненого кишечника.

Актуальність. Розлади кишково-мозкової взаємодії (РКМВ), раніше відомі як функціональні розлади травлення (синдром подразненого кишечника, функціональна диспепсія) поширені в світі (уражають 40 % населення в різні періоди життя). Ці розлади діагностують і класифікують за стандартизованими Римськими критеріями IV[1]. РКМВ не обходять і хворих на целиакію та непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) на тлі безглютенової дієти (БГД) [2].

Незважаючи на очікування повної ремісії та відновлення у хворих на целиакію та НГБЦ, що перебувають на БГД, певна їх частина має стійкі скарги з боку травної системи. Якщо під час перегляду дієти лікарем приймається рішення про повну відповідність харчування пацієнта усім вимогам БГД, відсутня серологічна відповідь на контакт з глютенном, скарги, які турбують хворих, треба вважати такими, що не пов'язані з харчуванням та потребують пошуку окремих причин та подальших терапевтичних втручань [3].

Можлива причина – СПК-подібна симптоматика. Дослідження показали, що поширеність СПК-подібних симптомів у хворих на целиакію становить 22% [4] та 38% [5]. За даними дослідження, що було проведене в 2018 році в Англії, кожен другий хворий на целиакію, незважаючи на гарну прихильність до БГД, має симптоми, які відповідають функціональним розладам травлення за класифікацією Rome IV[6].

Наявність кишкових і позакишкових симптомів, пов'язаних із продуктами, що містять глютен, без діагностичних ознак целиації чи алергії на пшеницю, називають НГБЦ. На відміну від целиації, для НГБЦ відсутні конкретні діагностичні маркери [7]. Комплекс кишкових симптомів, пов'язаних з НГБЦ, сильно перехрещується з симптомокомплексом при СПК та ФД [8]. Основна різниця між НГБЦ та функціональними розладами травлення по вісі кишечника-мозок полягає в тому, що пацієнти з НГБЦ повідомляють про погіршення стану саме після споживання глютену та покращення після відмови від продуктів, що його містять [9]. Велике італійське дослідження, в якому прийняло участь 486 пацієнтів з НГБЦ повідомило про високу поширеність симптомів, які асоціюються з функціональними розладами травлення: здуття живота (87%), біль у животі (83%), діарея (54%), біль в епігастрії (52%), нудоту (44%), і закрепи (26%) [10].

Наразі актуальною є теорія, що неповне розщеплення глютену та інших білків пшениці дозволяє неперетравленим пептидам пройти через слизовий бар'єр та викликати симптоми з боку шлунково-кишкового тракту. Цей патофізіологічний механізм може бути присутнім і у пацієнтів СПК[11].

Дослідження на мишах показали, що кишкова мікробіота (КМ) впливає на функціонування гладеньких м'язів, проникність епітеліальних клітин, ентеральну нейротрансмісію та внутрішньокішкову чутливість. Більшість з цих факторів в певній мірі порушені у пацієнтів з СПК [12]. Вплив на КМ, в тому числі за допомогою пробіотиків та лікувального харчування по типу БГД, може порушити кишкову проникність [13]. КМ відповідальна за різ-

носпрямовані впливи на організм людини, які не обмежуються травною системою, а й обумовлює певні особливості метаболізму, відповідальні за регуляцію маси тіла та поведінку (психоемоційний, ментальний стан) [14].

Існують різні штами мікроорганізмів, які в різних дослідженнях показали себе як ефективний механізм впливу на такі скарги як здуття, болі в животі, порушення випорожнень [15].

Для корекції СПК найбільш часто використовували мікроорганізми, які входять в пробіотичні добавки це - *Streptococcus thermophilus*, штами *Lactobacillus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* і штами *Bifidobacterium*. Дослідження підтвердили, що вони поліпшують скарги при функціональних розладах шлунково-кишкового тракту [16]. Нашу увагу привернула комбінація трьох різних пробіотичних бактерій *Lactobacillus plantarum* CETC7484, *Lactobacillus plantarum* CETC7485, *Pediococcus acidilactici* CETC748 – не менше 310 КУО. Вона перевершила плацебо щодо покращення якості життя пацієнтів з СПК та зменшення його проявів [17].

Тому ми зробили припущення, що ця комбінація пробіотиків може позитивно вплинути на СПК-подібну симптоматику у пацієнтів з целиакією та НГБЦ за рахунок корекції дисбіотичних змін. В попередньому нашому дослідженні ми виявили схожі особливості кишкового мікробіому у пацієнтів з целиакією та НГБЦ. Виявлені зміни мікробіому кишечника, швидше за все, є наслідком особливостей харчування таких пацієнтів, а саме побічним ефектом дотримання агліадинової дієти. [18]

Ціль: оцінка наявності, частота виявлення та можливість корекції СПК-подібних скарг у хворих на целиакію та НГБЦ, які дотримуються БГД за допомогою полікомпонентного пробіотичного препарату, що містить *Lactobacillus plantarum* CETC7484, *Lactobacillus plantarum* CETC7485, *Pediococcus acidilactici* CETC748.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено інтервенційне, неконтрольоване дослідження хворих на целиацію та НГБЦ. Критеріями включення у дослідження були: добровільна інформована згода на участь у дослідженні, вік понад 18 років, наявність симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, незважаючи на дотримання БГД у хворих на целиацію та НГБЦ. Для обробки отриманих даних використовувався пакет прикладних програм "Statistica 10.0".

В дослідження увійшли 114 пацієнтів ВГО «Українська спілка целиакії. Після обстеження та опитування була виокремлена група з 42 пацієнтів з целиацією та НГБЦ, які мали скарги на здуття, болі в животі, закрепи та проноси, незважаючи на дотримання жорсткої БГД. Саме ця група пацієнтів відповідала критеріям постановки діагнозу СПК за Rome IV. Серед пацієнтів, що мали СПК-подібну симптоматику 22 (52,38 %) були хворі на целиацію та 20 (47,62 %) – НГБЦ. Середній вік пацієнтів склав (38.90 ± 11.63) років. Середній термін перебування на БГД 6.6 ± 3.35 років. В статевому співвідношенні 28 учасників дослідження були представлені жінками та 14 чоловіками.

Клінічні дослідження у хворих на целиацію та НГБЦ проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000, № 355 від 25.09.2002.09), в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р.). Згода на проведення наукових досліджень була видана комісією з біоетики.

Всі пацієнти, включені в дослідження, були обстежені клінічно. Виявлено наступний спектр скарг: здуття, закрепи, проноси, болі в животі. Лабораторно оцінювалася активність глютензалежних захворювань за допомогою визначення антитіл до тканинної трансглютамінази IgA, щоб оцінити активність глютензалежного захворювання та відсутність загострення або порушення БГД.

Опитування пацієнтів за допомогою анкети IBS severity scoring system (IBS-SSS) – анкета для оцінки важкості проявів синдрому подразненого кишечника. Інтерпретація опитуваль-

ника IBS-SSS здійснювалася при переведенні балів опитування в оцінку важкості проявів симптомів СПК. А саме, хворі, що набрали від 75 до 175 балів – мали легкий перебіг СПК, 175-300 балів – помірні прояви СПК, 300 та більше балів – важкі прояви СПК. Також проходила оцінка прихильності до БГД за опитувальником Biagi – надійного інструменту для оцінки прихильності до БГД.

Дослідження проводилося в квітні-травні 2023 року до та після прийому полікомпонентного пробіотику, що містить *Lactobacillus plantarum* CETC7484, *Lactobacillus plantarum* CETC7485, *Pediococcus acidilactici* CETC748 – не менше 310 КУО. Тривалість застосування препарату 30 днів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було обстежено 114 осіб – членів ВГО «Українська спілка целиакії». Всі учасники були пацієнтами з попередньо встановленими діагнозами целиакія та НГБЦ. З них було відібрано 42 людини, які мали персистуючі симптоми у вигляді здуття, болі в животі, закрепі, діареї (діаграма 1), незважаючи на суворе дотримання БГД більше 1 року. Таким чином, 36% пацієнтів з глютенчутливими захворюваннями на тлі БГД мали стійкі та постійні скарги з боку ШКТ (рис.1).

Переважаючими проявами в дослідженій категорії хворих були біль (31%) та здуття живота (29%). При початковому оцінюванні за допомогою опитувальника IBS-SSS до прийому полікомпонентного пробіотичного препарату вираженість СПК-подібних скарг у досліджуваній групі була наступна та представлена у вигляді діаграми на рис. 2.

Після ініціального, аналітичного етапу дослідження усім хворим, що мали СПК-подібну симптоматику, був призначений полікомпонентний пробіотичний препарат. Його призначали по 1 капсулі 1 раз в день під час прийому їжі зранку протягом 30 днів. Оцінка ефективності лікування здійснювалася на підставі аналізу повторного опитування пацієнтів за допомогою опитувальника IBS severity scoring system (IBS-SSS).

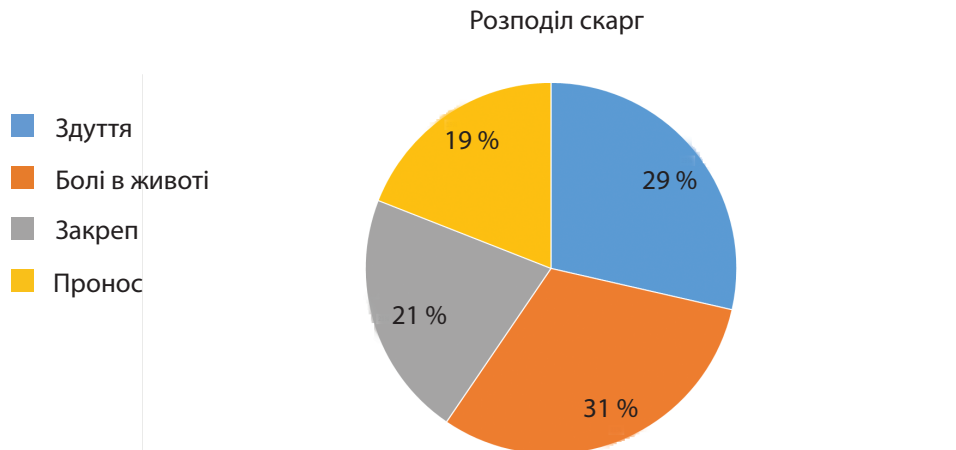


Рис. 1. Структура СПК-подібних скарг у пацієнтів з глютенчутливими захворюваннями

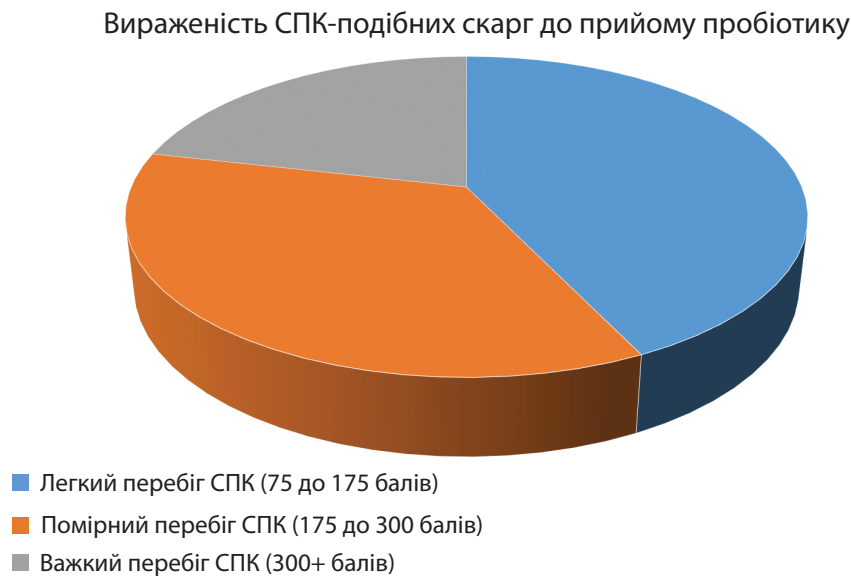


Рис. 2. Вираженість СПК-подібних скарг до прийому пробіотику за опитувальником IBS-SSS

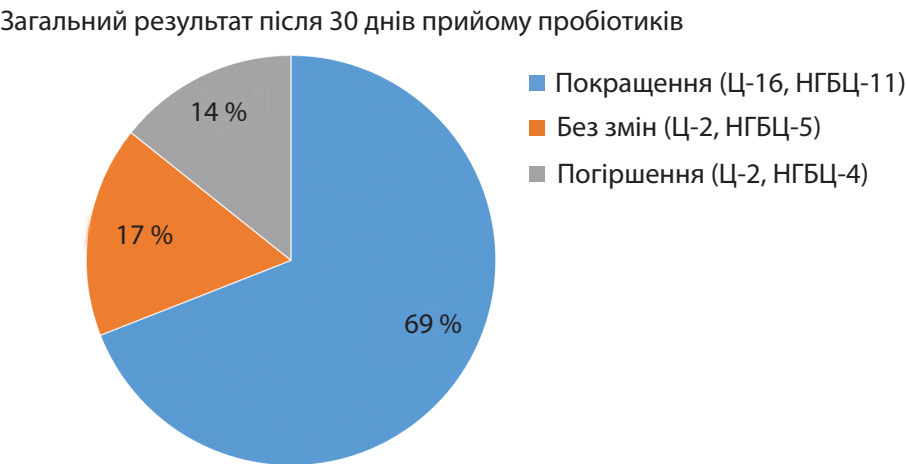


Рис. 3. Загальні результати опитувальника IBS-SSS після 30 днів прийому пробіотику

Нами встановлено, що після 30-денного курсу прийому пробіотику у хворих у більшості пацієнтів з достовірно знизилася вираженість СПК-подібної симптоматики ($p=0,00005$). За повторного опитування після прийому пробіотику зменшення симптоматики відмічено у 29 (69%) пацієнтів, стан без змін – у 7 (17%) пацієнтів. Погіршення стану виявлено у 6 (14%) пацієнтів (рис. 3). Погіршення стану могло бути викликане різними причинами, враховуючі складні умови життя в Україні. Провівши опитування пацієнтів щодо можливих причин погіршення стану, з'ясувалося, що вони мали значні стресові навантаження. Можливо, це спричинило загострення стану.

Надалі ми розділили учасників дослідження на підгрупи, щоб порівняти ефективність використання полікомпонентного пробіотику

між ним. Результати порівняння відображені в таблиці №1.

Як видно з даних, представлених у табл. 1, при порівнянні між собою групи пацієнтів з целиакією та НГБЦ було виявлено, що пробіотична добавка мала більший вплив на хворих із целиакією ($p=0,000051$).

При порівнянні підгруп по вираженості симптомів з'ясувалося, що прийом пробіотику більш ефективно впливає на важкий перебіг СПК-подібних скарг ($p=0,009376$) та помірний ($p=0,000379$). На легкий перебіг СПК-подібних скарг у пацієнтів на найбільш поширені форми глютензалежних захворювань вплив був статистично незначимим ($p=0,378924$).

Порівняння скарг показало, що пробіотик найбільш ефективно зменшив здуття ($p=0,003699$). Вплив на болі в животі, проноси та закрепи виявилися статистично незначущими.

Таблиця 1

Оцінка ефективності прийому пробіотику для корекції СПК-подібних скарг у пацієнтів з целиакією та НГБЦ за результатами опитувальника IBS-SSS (статистично значущі р-значення виділені жирним шрифтом)

Підгрупи	M±m		P
	До пробіотику	Після пробіотику	
Целиакія (n 11)	232,3±20.3	132,8±22.5	0,00005
НГБЦ (n 11)	190±21.4	123,3±24.4	0,074
Більше 5 років на БГД та менше 5 років на БГД			
<5 років (n 14)	189,6±23.8	102,1±22.5	0,005
5> років (n 34)	226,2±18.9	142,4±21.7	0,003
Чоловіки та жінки			
Чоловіки (n 14)	230±27.3	104,6±35	0,019
Жінки (n 28)	206,2±18	139,8±17.7	0,0005
Старші 35 років та молодші 35 років			
<35 років (n 21)	195±18.9	106±21.4	0,004
35> років (n 21)	212,8 ±22.8	145,9±21.6	0,003
Легка, помірна та важка симптоматика			
Легка (n 17)	130,5±7.5	107,9±26.8	0,37
Помірна (n 15)	221,6±10.6	114±22.7	0,0003
Важка (n 10)	357,7±18	192,2±37.7	0,009
Болі в животі, закреп, проноси, здуття			
Болі в животі (n 13)	188±22.9	108,4±33.9	0,070
Закреп (n 9)	182,2±26	128,3±33.3	0,09
Пронеси (n 8)	194,3±27.6	150,6±36.7	0,15
Здуття (n 11)	284±32.9	136,8±29.5	0,003699

ВИСНОВКИ

1. Комбінація двох штамів *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 і CECT7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (CECT7483) може ефективно використовуватися для корекції СПК-подібних скарг у хворих на целиакію та НГБЦ, які мають скарги незважаючи на дотримання БГД.
2. Комбінація двох штамів *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 і CECT7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (CECT7483) має кращий ефект на такий симптом, як здуття.
3. СПК-подібна симптоматика поширена серед пацієнтів із на целиакією та НГБЦ – 36% пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями на тлі безглютенової дієти мали стійкі та постійні симптоми.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

Подяка. ВГО «Українська спілка целиакії» за співпрацю в проведенні дослідження.

REFERENCES

1. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. Published online February 19, 2016. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
2. Shivaji UN, Ford AC. Prevalence of functional gastrointestinal disorders among consecutive new patient referrals to a gastroenterology clinic. Frontline Gastroenterol. 2014;5(4):266-271. DOI:10.1136/flgastro-2013-100426.
3. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2023;118(1):59-76. DOI:10.14309/ajg.0000000000002075.
4. Barratt SM, Leeds JS, Robinson K, Shah PJ, Lobo AJ, McAlindon ME, Sanders DS. Reflux and irritable bowel syndrome are negative predictors of quality of life in coeliac disease and inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011;23(2):159-165. DOI:10.1097/MEG.0b013e328342a547.
5. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(4):359-65.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2012.11.033.
6. Parker S, Palsson O, Sanders DS, Simren M, Sperber AD, Törnblom H, Urwin H, Whitehead W, Aziz I. Functional Gastrointestinal Disorders and Associated Health Impairment in Individuals with Celiac Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(6):1315-1325.e4. DOI:10.1016/j.cgh.2021.07.026.
7. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, Cellier C, Cristofori F, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. Nutrients. 2015;7(6):4966-4977. Published 2015 Jun 18. DOI:10.3390/nu7064966
8. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, et al. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. Nutrients. 2017;9(11):1268. Published 2017 Nov 21. DOI:10.3390/nu9111268.
9. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, Magistris LD, et al. Affiliations expand. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. Nutrients. 2017;9(11):1268. Published 2017 Nov 21. DOI:10.3390/nu9111268.
10. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. BMC Med. 2014;12:85. Published 2014 May 23. DOI:10.1186/1741-7015-12-85.

11. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella MT, Ferretti F, Conte D, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*. 2016;8(2):84. Published 2016 Feb 8. DOI:10.3390/nu8020084.
12. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):634-641. DOI:10.1038/ajg.2013.105.
13. Potter MDE, Walker MM, Jones MP, Koloski NA, Keely S, Talley NJ. Wheat Intolerance and Chronic Gastrointestinal Symptoms in an Australian Population-based Study: Association Between Wheat Sensitivity, Celiac Disease and Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):1036-1044. DOI:10.1038/s41395-018-0095-7.
14. Wu RL, Vazquez-Roque MI, Carlson P, Burton D, Grover M, Camilleri M, Turner JR. Gluten-induced symptoms in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome are associated with increased myosin light chain kinase activity and claudin-15 expression. *Lab Invest*. 2017;97(1):14-23. DOI:10.1038/labinvest.2016.118.
15. Li B, Liang L, Deng H, Guo J, Shu H, Zhang L. Efficacy and Safety of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:332. Published 2020 Apr 3. DOI:10.3389/fphar.2020.00332.
16. Kok CR, Hutkins R. Yogurt and other fermented foods as sources of health-promoting bacteria. *Nutr Rev*. 2018;76(Suppl 1):4-15. DOI:10.1093/nutrit/nuy056.
17. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C. L.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8709-8716. DOI:10.3748/wjg.v20.i26.8709.
18. Gubska OY, Kuzminets AA, Denesyuk OR, Koliada OK, Moseyko VV, Dolko OA. Features of the intestinal microbiome in patients with gluten-sensitive diseases who are on a gluten-free diet. *GASTROENTEROLOGY*. 2023;57(2):96-100. DOI:10.22141/2308-2097.57.2.2023.538.

Article history:

Received: 23.02.24

Revision requested: 25.02.2024

Revision received: 24.03.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

THE MOST COMMON DISORDERS OF THE INTESTINE-BRAIN AXIS IN PATIENTS WITH GLUTEN-DEPENDENT DISEASES ON THE BACKGROUND OF MEDICAL NUTRITION AND THE POSSIBILITY OF THEIR CORRECTION

Denesyuk O.R., Gubska O.Yu.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

oleg.denesiuk@gmail.com

Background. At least 20% of people with celiac disease (CD) continue to experience symptoms during a gluten-free diet (GFD). Other estimates indicate that more than one-third of individuals with celiac disease have symptoms similar to those seen in disorders of gut-brain interaction (particularly irritable bowel syndrome (IBS) or functional dyspepsia). Similarly, approximately 25% of individuals with non-celiac gluten sensitivity (NCGS) continue to have unexplained complaints during a GFD.

Aim: To investigate and evaluate the potential correction of IBS-like symptoms in patients with celiac disease and NCGS adhering to a GFD using a probiotic.

Materials and Methods. The study included 42 adult participants, of whom 22 (52.38%) had celiac disease, and 20 (47.62%) had NCGS. Patient surveys, using the Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS), were conducted in April-May 2023 before and after the administration of a multi-strain probiotic containing *Lactobacillus plantarum* CECT7484, *Lactobacillus plantarum* CECT7485, *Pediococcus acidilactici* CECT7483 - at least 3×10^9 CFU. The duration of the probiotic treatment was 30 days. The data obtained were processed using the "Statistica 10.0" software package.

Results. After a 30-day course of probiotic intake, a significant reduction in the severity of IBS-like symptoms ($p=0.00005$) was observed in the majority of patients with gluten-sensitive pathology according to the IBS-SSS questionnaire: symptom reduction was noted in 29 patients (69%), no change in condition in 7 patients (17%), worsening of the condition and increased severity of complaints in 6 patients (14%). The severity of IBS-like symptoms determined the treatment response: in patients with IBS and more pronounced symptoms, the probiotic showed significantly greater effectiveness, particularly in cases with pronounced complaints (bloating, constipation, diarrhea, abdominal pain) ($p=0.009376$) and in moderate cases ($p=0.000379$). The probiotic most effectively influenced bloating in both patient groups ($p=0.003699$).

Conclusion. The combination of two strains of *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 and CECT7485) and one strain of *Pediococcus acidilactici* (CECT7483) can be effectively used to correct IBS-like complaints in patients with celiac disease and NCGS who have complaints despite adhering to a GFD.

Key words: gluten-related disorders, disorders of gut-brain interaction, functional dyspepsia, dysbiosis, irritable bowel syndrome.

THE EFFECT OF GABA-BENZODIAZEPINE RECEPTOR COMPLEX MODULATORS (MPTD-01 AND BS 34-20) ON THE CEREBRAL CORTEX AFTER EXPERIMENTAL BRAIN INJURY

Shemet Ya.A. <https://orcid.org/0009-0007-7118-0167>

Ziablitsev S.V. <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

Likhodiievskyi V.V. <https://orcid.org/0000-0002-7596-1207>

Korsak A.V. <https://orcid.org/0000-0003-2723-2664>

Sychov O.O. <https://orcid.org/0009-0003-2936-0608>

Chukhrai S.M. <https://orcid.org/0000-0001-7431-7375>

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

yarshem24@gmail.com

Background. Traumatic brain injury (TBI) is a major medical, social, and public health problem. In the military population the TBI incidence also remains high due to blunt head trauma and blast injuries. Considering the substantial TBI burden on society, including possible posttraumatic epilepsy onset and other comorbidities the search for new treatment methods, including drug design with the identification of new molecules, is highly relevant.

Aim: The study aimed to evaluate the effect of GABA-benzodiazepine receptor complex modulators (hydrogenated 2,3-benzodiazepines MPTD-01 та BS 34–20) on rat cerebral cortex after traumatic brain injury.

Materials and methods. The experiment was carried out on male Wistar rats. To obtain traumatic brain injury we used the weight drop model. Based on the received treatment, the Rats were divided into intact, placebo (II), and MPTD-01 (III) and BS 34–20 (IV) groups. The cerebral cortex in the impact zone was harvested for examination. The light microscopy was performed on 3, 7, 14, and 21 days after injury.

Results. The observed histological picture of the changes in the cerebral cortex, especially in the II group is similar to those, described by other research papers as mild- to severe traumatic brain injury. The reproduction of the blunt trauma model leads to a series of typical changes that replace each other and can be characterized as alteration, edema, phase of cellular reactions, and repair. Unlike the placebo group, the III and IV experimental groups (GABA-benzodiazepine receptor complex modulators administration) cerebral cortex demonstrated a smoothing of the swelling phase and its reduction, a shift in the time phase of cellular reactions to a later time. In the BS 34–20 group, minimal edema was observed on the 21st day of the experiment.

Conclusion. Such morphological changes can be considered a neuroprotective effect, however, to fully characterize the effects of the GABA-benzodiazepine receptor complex modulators, glial reactions and neuron-glial interactions should be investigated.

Key words: brain injury, GABA receptors, benzodiazepine, drug design.

Background. Following a wide epidemiological study, the global incidence of traumatic brain injury (TBI) 69 million (95% CI 64–74 million) individuals are estimated to suffer TBI from all causes each year worldwide [1]. Traumatic brain injury are major medical, social, and public health problem. The available studies on traumatic brain injury burden indicate that in 1985, an estimated YPLL (Years of Potential Life Loss) due to TBI was 1.4 million [2]. Another study on TBI burden from

2012 estimated DALYs (Disability Adjusted Life Years) among survivors to be 117,000 lifetimes of quality lost [3].

In the military population the TBI incidence also remain high, in accordance to US Department of Defence data Of more than 434,000 TBIs reported from 2000 to 2022, the majority (82.3 percent) were classified as mild [4]. Considering the substantial TBI burden on society, including possible posttraumatic epilepsy onset and other

comorbidities [5, 6] the search for new treatment methods, including drug design with the identification of new molecules, is highly relevant.

Aim: to evaluate the effect of GABA-benzodiazepine receptor complex modulators (hydrogenated 2,3-benzodiazepines MPTD-01 та BS 34-20) on rat cerebral cortex after traumatic brain injury.

MATERIALS AND METHODS

The experiment was carried out on 125 male Wistar rats (180–240 g) that were housed in standard conditions, natural light cycle, water, and food ad libitum. We performed blunt traumatic brain injury (TBI) on rats from all experimental groups by using a modified Marmarou weight drop model. 66.7 g weight drop from 65 cm was applied on interauricular point at the sagittal line. Peculiarities of brain injury modeling are well described in previous papers [7].

All of the rats were divided into several groups: rats from the I group rats received no injury or

treatment (intact); rats from the II group received placebo treatment; rats from the III group received MPTD-01 (intraperitoneally, in a dose of 5 mg/kg, daily); in the IV group rats received BS 34-20 (intraperitoneally in a dose of 5 mg/kg, daily). 3, 7, 14, and 21 days after injury rats were sacrificed by decapitation under thiopentone overdose. Rat brains were processed for light microscopy. 5- μ m thick sagittal formalin-fixed paraffin-embedded sections were sliced and stained with hematoxylin and eosine [8], observed via MICROMed Evolution ES-4130 light microscope. All obtained photos were processed with ImageJ software (NIH, USA, ver. 1.50) We defined and studied the cerebral cortex (impact zone).

All experimental procedures were performed following Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on protection of animals used for scientific purposes. We also consider the national regulatory act (The law of Ukraine “On protection of animals from cruelty”).

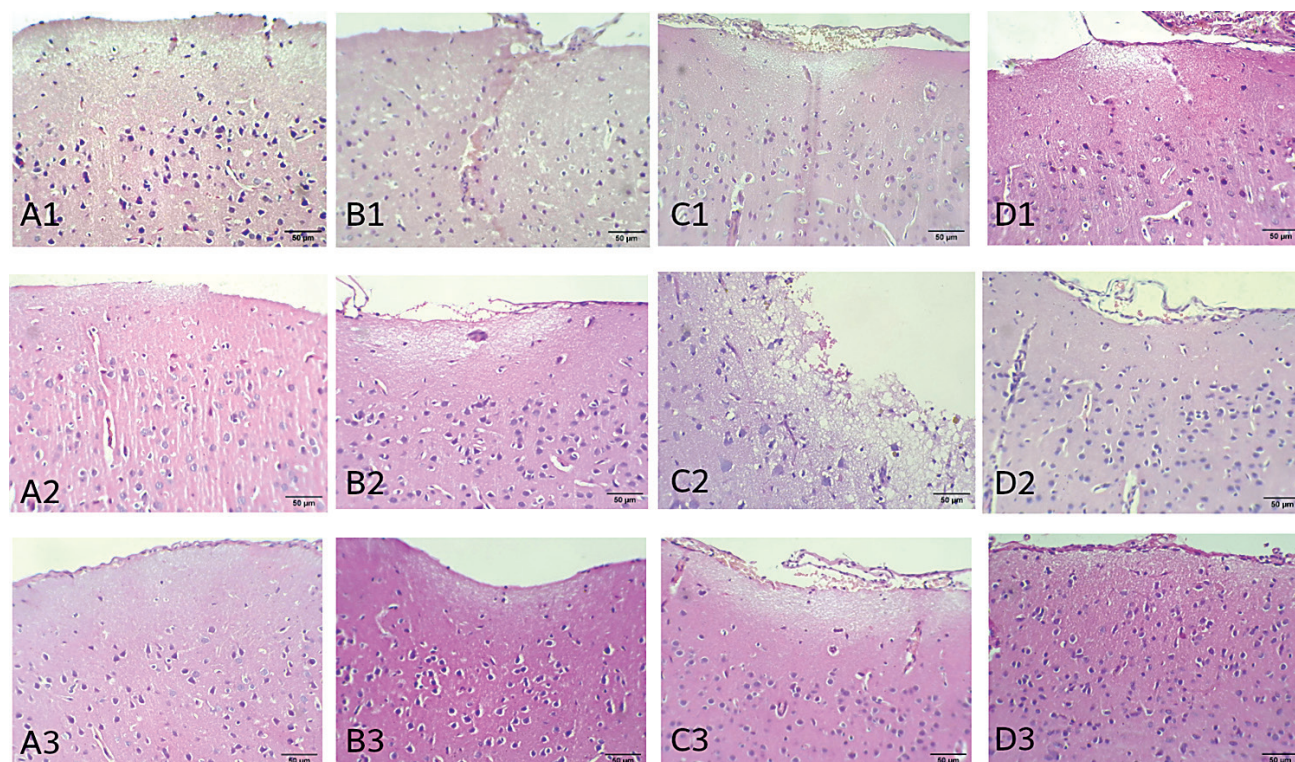


Fig. 1. Impact zone in cerebral cortex in different time after injury.; hematoxylin-eosin stain; $\times 200$

A1 – group II 3rd day; B1 – group II, 7th day; C1 – group II, 14th day; D1 – group II, 21st day.
A2 – group III 3rd day; B2 – group III, 7th day; C2 – group III, 14th day; D2 – group III, 21st day.
A3 – group IV 3rd day; B3 – group IV, 7th day; C3 – group IV, 14th day; D3 – group IV, 21st day.

RESULTS AND DISCUSSION

By the 3d day after the injury, rats from all experimental groups demonstrated preserved layer structure of the brain cortex (fig. 1). Along with this, we observe signs of swelling, more pronounced in the II experimental group (TBI+placebo): the molecular layer of the brain cortex preserves its thickness but appears foamy; neurons in external granular and pyramidal layers preserve their shape but demonstrate pericellular edema. Such changes were more prominent in the II (TBI+placebo) group. Such findings were also seen in the III experimental group (TBI+MPTD-01) but the degree of their severity was less than in the II group. Rats from the IV group (TBI+BS 34-20) demonstrated similar but minimal expression changes.

On the 7th day after the injury, rats from the II (TBI+placebo) group demonstrated signs of focal cortical injury: in the brain cortex the external granular layer is not clearly seen, moreover, it contains a narrow impact zone impregnated by erythrocytes that run through all cortical layers. Cells in all cortical layers below the place of impact often have corrugated shape and basophilic cytoplasm.

In the III experimental group (TBI+MPTD-01) cortical impact zone contained a foamy focus in the molecular layer and a narrow external granular layer. The structure and cells in the pyramidal, internal granular, ganglion, and polymorphic layers have preserved their structure, the minority of them demonstrate signs of pericellular edema. We also observe perivascular edema. Such edematous signs there more pronounced the closer they are to impact focus.

In the IV experimental group (TBI+BS 34-20) cortical impact zone was similar to such in the III group and appeared as foamy focus in the molecular layer, narrowing of the external granular layer and pericellular edema in the pyramidal one. Perivascular edema is less pronounced than in the II and III groups.

By the 14th day in the II group (TBI+placebo), the cortical impact zone contains a foamy molecular layer with superficially precipitated erythrocytes and corrugated cells in other cortical layers with basophilic cytoplasm. Pericellular edema is not observed.

In the III group (TBI+MPTD-01) the cortical impact zone contains foamy debris and a cortical defect zone that spreads down to the pyramidal layer. The majority of the cells in cortical layers below the impact zone have basophilic cytoplasm.

In the IV group (TBI+BS 34-20) the cortical impact zone appears as foamy transformed superficial portion of the molecular layer. The external granular layer contains small neurons with basophilic cytoplasm and pericellular edema. Cells in the rest of the cortical layers preserve their structure and orientation.

By the 21st day in the II group (TBI+placebo) cortical impact zone appears as a foamy portion of the molecular cortical layer. Cells in the rest of the layers preserve their structure and tinctorial properties.

In the III group (TBI+MPTD-01) Impact zone appears as the focus of the narrowing of the cortical molecular layer. Cells of the rest cortical layers demonstrate preserved shape and size but have basophilic cytoplasm.

In the IV group (TBI+BS 34-20) cortical impact appears as a cavity within a foamy transformed molecular layer. Cells of the rest layers preserve their shape, size, orientation, and tinctorial features.

DISCUSSION

At all terms after TBI the impact affects all of the studied brain structures. At early terms (3 and 7 days after injury) we observe focal foamy neuropil transformation in the molecular cortical layer with highlighting of impact focus 14 days after the injury, in all groups such foamy focus is situated majorly in the molecular layer.

Cells of the brain cortex in layers underlying the impact zone react to impact in the way of increased basophilic cytoplasm straining, which can be considered as a sign of their increased synthetic activity due to injury. However, the timing of such activation is unequal between groups: rats from the II (TBI+placebo) group demonstrate such change in neuronal cytoplasm straining on the 7th day after injury and preserve described changes up to the 21st day. In the III group (TBI+MPTD-01) neuronal cytoplasmatic basophilia appears on the

3rd day after the injury, it also can be observed on the 7th day, but it decreases on the 14th day and neurons restore their tinctorial features until day 21. In the IV group (TBI+BS 34–20) maximum basophilia was observed in time 7–14 days after injury with recovery on the 21st day.

The observed histological picture of the changes in the brain cortex, especially in the II group is similar to those, described by other research papers as mild- to severe traumatic brain injury. [9, 10, 11]

Revealed signs of cerebral cortex edema in all groups can be considered vasogenic due to increased capillary permeability and cellular (cytotoxic) due to cytoplasm hyperosmolarity and extracellular hypotonicity [12].

As described above changes in cellular shape and extreme basophilic strain of cytoplasm can indicate either cell activation or early signs of apoptosis.

CONCLUSIONS

Thus, the reproduction of the blunt trauma model leads to a series of typical changes that replace each other and can be characterized as alteration, edema, phase of cellular reactions, and repair.

Unlike the placebo group, the III and IV experimental groups (GABA-benzodiazepine receptor complex modulators administration) demonstrated a smoothing of the swelling phase and its reduction, a shift in the time phase of cellular reactions to a later time. In the BS 34-20 group, minimal edema and more complete restoration of the structure of the hippocampus were observed on the 21st day of the experiment, which can be considered as a neuroprotective effect, however, to fully characterize the effects of the drugs, glial reactions, and neuron-glial interactions should be investigated.

Acknowledgments. Authors express their gratitude to professor Larysa Natrus for kindly shared laboratory space and equipment.

Conflict of interests. The authors of this manuscript claim that there is no conflict of interest during the research and writing of the manuscript.

Funding. This study was carried out on the ini-

tiative of the Department of Pathophysiology of the O.O. Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine) and is financed under the budget program of the Ministry of Health of Ukraine, state registration number 0122U001308.

REFERENCES

1. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, Agrawal A, Adeleye AO, Shrimme MG, Rubiano AM, Rosenfeld JV, Park KB. Estimating the Global Incidence of Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurosurgery*. 2019;4(130):1080–97. DOI:10.3171/2017.10.jns17352.
2. Wendy M, MacKenzie EJ, Rice DP. Head injuries: Costs and consequences. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1991;6(2):76–91. DOI:10.1097/00001199-199106000-00010.
3. Cost of Traumatic Brain Injuries in the United States and the Return on Helmet Investments. Georg Thieme Verlag eBooks. 2018. DOI:10.1055/b-0038-162127.
4. The Lancet Neurology. The future research path of traumatic brain injury. *Lancet Neurol*. 2022 Apr;21(4):295. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00089-8.
5. Kaptalan A, Stoyanov O, Kalashnikov V, Darii VO. Peculiarities of Formation and Clinical Course of Symptomatic Epilepsy as a Result of Cranial Injury. Zenodo (CERN European Organization for Nuclear Research). 2021, DOI:10.12775/jehs.2021.11.1.014.
6. Kaptalan AO., Andreeva TO., Stoyanov OM., Ostapenko IO., Oliynyk S.M. Comorbid Disorders in Posttraumatic and Post-success Epilepsy. Possibilities of Therapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;3(11):113–20. DOI:10.12775/jehs.2021.11.03.012.
7. Elsky VN, Zyablytsev SV. Neurohumoral mechanisms of the pathogenesis of traumatic disease and ways of their correction. *Arch. klin. and exp. Med*. 2002;1(11): 92–99.
8. Aescht E, Büchl-Zimmermann S, Burmester A, Dänhardt-Pfeiffer S, Desel C, Hamers C, Jach G, Kässens M, et al. Romeis Mikroskopische Technik. Spektrum Akademischer Verlag eBooks, 2010, DOI:10.1007/978-3-8274-2254-5.

9. Tucker LB., Burke JF, Fu AH, McCabe JT. Neuropsychiatric Symptom Modeling in Male and Female C57BL/6J Mice After Experimental Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2017;4(34):890–905. DOI:10.1089/neu.2016.4508.
10. Ando T, Xuan W, Xu T, Dai T, Sharma SK, Kharkwal GB, Huang YY, Wu Q, et al. Comparison of Therapeutic Effects Between Pulsed and Continuous Wave 810-nm Wavelength Laser Irradiation for Traumatic Brain Injury in Mice. *PLOS ONE*. 2011;6(10):e26212. DOI:10.1371/journal.pone.0026212.
11. Liu M, Zhang C, Liu W, Luo P, Zhang L, Wang Y, Wang Z, Fei Z. A Novel Rat Model of Blast-Induced Traumatic Brain Injury Simulating Different Damage Degree: Implications for Morphological, Neurological, and Biomarker Changes. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015;9:. DOI:10.3389/fncel.2015.00168.
12. Iencean StM. Brain Edema – a New Classification. *Medical Hypotheses*. 2003;1(61):106–09. DOI:10.1016/s0306-9877(03)00127-0.

Article history:

Received: 15.12.23

Revision requested: 25.12.2023

Revision received: 15.02.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ГАМК-БЕНЗОДІАЗЕПІНОВОГО РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСУ (MPTD-01 ТА BS 34-20) НА КОРУ МОЗКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТРАВМІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Шемет Я.А., Зяблицев С.В., Лиходієвський В.В., Корсак А.В., Сичов О.О., Чухрай С.М.

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

yarshem24@gmail.com

Актуальність. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є серйозною медичною, соціальною проблемою та проблемою громадського здоров'я. Серед військовослужбовців захворюваність на ЧМТ також залишається високою через тупу травму голови та вибухові травми. Враховуючи значний тягар ЧМТ для суспільства, включно з можливим виникненням посттравматичної епілепсії та іншими супутніми захворюваннями, пошук нових методів лікування, включаючи дизайн препаратів з ідентифікацією нових молекул, є дуже актуальним.

Ціль: оцінити вплив модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу (гідрогенізованих 2,3-бензодіазепінів MPTD-01 та BS 34-20) на кору головного мозку у щурів після черепно-мозкової травми.

Матеріали та методи. Експеримент проводили на самцях-щурах лінії Вістар. Для отримання ЧМТ використовували модель падіння ваги. Відповідно до отриманого лікування щури були розділені на групи: інтактні (I), плацебо (II), MPTD-01 (III) і BS 34-20 (IV). Кору головного мозку в зоні удару забирали для дослідження. Світлову мікроскопію проводили на 3, 7, 14 і 21 добу після травми.

Результати. Спостережувана гістологічна картина змін кори головного мозку, особливо у II групі, подібна до такої, що описується в інших роботах як ЧМТ легкого та важкого ступеня. Відтворення моделі тупої травми призводить до серії типових змін, які змінюють одна одну і можуть бути охарактеризовані як альтерація, набряк, фаза клітинних реакцій і відновлення. На відміну від групи плацебо, у III та IV дослідних групах (введення модуляторів комплексу ГАМК-бензодіазепінових рецепторів) у корі головного мозку спостерігалось згладжування фази набуття та її зменшення, зміщення часової фази клітинних реакцій на більш пізній час. У групі BS 34-20 мінімальний набряк спостерігався на 21 добу експерименту.

Висновки. Описані морфологічні зміни попередньо можна вважати нейропротекторним ефектом, однак, щоб повністю охарактеризувати ефекти модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, слід дослідити гліальні реакції та нейрон-гліальні взаємодії.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, ГАМК-рецептори, бензодіазепіни, драг-дизайн.

ЕКСПРЕСІЯ НЕЙРОФІЛАМЕНТІВ У СІТКІВЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЙ ТА ВПЛИВ АГОНІСТУ БЕНЗОДІАЗЕПІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ КАРБАЦЕТАМУ

Жупан Д.Б. <https://orcid.org/0009-0004-5636-3182>

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

zsv1965@gmail.com

Актуальність. Одним з типових нейрохімічних патогенетичних механізмів, що обумовлює дисфункцію нейронів сітківки при діабетичній ретинопатії (ДР) є дефіцит ГАМК-ергічної медіації. Це певною мірою обґрунтовує перспективність застосування модуляторів ГАМК-рецепторів, у тому числі – бензодіазепінів.

Ціль: Визначити експресію нейрофіламентів на початкових стадіях розвитку експериментальної ДР та вплив агоністу бензодіазепінових рецепторів карбацетаму.

Матеріали та методи. У 35 трьохмісячних щурів-самців лінії Wistar моделювали ДР шляхом одноразового введення стрептозотоцину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich, Co, China). Щурів було розподілено на 3 групи: контрольна, з введенням інсуліну (30 Од; Novo Nordisk A/S, Denmark) і з введенням інсуліну і карбацетаму (5 мг/кг). Імуногістохімічно у сітківці виявляли нейрофіламенти NF-H (2F11; ThermoFisher Scientific, USA).

Результати. До моделювання ДР NF-H-позитивне забарвлення було виявлено у внутрішньому та зовнішньому шарах сітківки у переважно поздовжніх волокнах різної протяжності, які відповідали аксонам горизонтальних та амакрінових клітин; а також у волокнах та аксональних пагорбах гангліонарних нейронів. У динаміці розвитку ДР у плексіформних шарах сітківки спостерігалось прогресуюче зниження інтенсивності забарвлення. У шарі нервових волокон забарвлення концентрувалось навколо розширених мікросудин, які мали тенденцію до утворення мікроаневризм. На 28-му добу у внутрішньому плексіформному шарі NF-H-позитивне забарвлення зникало. Введення інсуліну з карбацетамом запобігало втраті NF-H-позитивного забарвлення у шарах сітківки.

Висновок. Застосування агоніста бензодіазепінових рецепторів карбацетаму може бути перспективним на прямом корекції нейродегенерації сітківки при ДР.

Ключові слова. Цукровий діабет, ГАМК, нейродегенерація, гангліонарні клітини, амакрінові клітини, горизонтальні клітини.

Актуальність. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF) у 2021 році більше півмільярда людей у всьому світі мали цукровий діабет (ЦД), що складало приблизно 10,5% дорослого населення планети [1]. За прогнозом IDF ця цифра зросте до 12,2% у 2045 році. Частим ускладненням ЦД є діабетична ретинопатія (ДР) – одна з головних глобальних причин сліпоти серед людей віком 50 років і старше, яких у 2020 році було зафіксовано 0,86 млн. осіб [2]. У 2020 році кількість дорослих у всьому світі з ДР становила 103,12 млн., до 2045 року прогнозовано зростання цього показника до 160,5 млн. [3].

Сучасна концепція патогенезу ДР включає розуміння, що поряд з розвитком судинних

порушень і пов'язаних з ними ішемії та гіпоксії, у сітківці незалежно прогресують процеси нейродегенерації [4, 5]. Їх розвитку сприяють метаболічні порушення, мітохондріальна дисфункція, зниження ефективності аксональної передачі, нейрозапалення та інші фактори [6].

Нейрофіламенти (NF) є гетерополімерами, що складаються з чотирьох субодиниць – легких (NF-L), середніх (NF-M), важких (NF-H) і α -інтернексину [7]. Вони забезпечують структурну підтримку високоасиметричної геометрії нейронів і, особливо, – радіального розширення мієлінізованих аксонів, що має вирішальне значення для ефективності нервової провідності. Разом з компонентами цитоскелету, включаючи мікротрубочки, нитки

актину та інші волокнисті цитоскелетні елементи, вони створюють регіональну спеціалізовану мережу [7]. Складний патерн фосфорилування та дефосфорилування на кожній субодиночці нейрофіламентів модулює складання ниток, оборот та організацію в цитоскелеті аксонів.

Імуногістохімічно у сітківці дорослого кроля нейрофіламенти (переважно NF-L) виявлялися у горизонтальних клітинах А- та В-типу [8]. У вигляді еозинофільних тілець нейрофіламенти спостерігалися у нейритах горизонтальних клітин внутрішнього ядерного шару та зовнішнього плексиформного шару передньої дорсальної області сітківки у новозеландських білих, японських білих і голландських кроликів [9]. У сітківці мавп експресія нейрофіламентів, як аксонального маркера, була рівномірно розподілена у шарі Генле [10]. У щурів NF-L виявлялися у аксонах гангліонарних клітин та у інших нейронах сітківки [11].

У сітківці кроля NF-H-імунопозитивні волокна були виявлені у плексиформних шарах та шарі нервових волокон [12]. У внутрішньому плексиформному шарі їх ідентифікували як аксони горизонтальних клітин, а закінчення аксонів і волокна в шарі нервових волокон – як аксони гангліозних клітин. Мічені волокна в зовнішньому плексиформному шарі були досить численні та зазвичай дуже тонкими, менш ніж 1 мкм у діаметрі, їх часто можна було простежити на відстані понад 1 мм, оскільки вони проходили збоку через сітківку. Вони були ідентифіковані як аксони амакрінових клітин.

При ДР вміст у сироватці крові пацієнтів з ЦД NF-L і гліального фібрилярного кислого протеїну (GFAP) були визначені як біомаркери нейрозапальних і нейродегенеративних процесів [13].

Одним з типових нейрохімічних патогенетичних механізмів, що обумовлює нервову дисфункцію при ДР є дефіцит ГАМК-ергічної медіації [14], що обґрунтовує перспективність застосування модуляторів ГАМК-рецепторів, у тому числі – бензодіазепінів [15-17]. Одним з представників бензодіазепінів є карбацетам, який був розроблений в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України. Він є похідним β -карболіну та являє собою карболіновий ізостер (1-оксо-3,3,6-триме-

тил-1,2,3,4-тетрагідроіндоло [2,3 с]хінолін). Препарат має антиамнестичну, анксиолітичну, антигіпоксичну, протинабрякову і протишокову дії та може вважатися перспективним нейропротектором [16, 17].

Ціль: визначення експресії нейрофіламентів на початкових стадіях розвитку експериментальної ДР та впливу на неї агоністу бензодіазепінових рецепторів карбацетама.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При виконанні роботи керувалися нормами та принципами Директиви 2010/63 ЄС із захисту тварин, Гельсінкської декларації (2008) та вимогами Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№1759-VI від 15.12.2009). Тварин тримали в умовах віварію на стандартному раціоні.

ЦД моделювали на 35 тримісячних щурах-самцях лінії Вістар масою 140-160 г одноразовою внутрішньоочеревинною ін'єкцією стрептозотину (50 мг/кг; "Sigma-Aldrich", Китай). Тварин розділили на 3 групи: в 1-й (контроль) вводили 0,5 мл фізіологічного розчину; у 2-й – інсулін (Actrapid НМ Penfill, "Novo Nordisk A/S", Данія) у дозі 30 Од, в 3-й – інсулін комбінували з карбацетамом (5 мг/кг в 0,5 мл фізіологічного розчину). Препарати вводили внутрішньоочеревинно через день, починаючи з 7-го дня після ін'єкції стрептозотину, протягом 28 діб.

Карбацетам був синтезований у відділі хімії біологічно активних сполук Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л.М. Литвиненка НАН України (Київ, Україна) під керівництвом доктора хімічних наук, старшого наукового співробітника С.Л. Богзи.

Вміст глюкози контролювали за допомогою глюкометра та одноразових тест-смужок (ACCU-Chek Instant, "Roche", Німеччина) у крові, забраної з хвостової вени натще. У тварин всіх груп протягом спостереження вміст глюкози у крові був стабільно високим та на 28-у добу у контрольній групі становив $29,32 \pm 1,25$ ммоль/л, у 1-ї та 2-ї групах $17,02 \pm 1,03$ і $14,38 \pm 1,25$ ммоль/л, відповідно ($P < 0,05$ порівняно з контрольною групою).

Тварин через 7, 14 і 28 днів виводили з експерименту смертельною ін'єкцією тіопенталу (75 мг/кг) та декапітацією. Очі занурювали у 10%-й розчин нейтрального формаліну та заливали в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 ("Thermo Shandon", Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2–3 мкм. Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням моноклональних мишиних антитіл до NF-H (Neurofilaments 70/200 kDa, Monoclonal antibody, 2F11, "Invitrogen, ThermoFisher Scientific", Waltham, Massachusetts). Зрізи додатково забарвлювали гематоксилином. Мікроскопію та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів "ZEISS" (Німеччина) з системою обробки результатів "Axio Imager. A2". Оцінку інтенсивності забарвлення проводили згідно рекомендаціям D. Dabbs (2014) на підставі візуально-аналогової шкали: 0 балів –

забарвлення відсутнє; 1 бал (+) – слабка інтенсивність забарвлення; 2 бали (++) – середня інтенсивність забарвлення; 3 бали (+++) – виска інтенсивність забарвлення [18].

Для статистичного аналізу застосовували програмне забезпечення Statistica 10 ("StatSoft, Inc.", США). Розраховували середні та їх стандартні похибки. Вибіркові середні порівнювали із застосуванням дисперсійного аналізу (ANOVA), вірогідними вважали значення при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У сітківці щурів на початку експерименту (до моделювання ЦД) NF-H-позитивне забарвлення було виявлено у шарі нервових волокон сітківки у вигляді поздовжніх волокон різної протяжності та у аксональних пагорбах гангліонарних нейронів (рис. 1). Інтенсивність їх забарвлення за шкалою D. Dabbs відповідала 3 балам.

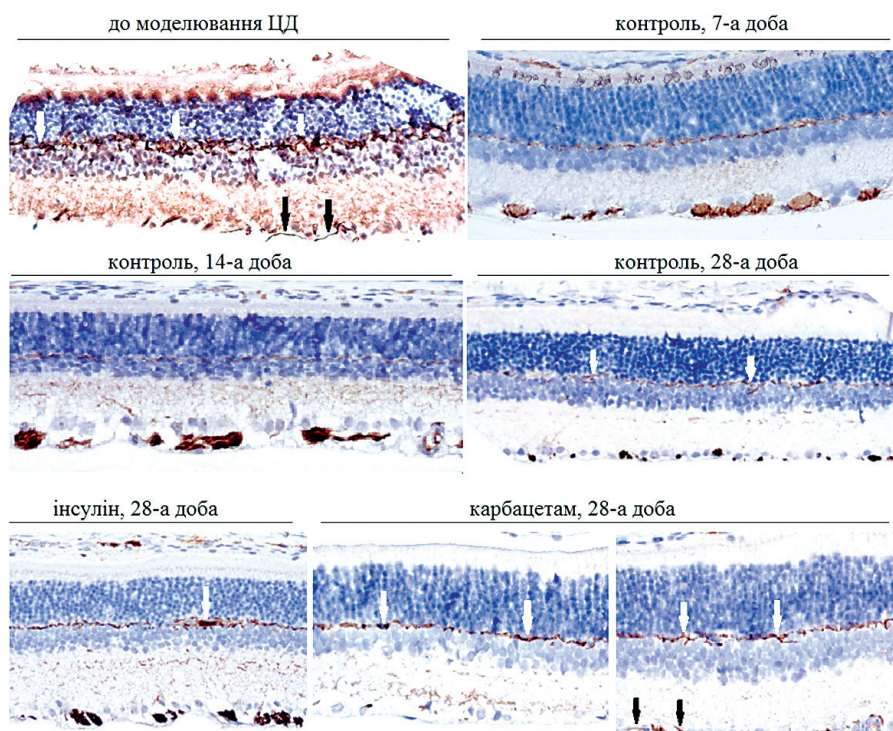


Рис. 1. Мікропрепарати сітківки щурів. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження нейрофіламентів (NF-H), дозabarвлення гематоксилином; $\times 200$

Примітки:

до моделювання ЦД: чорні стрілки – поздовжні імунопозитивні волокна у шарі нервових волокон; білі стрілки – сплетіння імунопозитивних волокон у зовнішньому плексиформному шарі; контроль 28-а доба: білі стрілки – слабе забарвлення волокон у внутрішньому плексиформному шарі; інсулін, 28-а доба; карбацетам, 28-а доба: білі стрілки – інтенсивне забарвлення волокон у внутрішньому плексиформному шарі; чорні стрілки – імунопозитивні волокна у шарі нервових волокон.

У внутрішньому плексіформному шарі імунопозитивні волокна мали невелику протяжність, малий діаметр та хаотичний хід, але частіше розподілялися подовжньо. Морфологія їх відповідала аксонам горизонтальних клітин [12], а інтенсивність забарвлення не перевищувала 2 балів. У зовнішньому плексіформному шарі відмічені численні NF-H-позитивні нервові волокна, які були інтенсивно забарвлені (до 3 балів) та утворювали щільне сплетіння продовж всього шару. За морфологією вони відповідали аксонам амакрінових клітин [12]. Ядерні шари сітківки чіткого NF-H-позитивного забарвлення не проявляли.

У динаміці розвитку ДР на 7-му, 14-ту та 28-му добу у плексіформних шарах сітківки спостерігалось значне зниження інтенсивності імуноспецифічного забарвлення, яке не перевищувало 1 балу за шкалою D. Dabbs. У шарі нервових волокон інтенсивність забарвлення дещо збільшувалося, але воно концентрувалося переважно навколо розширених мікросудин, які мали тенденцію до утворення мікроаневризмів (див. рис. 1). Ці зміни максимальною мірою були виражені на 28-му добу. На цей термін у внутрішньому плексіформному шарі було відмічено зникнення NF-H-позитивного забарвлення.

Введення інсуліну сприяло менш вираженому зниженню інтенсивності імуноспецифічного забарвлення у зовнішньому плексіформному шарі (див. рис. 1), що було підтверджено при оцінці інтенсивності забарвлення NF-H-позитивних нервових волокон (рис. 2).

При введенні карбацетаму імуноспецифічні волокна зовнішнього плексіформного шару мали високу інтенсивність забарвлення, більш чітку структуру нервових сплетінь, волокна яких подекуди продовжувалися у внутрішній ядерний шар (див. рис. 1). Також простежувалися аксони та аксональні пагорби у гангліонарних клітинах шару нервових волокон. Інтенсивність забарвлення плексіформних шарів була суттєво збільшена у порівнянні з контролем та групою з введенням інсуліну ($p < 0,05$; див. рис. 2).

Таким чином, характерна для норми висока інтенсивність NF-H-позитивного забарвлення аксонів плексіформних шарів та шару нервових волокон в процесі розвитку ДР суттєво знижувалася, що могло бути морфологічним відображенням процесів нейродегенерації. Введення інсуліну в комбінації з карбацетамом запобігало діабетичному зниженню експресії мікрофіламентів в сітківці.

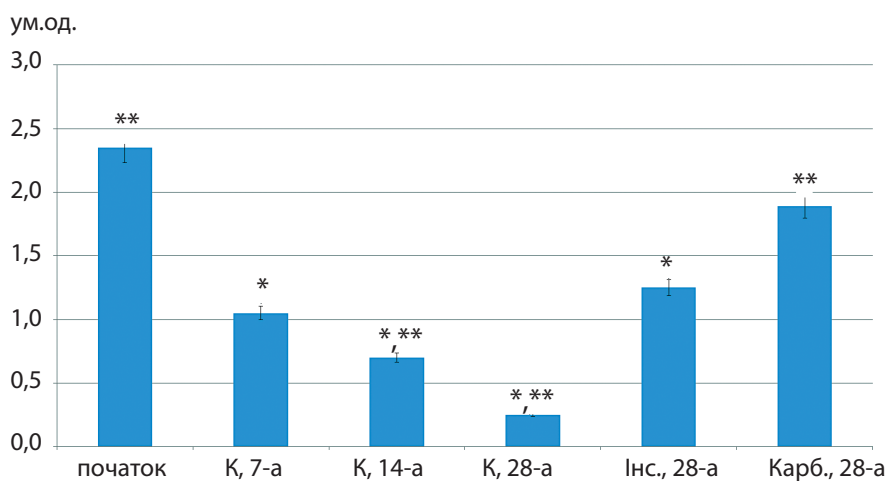


Рис. 2. Інтенсивність NF-H-позитивного забарвлення аксонів зовнішнього плексіформного шару за шкалою D. Dabbs [18]; за віссю ординат – інтенсивність забарвлення (ум.од.), за віссю абсцис – групи тварин: початок – до моделювання ЦД; К – контрольна група; Інс – введення інсуліну, Карб – введення карбацетаму; 7-а, 14-а, 28-а – доба спостереження;

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою;
** – $p < 0,05$ у порівнянні з групою з введенням інсуліну.

ОБГОВОРЕННЯ

Нейрони сітківки є дуже вразливими до діабетогенного ушкодження [5, 6, 14]. Нами було встановлено, що вже на 7-му добу у сітківці виявлялися ознаки нейродегенерації. У шарі нервових волокон зникало NF-H-позитивне забарвлення аксонів гангліонарних клітин; у зовнішньому плексіформному шарі спостерігалось зменшення щільності NF-H-позитивних аксонів горизонтальних клітин та інтенсивності їх забарвлення, у внутрішньому плексіформному шарі суттєво знижувалася інтенсивність NF-H-позитивного забарвлення відростків амакринових клітин, яке зникало на 28-му добу.

Причиною цього явища могла бути активація апоптозу, що за умов аналогічного експерименту було підтверджено у наших попередніх дослідженнях [19, 20]. Дегенерацію амакринових клітин зі зниженням їх оптокінетичної відповіді встановлено у пацієнтів з ранніми проявами діабетичної мікроангіопатії сітківки [21]. За іншими даними при експериментальному діабеті у мишей вже на ранніх етапах відбувається втрата дофамінергічних та холінергічних амакринових клітин [22].

Таким чином, наші та літературні дані однозначно вказували на те, що зниження функціональної активності і апоптична загибель амакринових клітин відбувалася вже на ранніх стадіях ДР.

Крім апоптозу, хронічна гіперглікемія за умов ЦД сприяє активації окисного стресу, нагромадженню кінцевих продуктів глікування (AGEs), а також накопиченню глутамату, що через активацію прозапальних протеїнкіназних шляхів обумовлює мітохондріальну дисфункцію, енергодефіцит, перенавантаження нервових клітин кальцієм, стрес ендоплазматичного ретикулуму і, як загальний наслідок, – загибель нервових елементів сітківки [23, 24]. Відоме патогенне значення мікрооточення нейронів – надмірна активація мікроглії та клітин Мюллера у вигляді реактивного гліозу, що навіть передуює розвитку мікроангіопатії [25, 26].

При експериментальній гіперглікемії було показано ключове значення для формування

змін активності нейронів сітківки порушення гальмівних процесів через пригнічення вивільнення ГАМК на тлі глутаматної ексайтотоксичності, що перезбуджувало гангліонарні клітини [27].

В наших дослідженнях було встановлено ранню (вже на 7-му добу) втрату відростків NF-H-позитивних аксонів у шарі нервових волокон, що також відображало ранні процеси нейродегенерації сітківки. На відміну від гангліонарних та амакринових клітин, більш стійкими до гіперглікемії виявилися горизонтальні нейрони зовнішнього плексіформного шару, однак на 28-му добу NF-H-позитивне забарвлення їх нервових волокон також було суттєво зниженим.

В культивованих нейронах кори миші також відмічено ранню дегенерацію аксонів після ексайтотоксичності, яка була викликана хронічним впливом каїнової кислоти, та була пов'язана з активацією каспази-3 в аксональному відділі [28]. Морфологічно це характеризувалося потовщенням і фрагментацією аксонів, яке мало схожість з Валлеровою дегенерацією, відбувалося руйнування цитоскелета нейронів, в тому числі – деполімеризація мікротрубочок. Також показано швидке (протягом 24-годинного періоду) зникнення нейрофіламентів з аксонів кортикальних нейронів у відповідь на ексайтотоксичну дію, тоді як інші маркери цитоскелету аксонів (такі як бета III-тубулін) залишалися інтактними [29].

В експерименті була показана наявність ГАМК-рецепторів на амакринових та гангліонарних нейронах сітківки [30]. При цьому при експериментальній ДР показано зниження вивільнення ГАМК та дофаміну у сітківці на тлі значного збільшення вмісту глутамату [14, 31]. Посилення імунореактивності глутаматних NMDA-рецепторів спостерігалось в гангліозних, амакринових і біполярних клітинах, а також у внутрішньому і зовнішньому плексіформних шарах сітківки при експериментальному стрептозотоциновому діабеті у щурів [32]. Також виявлено зниження активності та експресії рецепторів ГАМК у сітківці за умов ЦД, тоді як їх блокування прискорювало загибель гангліонарних клітин [33].

У цьому нашому дослідженні виявлений позитивний ефект попередження втрати NF-H-позитивного забарвлення сітківки під впливом інсуліну, що пояснювалося меншою гіперглікемією на тлі його введення. Разом з цим додаткове до інсуліну введення агоністу ГАМК-бензодіазепінових рецепторів карбацетаму значною мірою попереджало розвиток виявлених ознак нейродегенерації.

У наших попередніх дослідженнях за умов аналогічного експерименту був показаний позитивний ефект карбацетаму при ранній ДР, що полягало у гальмуванні надекспресії GFAP і каспази-3 у сітківці та супроводжувалося запобіганням розвитку реактивного гліюзу, утворенню мікроаневризм та фіброзних проліфератів [19]. Також карбацетам значно зменшував надерекспресію гіпоксія-індуцибельного фактору (HIF-1 α) і васкулоендотеліального фактору росту (VEGF) та запобігав розвитку специфічних морфологічних проявів ДР [34]. У даній роботі нами встановлений запобіжний ефект карбацетаму на розвиток нейродегенерації аксональних відростків нейронів сітківки.

Таким чином, відновлення ГАМК-ергічної медіації має комплексний гальмівний ефект на патогенетичні механізми ДР. Відповідно, застосування агоніста бензодіазепінових рецепторів карбацетаму при ДР може бути перспективним патогенетично виправданим напрямком корекції діабетичної нейродегенерації сітківки.

ВИСНОВКИ

До моделювання ДР NF-H-позитивне забарвлення було виявлено у внутрішньому та зовнішньому шарах сітківки у переважно поздовжніх волокнах різної протяжності, які за морфологією відповідали аксонам горизонтальних та амакрінових клітин; а також у волокнах та аксональних пагорбах гангліонарних нейронів.

При розвитку ДР у плексіформних шарах сітківки спостерігалось прогресуюче зниження інтенсивності NF-H-позитивного забарвлення. У шарі нервових волокон інтенсивність забарвлення дещо збільшувалося, але воно

концентрувалося переважно навколо розширених мікросудин, які мали тенденцію до утворення мікроаневризм. На 28-му добу у внутрішньому плексіформному шарі було відмічено зникнення NF-H-позитивного забарвлення.

Введення інсуліну сприяло менш вираженому зниженню інтенсивності NF-H-позитивного забарвлення у зовнішньому плексіформному шарі. Введення карбацетаму запобігало втраті NF-H-позитивного забарвлення у шарах сітківки. Імуноспецифічні волокна зовнішнього плексіформного шару мали високу інтенсивність забарвлення, більш чітку структуру нервових сплетінь, які продовжувалися у внутрішній ядерний шар. Простежувалися аксони та аксональні пагорби у гангліонарних клітинах шару нервових волокон.

Конфлікт інтересів: Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дане дослідження виконано за ініціатики кафедри патофізіології НМУ імені О.О.Богомольця (Київ, Україна) та фінансується за бюджетною програмою МОЗ України, державний реєстраційний номер 0122U001308.

REFERENCES

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.*

- 2021 Feb;9(2):e144-e160. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
3. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. DOI: 10.1016/j.ophttha.2021.04.027.
 4. Ren J, Zhang S, Pan Y, Jin M, Li J, Luo Y, Sun X, Li G. Diabetic retinopathy: Involved cells, biomarkers, and treatments. *Front Pharmacol*. 2022 Aug 9;13:953691. DOI: 10.3389/fphar.2022.953691.
 5. Van de Kreeke JA, Darma S, Chan Pin Yin JMPL, Tan HS, Abramoff MD, Twisk JWR, Verbraak FD. The spatial relation of diabetic retinal neurodegeneration with diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2020 Apr 16;15(4):e0231552. DOI: 10.1371/journal.pone.0231552.
 6. Ou GY, Lin WW, Zhao WJ. Neuregulins in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2021 Apr 9;13:662474. DOI: 10.3389/fnagi.2021.662474.
 7. Yuan A, Rao MV, Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017 Apr 3;9(4):a018309. DOI: 10.1101/cshperspect.a018309.
 8. Löhre S, Brandstätter JH, Boycott BB, Peichl L. Expression of neurofilament proteins by horizontal cells in the rabbit retina varies with retinal location. *J Neurocytol*. 1995 Apr;24(4):283-300. DOI: 10.1007/BF01186541.
 9. Kawasako K, Oshikata T, Kanno T, Hamamura M. Neurofilament Accumulation in Rabbit Retinas. *J Comp Pathol*. 2015 Nov;153(4):283-6. DOI: 10.1016/j.jcpa.2015.07.002. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26292767.
 10. Ikeda T, Nakamura K, Oku H, Horie T, Kida T, Takai S. Immunohistological Study of Monkey Foveal Retina. *Sci Rep*. 2019 Mar 27;9(1):5258. DOI: 10.1038/s41598-019-41793-y.
 11. Nadal-Nicolás FM, Galindo-Romero C, Lucas-Ruiz F, Marsh-Amstrong N, Li W, Vidal-Sanz M, Agudo-Barriuso M. Pan-retinal ganglion cell markers in mice, rats, and rhesus macaques. *Zool Res*. 2023 Jan 18;44(1):226-248. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2022.308.
 12. Völgyi B, Bloomfield SA. Axonal neurofilament-H immunolabeling in the rabbit retina. *J Comp Neurol*. 2002 Nov 18;453(3):269-79. DOI: 10.1002/cne.10392.
 13. Hernández C, Simó-Servat O, Porta M, Grauslund J, Harding SP, Frydkjaer-Olsen U, García-Arumí J, Ribeiro L, Scanlon P, Cunha-Vaz J, Simó R; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Serum glial fibrillary acidic protein and neurofilament light chain as biomarkers of retinal neurodysfunction in early diabetic retinopathy: results of the EUROCONDOR study. *Acta Diabetol*. 2023 Jun;60(6):837-844. DOI: 10.1007/s00592-023-02076-1.
 14. Eggers ED. Visual Dysfunction in Diabetes. *Annu Rev Vis Sci*. 2023 May 10. DOI: 10.1146/annurev-vision-111022-123810.
 15. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Saad HM, Batiha GE. Benzodiazepines in Alzheimer's disease: beneficial or detrimental effects. *Inflammopharmacology*. 2023 Feb;31(1):221-230. DOI: 10.1007/s10787-022-01099-4.
 16. Wan H, Warburton EC, Zhu XO, Koder TJ, Park Y, Aggleton JP, Cho K, Bashir ZI, Brown MW. Benzodiazepine impairment of perirhinal cortical plasticity and recognition memory. *Eur J Neurosci*. 2004 Oct;20(8):2214-24. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03688.x.
 17. Kmet OG, Ziablitzev SV, Filipets ND. Peculiarities of the antioxidant protection and nitrogen oxide systems of the brain in rats with experimental type 2 diabetes mellitus after carbacetam administration. *International Journal of Endocrinology*. 2019;15(5):376-380. DOI: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180040. in Ukrainian.
 18. Dabbs D. Diagnostic Immunohistochemistry, 4th Edition Theranostic and genomic applications. 2014. 960 p.
 19. Ziablitzev SV, Zhupan DB, Dyadyk OO. The influence of a benzodiazepine receptor agonist on the state of glia in the diabetic retinopathy. *Fiziol. Zh.* 2023; 69(6): 33-42. <https://doi.org/10.15407/fz69.06.033>. in Ukrainian.

20. Ziablitsev SV, Vodianyik VV. Retinal apoptosis and the effect of tyrosine kinase inhibition in experimental diabetes. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2023;5(514):34-40. DOI: 10.31288/oftalmolzh202353440.
21. Midena E, Torresin T, Longhin E, Midena G, Pilotto E, Frizziero L. Early Microvascular and Oscillatory Potentials Changes in Human Diabetic Retina: Amacrine Cells and the Intraretinal Neurovascular Crosstalk. *J Clin Med*. 2021 Sep 7;10(18):4035. DOI: 10.3390/jcm10184035.
22. Gastinger MJ, Singh RS, Barber AJ. Loss of cholinergic and dopaminergic amacrine cells in streptozotocin-diabetic rat and Ins2Akita-diabetic mouse retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Jul;47(7):3143-50. DOI: 10.1167/iovs.05-1376.
23. Abramoff MD, Fort PE, Han IC, Jayasundera KT, Sohn EH, Gardner TW. Approach for a Clinically Useful Comprehensive Classification of Vascular and Neural Aspects of Diabetic Retinal Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jan 1;59(1):519-527. DOI: 10.1167/iovs.17-21873.
24. Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res*. 2017 Oct;139:101-107. DOI: 10.1016/j.visres.2017.03.003.
25. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018 Sep;61(9):1902-1912. DOI: 10.1007/s00125-018-4692-1.
26. Pitale PM, Gorbatyuk MS. Diabetic Retinopathy: From Animal Models to Cellular Signaling. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 27;23(3):1487. DOI: 10.3390/ijms23031487.
27. Eggers ED, Carreon TA. The effects of early diabetes on inner retinal neurons. *Vis Neurosci*. 2020 Sep 16;37:E006. DOI: 10.1017/S095252382000005X.
28. King AE, Southam KA, Dittmann J, Vickers JC. Excitotoxin-induced caspase-3 activation and microtubule disintegration in axons is inhibited by taxol. *Acta Neuropathol Commun*. 2013 Sep 9;1:59. DOI: 10.1186/2051-5960-1-59.
29. Chung RS, McCormack GH, King AE, West AK, Vickers JC. Glutamate induces rapid loss of axonal neurofilament proteins from cortical neurons in vitro. *Exp Neurol*. 2005b Jun;193(2):481-8. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.01.005.
30. Sawant A, Ebbinghaus BN, Bleckert A, Gamlin C, Yu WQ, Berson D, Rudolph U, Sinha R, Hoon M. Organization and emergence of a mixed GABA-glycine retinal circuit that provides inhibition to mouse ON-sustained alpha retinal ganglion cells. *Cell Rep*. 2021 Mar 16;34(11):108858. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108858.
31. Fang W, Huang X, Wu K, Zong Y, Yu J, Xu H, Shi J, Wei J, Zhou X, Jiang C. Activation of the GABA-alpha receptor by berberine rescues retinal ganglion cells to attenuate experimental diabetic retinopathy. *Front Mol Neurosci*. 2022 Aug 9;15:930599. DOI: 10.3389/fnmol.2022.930599.
32. Ng YK, Zeng XX, Ling EA. Expression of glutamate receptors and calcium-binding proteins in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Brain Res*. 2004 Aug 20;1018(1):66-72. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.05.055.
33. Okumichi H, Mizukami M, Kiuchi Y, Kanamoto T. GABA A receptors are associated with retinal ganglion cell death induced by oxidative stress. *Exp Eye Res*. 2008 May;86(5):727-33. DOI: 10.1016/j.exer.2008.01.019.
34. Ziablitsev SV, Zhupan DB, Tykhomyrov AO, Dyadyk OO. Benzodiazepine receptor agonist Carbacetam modulates the level of vascular endothelial growth factor in the retina of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Ukr Biochem J*. 2023;6(95):20-29. DOI: 10.15407/ubj95.06.021.

Article history:

Received: 22.01.24

Revision requested: 25.01.2024

Revision received: 04.02.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

EXPRESSION OF NEUROFILAMENTS IN THE RETINA IN EXPERIMENTAL DIABETIC RETINOPATHY AND THE INFLUENCE OF THE BENZODIAZEPINE RECEPTOR AGONIST CARBACETAM

Zhupan D.B.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

zsv1965@gmail.com

Background. One of the typical neurochemical pathogenetic mechanisms causing the dysfunction of retinal neurons in diabetic retinopathy (DR) is a deficiency of GABA-ergic mediation. To some extent, this justifies the prospect of using GABA receptor modulators, including benzodiazepines.

Aim: To determine the expression of neurofilaments in the initial stages of the experimental DR development and the influence of the benzodiazepine receptor agonist Carbacetam.

Materials and methods. DR was modeled in 35 three-month-old male Wistar rats by a single injection of streptozotocin (50 mg/kg; Sigma-Aldrich, Co, China). The rats were divided into 3 groups: control, with the introduction of Insulin (30 Units; Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) and with the introduction of Insulin and Carbacetam (5 mg/kg). NF-H neurofilaments (ThermoFisher Scientific, USA) were detected in the retina by immunohistochemistry.

Results. Before DR modeling, NF-H-positive staining was detected in the inner and outer layers of the retina in mainly longitudinal fibers of different lengths, which corresponded to the axons of horizontal and amacrine cells; as well as in fibers and axonal hills of ganglion neurons. In the dynamics of the DR development in the plexiform layers of the retina, a progressive decrease in the intensity of staining was observed. In the optic fiber layer, staining was concentrated around dilated microvessels that tended to form microaneurysms. On the 28th day, NF-H-positive staining disappeared in the inner plexiform layer. Administration of Insulin with Carbacetam prevented the loss of NF-H-positive staining in the layers of the retina.

Conclusion. The use of the benzodiazepine receptor agonist Carbacetam may be a promising direction for the correction of retinal neurodegeneration in DR.

Key words. Diabetes mellitus, GABA, neurodegeneration, ganglion cells, amacrine cells, horizontal cells.

ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ В ДІТЕЙ ВІКОМ 5–6 РОКІВ ІЗ РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

^{1,2} **Волошин О. М.** <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>

¹ **Марушко Ю. В.** <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

² **Савченко І. І.** <https://orcid.org/0000-0003-0820-2152>

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

²Луганський державний медичний університет, Рівне, Україна

ditlikar@ukr.net

Актуальність. Останнім часом у наукових публікаціях, присвячених дослідженню численних аспектів проблеми рекурентних респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку, все більшої уваги приділяється виявленню вагомих факторів, що сприяють частим епізодам гострих респіраторних інфекцій (ГРІ). Зокрема, до таких факторів належать суттєві відхилення показників фізичного розвитку дітей від стандартних значень.

Ціль: з'ясувати стан залежності між частотою епізодів ГРІ в дітей віком 60–83 міс. і їхніми основними антропометричними показниками.

Матеріали і методи. Обстежено 71 дитину (44 хлопчики і 27 дівчаток) віком 60–83 міс., які перебували на госпітальному лікуванні з приводу ГРІ. У них враховано кількість епізодів ГРІ за попередній рік життя. Додатково розраховано два інтегральні показники рекурентності ГРІ, а саме: інфекційний індекс (ІнІ) та індекс резистентності (ІнР). У дітей визначені основні показники їхнього фізичного розвитку: 1) маса тіла; 2) довжина тіла; 3) площа поверхні тіла; 4) індекс маси тіла; 5) обвід грудної клітки (ОГК); 6) інтегральний показник доліхостеномелії. Для аналізу отриманих результатів використано чинні стандарти показників фізичного розвитку дітей від Всесвітньої організації охорони здоров'я. Статистичну обробку цифрових даних здійснено за допомогою ліцензійного програмного забезпечення «IBM SPSS Statistics 28».

Результати. Ранговий кореляційний аналіз і кростабуляція не продемонстрували взаємозалежності між ІнІ та ІнР, з одного боку, і врахованими антропометричними показниками, з іншого. Водночас зафіксовано дуже тісну пряму кореляцію між ІнІ та ІнР ($\rho=0,983$; $p<0,001$; 95% ДІ: 0,972–0,989) в обстежених дітей. Здійснений лінійний регресійний аналіз виявив залежність ІнІ та ІнР від розміру ОГК ($p<0,001$). При цьому ступінь впливу розміру ОГК щодо означених клінічних індексів виявився майже однаковим, склавши відповідно 7,7% і 7,5%.

Висновки. Отже, відповідно до отриманих даних, частка впливу розміру ОГК на схильність дітей віком 60–83 міс. до рекурентних респіраторних інфекцій серед усіх інших можливих факторів ризику є незначною. Проте, враховуючи загально визнане різноманіття означених факторів, цей результат заслуговує на належну увагу. Його доцільно буде врахувати при розробці остаточної комплексної моделі прогнозування частоти епізодів ГРІ в дітей дошкільного віку.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, антропометричні показники, лінійний регресійний аналіз.

Актуальність. Останнім часом науковці й практикуючі лікарі, які спеціалізуються на дослідженні численних аспектів проблеми рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій (ГРІ), у своїх публікаціях все більшої уваги приділяють детекції найбільш значущих факторів ризику такого перебігу, насамперед у дітей дошкільного віку. Зазначені фактори, залежно від термінів та специфіки спрямованості їхнього впливу, класифікуються як перинатальні, сімейні, індивідуальні, соціально-економіч-

ні, екологічні тощо [1–7]. Зокрема, до них належать суттєві відхилення показників фізичного розвитку дітей від стандартних значень.

Повідомляється, що недостатність харчування є одним із важливих предикторів, що зумовлює вищий рівень захворюваності на ГРІ з ураженням нижніх дихальних шляхів у дітей до 2 років [8]. Затримка росту й виражене схуднення є достатньо розповсюдженими проявами в дітей віком до 5 років, госпіталізованих із приводу ГРІ [9]. В інших наукових публікаціях на-

водяться аналогічні підтвердження щодо наявності взаємозв'язку між захворюваністю на ГРІ в дітей і частотою діагностування в них затримки росту [10–13]. З іншого боку, ожиріння в пацієнтів дитячого віку також збільшує вірогідність їх захворювання на ГРІ [14]. Колективом чілійських дослідників встановлено, що в дітей віком до 2 років надмірне харчування й ожиріння, порівняно з пацієнтами, які мали нормальну масу тіла (МТ), поєднується із суттєво частішими епізодами ГРІ з ураженням нижніх дихальних шляхів [15]. Крім того, опубліковано відомості, відповідно до яких високу діагностичну й прогностичну цінність щодо можливості рекурентного перебігу ГРІ в дітей мають показники гармонійності структури маси тіла [16]. Водночас представлено результати дослідження, згідно з якими не зафіксовано асоціації між наявністю в дітей надмірної маси тіла або ожиріння й підвищеним ризиком їх госпіталізації через гострі інфекційні ураження дихальної системи [17]. До того ж Pienawska-Śmiech K. та співавт. [18] наведено дані, відповідно до яких МТ, довжина тіла (ДТ) та індекс маси тіла (ІМТ) серед пацієнтів віком від 4 тижнів до 18 років з рекурентними респіраторними інфекціями (РРІ) не відрізнялися від аналогічних параметрів фізичного розвитку в осіб із групи контролю, які не мали в анамнезі частих епізодів ГРІ.

Варто також підкреслити, що в наукових публікаціях відзначається наявність зворотного негативного впливу частих епізодів ГРІ в дітей на їхні антропометричні показники, що зумовлено супутнім суттєвим дисбалансом життєво важливих нутрієнтів [19–22]. Із цього випливає, що порушення фізичного розвитку і РРІ у дітей перебувають між собою в циклічному причинно-наслідковому зв'язку.

Отже, враховуючи певну неоднозначність відомостей із джерел літератури щодо поєднання абнормальних значень антропометричних показників і підвищеної схильності дітей до РРІ, подальше вивчення цього питання є цілком обґрунтованим і часним.

Ціль: з'ясувати стан залежності між частотою епізодів ГРІ в дітей віком 60–83 міс. і їхніми основними антропометричними показниками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження здійснене в дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень міст Рубіжне, Кремінна й Северодонецьк Луганської області (Україна) у 2019–2021 роках. Проведено обстеження 71 дитини (44 хлопчики і 27 дівчаток) віком 60–83 міс., які були госпіталізовані з приводу наявності в них ГРІ. Згідно з даними анамнезу, у пацієнтів зареєстровано від 1 до 13 епізодів ГРІ протягом попереднього року життя, включно з поточним захворюванням. Результати розподілення групи спостереження за окремими ознаками відображено в таблиці 1.

Як видно з наведеної таблиці, у групі спостереження хлопчиків було більше (62,0%), аніж дівчаток (38,0%). Кількість дітей, які належали до I вікової підгрупи (60–71 міс.; 57,7%) виявилася більшою, аніж тих, хто увійшов до II вікової підгрупи (72–83 міс.; 42,3%). На тлі ГРІ в пацієнтів найчастіше діагностовано позалікарняну пневмонію (42,3%) і простий бронхіт (29,6%). Нарешті, кількість пацієнтів, у яких зафіксовано 1–6 епізодів ГРІ протягом попереднього року (67,6%), більше аніж удвічі перевищувала кількість тих, хто хворів на ГРІ частіше (32,4%).

Критерії включення дітей до групи спостереження: 1) стать – хлопчики й дівчатка; 2) вік – від 60 міс., що виповнилися, до 83 міс. 29 днів; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) приналежність МТ і ДТ обстежених пацієнтів до інтервалу між 1 і 99 центилями за чинними стандартами Всесвітньої організації охорони здоров'я – World Health Organization (WHO) [23]; 5) відсутність будь-якого діагностованого хронічного захворювання; 6) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення в дитини наукових досліджень, а також щодо збору й обробки персональних відомостей пацієнта. Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень під час здійснення лікувальних заходів або самовільного їх припинення батьками дитини до закінчення запланованого обстеження ця дитина виключалась із групи спостереження. Треба зауважити, що дизайном дослідження не

Таблиця 1

Стратифікація обстежених дітей за окремими ознаками

Ознака	Категорія	Кількість дітей	
		абсолютна, п	відносна, %
Стать	хлопчики	44	62,0
	дівчатка	27	38,0
	Усього	71	100
Вік, міс.	60–71	41	57,7
	72–83	30	42,3
	Усього	71	100
Клінічна форма гострого ураження респіраторної системи на момент обстеження	назофарингіт	6	8,4
	ларинготрахеїт	2	2,8
	простий бронхіт	21	29,6
	обструктивний бронхіт	12	16,9
	позалікарняна пневмонія	30	42,3
	Усього	71	100
Кількість епізодів ГРІ за попередній рік життя	1–6	48	67,6
	7 і більше	23	32,4
	Усього	71	100

було передбачено формування групи контролю, оскільки обстежені діти мали суттєве диференціювання за частотою епізодів ГРІ.

Для кожного пацієнта розраховано два інтегральні клінічні показники: 1) модифікований інфекційний індекс (ІнІ) у вигляді співвідношення кількості епізодів ГРІ за попередній рік до віку дитини, вираженого в міс.; 2) індекс резистентності (ІнР), що відображає середню кількість епізодів ГРІ за 1 міс. попереднього року. Використовуючи значення МТ і ДТ для кожного пацієнта були розраховані інтегральні антропометричні показники – площа поверхні тіла (ППТ) за Дюбуа та індекс маси тіла (ІМТ) за Кетле. Додатково, враховуючи значення МТ, ДТ й обводу грудної клітки (ОГК), здійснено визначення індексу пропорційності тілобудови за Вервеком. Після вимірювання в пацієнтів розмаху рук, довжини кисті й стопи також були розраховані 3 співвідношення: 1) розмах рук/ДТ, 2) довжина кисті/ДТ і 3) довжина стопи/ДТ. Відомо, що певні значення індексу Вервека й інших 3 означених співвідношень є маркерами доліхостеномелії, що вважається однією з об'єктивних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини

[24]. Ці антропометричні маркери піддавалися мінімаксному Z-унормуванню [25]. Надалі шляхом сумації їхніх унормованих значень для кожного пацієнта розраховано інтегральний показник доліхостеномелії (ІПД). Приналежність врахованих в обстежених дітей співвідношень, а саме: 1) МТ/вік, 2) ДТ/вік, 3) ІМТ/вік, до окремих інтервалів стандартних відхилень або Z-інтервалів визначалась за допомогою спеціального програмного забезпечення – калькулятора «WHO AnthroPlus» [26].

Дослідження здійснене згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 р.) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісіями з біоетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ) і Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Статистичну обробку цифрових даних здійснено з використанням ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 28 на платформі PS IMAGO PRO 8.0 (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення зна-

чень інтервальних показників у варіаційних рядах проведено шляхом визначення критерію Смірнова-Колмогорова. Розраховані значення цього критерію стали підставою для подальшого застосування непараметричних методів статистичного аналізу. Для опису варіаційного ряду були використані такі характеристики, як медіана (Me), Q1 (25%) і Q3 (75%) квантили, міжквартильний інтервал (Qi), відносне значення квартильної варіації (Vq), мінімальне (Xmin) та максимальне (Xmax) значення показника.

Визначення кореляційних зв'язків між показниками з номінальною шкалою розподілення виконано в таблицях спряженості з розрахунком коефіцієнта фс-Крамера. Для забезпечення можливості застосування кростабуляції в окремих випадках було здійснено попереднє перекодування змінних. Стан парної взаємозалежності між двома інтервальними показниками або одним інтервальним й одним дихотомічним показником з'ясовано шляхом розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ρ) з визначенням його 95% довірчого інтервалу (ДІ). Якісну оцінку сили кореляції здійснено за шкалою Чеддока. З метою виявлення потенційного впливу окремих вивчених у дітей антропометричних показників щодо врахованих інтегральних індексів їхньої захворюваності на ГРІ, проведено лінійний регресійний аналіз із визначенням 95% ДІ для сталих компонентів моделювання.

Отримані результати вважалися статистич-

но вірогідними в разі їхньої асимптотичної значущості, що була меншою за 0,05 ($p < 0,05$). Коли ймовірність статистичної похибки при розрахунку показників була нижчою за 0,001, її точне значення не наведене, а зазначене як $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 2 представлено описові статистики щодо досліджених показників у всіх дітей із групи спостереження. Як видно з представлених даних, доволі низьку квартильну варіацію зафіксовано для віку пацієнтів і 5 наведених антропометричних показників (МТ, ДТ, ОГК, ППТ, ІМТ). Дещо вищою вона виявилася для ІПД. Слід зауважити, що значення Vq для ІnI та ІnР були досить високими, складаючи відповідно 36,81% і 39,93%. Це підтверджує суттєву диференціацію обстежених дітей за частотою епізодів ГРІ за попередній рік.

Попередньо було здійснено кодування підгруп обстежених дітей за всіма 4 критеріями, відображеними в табл. 1. Подальша кростабуляція з визначенням коефіцієнта фс не продемонструвала взаємозв'язку в жодній із 6 можливих парних комбінацій для зазначених критеріїв: 1) стать і вік; 2) стать і діагноз; 3) стать і підгрупа ГРІ; 4) вік і діагноз; 5) вік і підгрупа ГРІ; 6) діагноз і підгрупа ГРІ.

Результати рангового кореляційного аналізу, проведеного серед усіх пацієнтів із групи спостереження, представлено в табл. 3.

Таблиця 2

Описові статистики основних врахованих показників серед обстежених дітей

Показник	Me	Q1; Q3	Qi	Vq, %	Xmin	Xmax
Вік, міс.	70,0	64,0; 76,0	12,0	8,57	61,0	83,0
МТ, кг	21,0	19,0; 23,0	4,0	9,52	16,0	28,0
ДТ, см	116,0	113,0; 121,0	8,0	3,45	102,0	130,0
ОГК, см	58,0	55,5; 60,0	4,5	3,88	49,0	67,0
ППТ, м ²	0,828	0,775; 0,865	0,090	5,43	0,691	0,998
ІМТ, кг/м ²	15,3	14,3; 16,4	2,1	6,86	10,2	21,0
ІПД, у.о.	1,88	1,61; 2,17	0,56	14,89	0,75	2,75
ІnI, у.о.	0,072	0,048; 0,101	0,053	36,81	0,016	0,213
ІnР, у.о.	0,417	0,250; 0,583	0,333	39,93	0,083	1,083

Примітка: у.о. – умовна одиниця.

Результати рангового кореляційного аналізу між врахованими показниками в обстежених дітей

Кореляційна пара, n=71	ρ -Спірмена	p (p)	Межа 95% ДІ (p)	
			верхня	нижня
Вік*МТ	0,308 α	0,009	0,074	0,510
Вік*ДТ	0,550 α	<0,001	0,357	0,698
Вік*ППТ	0,441 α	<0,001	0,225	0,616
Вік*ІМТ	-0,102	0,397	-0,304	0,173
Вік*ОГК	0,078	0,518	-0,165	0,312
Вік*ІПД	-0,077	0,523	-0,311	0,166
ІнІ*МТ	-0,218	0,068	-0,435	0,023
ІнР*МТ	-0,179	0,136	-0,401	0,064
ІнІ*ДТ	-0,150	0,212	-0,376	0,093
ІнР*ДТ	-0,056	0,643	-0,292	0,186
ІнІ*ППТ	-0,219	0,066	-0,436	0,022
ІнР*ППТ	-0,153	0,203	-0,379	0,090
ІнІ*ІМТ	-0,073	0,547	-0,307	0,170
ІнР*ІМТ	-0,103	0,393	-0,335	0,141
ІнІ*ОГК	-0,228	0,056	-0,444	0,013
ІнР*ОГК	-0,224	0,061	-0,440	0,017
ІнІ*ІПД	0,144	0,231	-0,099	0,371
ІнР*ІПД	0,149	0,214	-0,094	0,367

Примітка: α – статистично значуща парна кореляція.

Як видно з цієї таблиці, кількість вірогідних парних зв'язків між вивченими показниками виявилась незначною. Так, встановлено лише наявність прямої помірної або значущої кореляції між віком дітей, з одного боку, і їхньою МТ ($\rho=0,308$; $p=0,009$; 95% ДІ: 0,074–0,510), ППТ ($\rho=0,441$; $p<0,001$; 95% ДІ: 0,225–0,616) та ДТ ($\rho=0,550$; $p<0,001$; 95% ДІ: 0,357–0,698), з іншого. Щодо ІнІ та ІнР, то тільки з ОГК їхні від'ємні коефіцієнти кореляції перебували дуже близько від прийнятого порогу статистичної значущості – 1) $\rho(\text{ІнІ}^*\text{ОГК})=-0,228$; $p=0,056$; 95% ДІ: (-0,444)–(0,013); 2) $\rho(\text{ІнР}^*\text{ОГК})=-0,224$; $p=0,061$; 95% ДІ: (-0,440)–(0,017). Варто підкреслити наявність позитивної і дуже високої взаємозалежності між ІнІ та ІнР ($\rho=0,983$; $p<0,001$; 95% ДІ: 0,972–0,989), що відображено на рис. 1. Слід також додати, що ІнР прямо й стовідсотково корелює з кількістю епізодів ГРІ.

Результати стратифікації обстежених дітей за приналежністю їхньої МТ і ДТ до центильних інтервалів за існуючими стандартами WHO [23] представлено в табл. 4. Крім того, у табл. 5 містяться відомості щодо приналежності їхніх 3 інтегральних антропометричних параметрів, розрахованих за допомогою калькулятора «WHO AnthroPlus» [26], до Z-інтервалів.

Проте кростабуляція не продемонструвала залежності між приналежністю дітей до центильних проміжків (МТ, ДТ) і Z-інтервалів (МТ/вік, ДТ/вік, ІМТ/вік), з одного боку, та їхнім двокатегоріальним розподіленням за частотою ГРІ протягом попереднього року. Цілком імовірно, що такі результати зумовлені відсутністю або невеликою кількістю пацієнтів у групі спостереження, які належали до крайніх центильних проміжків і Z-інтервалів за вивченими показниками.

Шляхом лінійного регресійного аналізу із

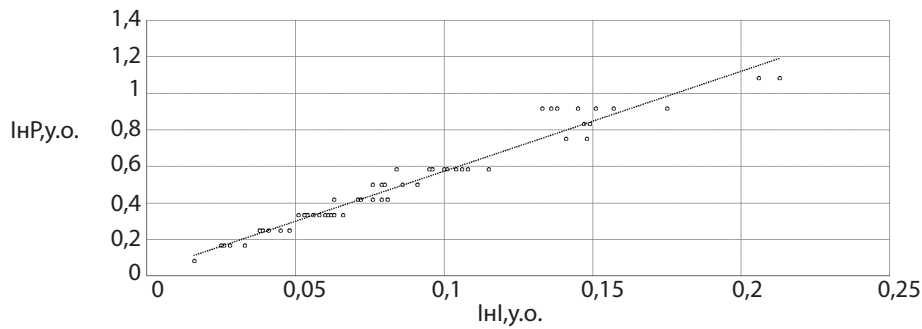


Рис. 1. Залежність між інфекційним індексом та індексом резистентності в обстежених дітей

Таблиця 4

Стратифікація обстежених дітей за приналежністю їхньої маси і довжини тіла до окремих центильних інтервалів

Центильний інтервал	Антропометричний показник, n (%)	
	МТ	ДТ
1-3%	—*	1 (1,4%)
3-5%	4 (5,6%)	3 (4,2%)
5-15%	4 (5,6%)	2 (2,8%)
15-25%	5 (7,1%)	3 (4,2%)
25-50%	11 (15,5%)	11 (15,5%)
50-75%	25 (35,2%)	22 (31,0%)
75-85%	7 (9,9%)	12 (16,9%)
85-95%	11 (15,5%)	11 (15,5%)
95-97%	3 (4,2%)	1 (1,4%)
97-99%	1 (1,4%)	5 (7,1%)
Усього	71 (100%)	71 (100%)

Примітка: * - жодна дитина за врахованим антропометричним показником не належала до відповідного центильного інтервалу.

застосуванням покрокового (stepwise) включення незалежних факторів здійснено спробу визначення тих із них, що мають значущий вплив на 2 враховані індекси рекурентності ГРІ. У дітей проаналізовано 7 потенційних предикторів: МТ, ДТ, ППТ, ІМТ, ОГК, ІПД і їхній вік. Продемонстровано, що при використанні і ІnI, і ІnР у якості залежної змінної, прогностичні моделі виявилися статистично вірогідними за наявності в обох випадках єдиного незалежного антропометричного фактору, а саме ОГК. Варто додати, що при використанні в якості залежної змінної ІnР і кількості

епізодів ГРІ за попередній рік зафіксовано абсолютно ідентичну статистичну значущість лінійного регресійного аналізу, оскільки між цими показниками існує стовідсоткова пряма взаємозалежність. У табл. 6 відображено значення основних показників проведеного регресійного аналізу для ІnI та ІnР, що були вельми схожими за рівнем своєї вірогідності.

Як впливає з наведених формул, прогнозовані значення інтегральних індексів рекурентності ГРІ мають зменшуватися зі збільшенням розміру ОГК. Примітно, що згідно з проведеними розрахунками, значення коефіцієнта де-

Таблиця 5

Розподіл обстежених дітей за приналежністю їхніх інтегральних антропометричних параметрів до окремих Z-інтервалів

Z-інтервал	Інтегральний антропометричний параметр, n (%)		
	МТ/вік	ДТ/вік	ІМТ/вік
↓ (-3) Z	-*	-*	3 (4,2%)
(-3)-(-2) Z	-*	1 (1,4%)	4 (5,6%)
(-2)-(-1) Z	9 (12,7%)	8 (11,3%)	5 (7,1%)
(-1)-0 Z	16 (22,5%)	14 (19,7%)	24 (33,8%)
0-(+1) Z	31 (43,7%)	32 (45,1%)	24 (33,8%)
(+1)-(+2) Z	15 (21,1%)	13 (18,3%)	6 (8,5%)
(+2)-(+3) Z	-*	3 (4,2%)	4 (5,6%)
↑ (+3) Z	-*	-*	1 (1,4%)
Усього	71 (100 %)	71 (100 %)	71 (100 %)

Примітка: * – жодна дитина за врахованим інтегральним параметром не належала до відповідного Z-інтервалу.

Таблиця 6

Основні параметри лінійного регресійного аналізу для інтегральних індексів рекурентності гострих респіраторних інфекцій в обстежених дітей

Статистичний показник	Інтегральний індекс	
	ІнІ	ІнР
Незалежний фактор	ОГК	ОГК
Константа В	0,275	1,549
p (В)	0,001	0,001
95% ДІ для константи В	0,113 – 0,437	0,640 – 2,458
Коефіцієнт b для ОГК	-0,003	-0,019
p (b)	0,019	0,020
95% ДІ для коефіцієнта b	(-0,006) – (-0,001)	(-0,034) – (-0,003)
Коефіцієнт детермінації (R ²)	0,077	0,075

Відповідно до отриманих результатів складено математичний алгоритм розрахунку прогнозованих значень ІнІ (формула 1) та ІнР (формула 2).

$$\text{ІнІ(п)} = 0,275\alpha - 0,003\beta \times A \quad (1),$$

де, ІнІ(п) – прогнозоване значення ІнІ; α – константа В; β – коефіцієнт b; A – ОГК (см).

$$\text{ІнР(п)} = 1,549\alpha - 0,019\beta \times A \quad (2),$$

де, ІнР(п) – прогнозоване значення ІнР; α – константа В; β – коефіцієнт b; A – ОГК (см).

термінації (R2) виявилися невисокими й майже однаковими для обох інтегральних індексів рекурентного перебігу ГРІ – 0,077 (ІnI) і 0,075 (ІnР). Отже, в обстежених дітей частка впливу розміру їхньої ОГК на ІnI та ІnР серед інших можливих предикторів становить відповідно лише 7,7% і 7,5%. Проте, враховуючи відомості літератури про вельми широке різноманіття факторів ризику, наявність яких виявляється підвищенням схильності дітей дошкільного віку до РРІ [4,6,27], отримані результати лінійного регресійного аналізу доцільно врахувати при розробці остаточної комплексної моделі прогнозування частоти епізодів гострого інфекційного ураження респіраторної системи.

Найчастіше в наукових публікаціях повідомляється, що суттєві й різноспрямовані – у бік зменшення або збільшення – відхилення фізичного розвитку дітей зумовлюють їхню вищу схильність до РРІ [8,10,14,15,28]. З іншого боку, відзначається наявність вираженого негативного впливу частих епізодів ГРІ на їхні антропометричні показники [11,18,19,29]. Саме наявність такого циклічного причинно-наслідкового зв'язку обґрунтовує актуальність подальшого поєднаного вивчення показників фізичного розвитку в дітей дошкільного віку, які виявляють схильність до РРІ.

ВИСНОВКИ

1. У дітей віком 60-83 міс. не встановлено взаємозалежності між інтегральними індексами рекурентності ГРІ (ІnI, ІnР), з одного боку, і їхніми антропометричними показниками, з іншого.
2. Зафіксовано дуже високий ступінь прямої кореляції між ІnI та ІnР ($\rho=0,983$; $p<0,001$; 95% ДІ: 0,972-0,989) в обстежених пацієнтів.
3. Проведений лінійний регресійний аналіз продемонстрував залежність ІnI та ІnР від розміру ОГК ($p<0,001$). При цьому ступінь впливу цього показника фізичного розвитку щодо обох врахованих інтегральних індексів рекурентності ГРІ виявився майже однаковим, склавши відповідно 7,7% і 7,5%.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Ameli F, Brocchetti F, Mignosi S, Tosca MA, Gallo F, Ciprandi G. Recurrent respiratory infections in children: a study in clinical practice. *Acta Biomedica*. 2020; 91(4):e2020179. DOI: 10.23750/abm.v91i4.8585.
2. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, de Martino M, Antonini S, et al. Prevention of recurrent respiratory infections. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021; 47:211. DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
3. Kozakevich EB, Kozakevich VK, Ziuzina LS, Fesenko ME, Melashchenko EI. [Prediction of recurrent course of respiratory infections in premature infants]. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022; 7:53-58. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2022.127.53.
4. Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II, Osychniuk LM. [Family risk factors in the recurrent course of acute respiratory infections in children aged 2-5 years]. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023; 7:23-32. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2023.135.23.
5. Yunitawati D, Khairunnisa M, Latifah L. Maternal Characteristics as Predictors of the Incidence of Acute Upper Respiratory Infection in Children Under Five Years Old in Indonesia. *Proceedings of the 1st International Conference for Health Research - BRIN (ICHR 2022)*. 2023. DOI: 10.2991/978-94-6463-112-8_46.
6. Zhou B, Niu W, Liu F, Yuan Y, Wang K, Zhang J, Wang Y, Zhang Z. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatrsc Research*. 2021; 90:223-231. DOI: 10.1038/s41390-020-01233-4.
7. Nagaraju K, Shah R, Ganapathy S, Roy S, Bhatia R, Kumar PS, Kanaujia S, Karadkhele A, Muchhala S, Rathod R, Suvarna V. Practical

- Approach for the Diagnosis, Prevention, and Management of Recurrent Upper Respiratory Tract Infection in Children: Report from an Expert Closed-group Discussion. *Pediatric Infectious Disease*. 2021; 3(3):105-112. DOI: 10.5005/jp-journals-10081-1321.
8. El-Koofy NM, El-Shabrawi MH, Abd El-Alim BA, Zein MM, Badawi NE. Patterns of respiratory tract infections in children under 5 years of age in a low-middle-income country. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*. 2022; 97(1):22. DOI: 10.1186/s42506-022-00118-0.
9. Bhurtel R, Pokhrel RP, Kalakheti B. Acute Respiratory Infections among Under-five Children Admitted in a Tertiary Hospital of Nepal: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA: Journal of the Nepal Medical Association*. 2022; 60(245):17-21. DOI: 10.31729/jnma.6889.
10. Adila NT. The Correlation Between Acute Respiratory Infections and Incidence of Stunting. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 2021; 10(1):273-279. DOI: 10.35816/jiskh.v10i1.605.
11. Arini D, Nursalam N, Mahmudah M, Faradilah I. The incidence of stunting, the frequency/duration of diarrhea and Acute Respiratory Infection in toddlers. *Journal of public health research*. 2020; 9(2):1816. DOI: 10.4081/jphr.2020.1816.
12. Maheri M, Bidar M, Farrokh-Eslamlou H, Sadaghianifar A. Evaluation of anthropometric indices and their relationship with maternal nutritional literacy and selected socio-economic and demographic variables among children under 5 years old. *Italian journal of pediatrics*. 2022; 48(1):137. DOI: 10.1186/s13052-022-01327-1.
13. Permatasari TAE, Chadirin Y. Assessment of undernutrition using the composite index of anthropometric failure (CIAF) and its determinants: A cross-sectional study in the rural area of the Bogor District in Indonesia. *BMC Nutrition*. 2022; 8:133. DOI: 10.1186/s40795-022-00627-3.
14. Moser JS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Gu W, Hunsberger S, Galán-Herrera JF, Guerrero ML, Ruiz-Palacios GM, Beigel JH, La Red ILI 002 Study Group. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza and other respiratory viruses*. 2019; 13(1):3-9. DOI: 10.1111/irv.12618.
15. Arias-Bravo G, Valderrama G, Inostroza J, Reyes-Farías M, Garcia-Diaz DF, Zorondo-Rodríguez F, Fuenzalida LF. Overnutrition in Infants Is Associated With High Level of Leptin, Viral Coinfection and Increased Severity of Respiratory Infections: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in pediatrics*. 2020; 8:44. DOI: 10.3389/fped.2020.00044.
16. Barchan GS. [The reasoning of recurrent respiratory infections criteria in children for prognostation for a complex of constitutional-biological factors]. *Health of Society*. 2019; 8(2):73-80. [in Ukrainian]. DOI: 10.22141/2306-2436.8.2.2019.172626.
17. Halvorson EE, Peters TR, Skelton JA, Suerken C, Snively BM, Poehling KA. Is weight associated with severity of acute respiratory illness? *International Journal of Obesity*. 2018; 42(9):1582-1589. DOI: 10.1038/s41366-018-0044-y.
18. Pieniawska-Śmiech K, Bar K, Babicki M, Śmiech K, Lewandowicz-Uszyńska A. Assessment of weight and height of patients with primary immunodeficiency disorders and group of children with recurrent respiratory tract infections. *BMC Immunology*. 2020; 21(1):42. DOI: 10.1186/s12865-020-00372-x.
19. Kramarchuk VV, Vysochyna IL. [Risk factors of recurrent respiratory infections in early school-age children]. *Bukovinian Medical Herald*. 2023; 27(3):25-29. [in Ukrainian]. DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.5.
20. Tian Y, Wang L, Wang Z, Ding L, Wei L, Guo L, Sun X, Wang L, Yang F, Sun L. Efficacy and safety of Tuina for treatment of pediatric recurrent respiratory tract infections: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021; 100(50):e27939. DOI: 10.1097/MD.00000000000027939.
21. Yuniarti S, Mulyati R, Novilla A, Nurjanah M. Factors Related to Stunting in Toddlers in Central Cigugur. *KnE Medicine*. 2022; 2(2):297-307. DOI: 10.18502/kme.v2i2.11093.

22. Ibama AS, Amadi AN, Oti NN, Oparaocha ET, Jaja T, Oguzor BG, Onawola RM, Ibulubo RI, Ibulubo TG, Daniel N. Nutritional Status and Its Association with the Pattern and Risk of Acute Respiratory Infections among Infants in Rivers State, Nigeria: The Salient Factors and Way Out. *International Journal of Family Medscine & Healthcare*. 2023; 2(1):1-12. DOI: 10.33425/2833-0382.1009.
23. World Health Organization. Growth reference data for 5-19 year. Indicators. 2024. URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators>.
24. Voloshyn OM, Marushko YuV. [Comprehensive Assessment of Vitamin D Status in Preschool Children Suffering from Recurrent Respiratory Infections]. *Medical Science of Ukraine*. 2022; 18(1):14-22. [in Ukrainian]. DOI: 10.32345/2664-4738.1.2022.03.
25. Aksu G, Güzeller CO, Eser MT. The Effect of the Normalization Method Used in Different Sample Sizes on the Success of Artificial Neural Network Model. *International Journal of Assessment Tools in Education*. 2019; 6(2):170-192. DOI: 10.21449/ijate.479404.
26. World Health Organization. Growth reference data for 5-19 year. Application tools. 2024. URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools>.
27. Kansen HM, Lebbink MA, Mul J, van Erp FC, van Engelen M, de Vries E, Prevaes SMPJ, Le TM, van der Ent CK, Verhagen LM. (2020). Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric pulmonology*. 2020; 55(11):3168-3179. DOI: 10.1002/ppul.25042.
28. Cardinale F, Zuccarino F, Serio C, Bizzoco F, Tricarico LG, Verriello G, Ciccarone D, Mastorilli C. Recurrent respiratory infections in children: new perspectives. *Global Pediatrics*. 2023. DOI: 10.1016/j.gped.2023.100105.
29. Danso F, Appiah MA. Prevalence and associated factors influencing stunting and wasting among children of ages 1 to 5 years in Nkwanta South Municipality, Ghana. *Nutrition*. 2023; 110:111996. DOI: 10.1016/j.nut.2023.111996.

Article history:

Received: 12.01.24

Revision requested: 15.01.2024

Revision received: 25.02.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

BASIC INDICATORS OF PHYSICAL DEVELOPMENT IN CHILDREN AGED 5-6 YEARS WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS

^{1,2} Voloshin O.M., ¹ Marushko Yu.V., ² Savchenko I.I.

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine

ditlikar@ukr.net

Background. Recently, scientific publications on various aspects of the problem of recurrent respiratory infections in preschool children have paid increasing attention to identifying influential factors contributing to frequent episodes of acute respiratory infections (ARI). In particular, these factors include significant deviations in children's physical development from standard values.

Aim: to find out the relationship between the frequency of ARI episodes in children aged 60-83 months and their basic anthropometric indicators.

Materials and methods. A total of 71 children (44 boys and 27 girls) aged 60-83 months, undergoing inpatient treatment on ARI, were involved in the clinical study.

The number of ARI episodes during the previous year of their life was taken into account. Additionally, two integral indices of ARI recurrence, specifically the infection index (InI) and resistance index (RI), were calculated. The basic indicators of physical development were assessed in the children, including: 1) body weight; 2) body length; 3) body surface area; 4) body mass index; 5) chest circumference (CC); 6) integral index of dolichostenomelia. For the comparative analysis of the results obtained, the current standards of physical development indicators for children from the World Health Organization were used. The statistical processing of the digital data was performed with IBM SPSS Statistics 28 licensed software.

Results. Rank correlation analysis and cross-tabulation did not demonstrate any interdependence between InI and RI, on the one hand, and the anthropometric indicators considered, on the other hand. Meanwhile, there was a very strong direct correlation between InI and RI ($\rho=0.983$; $p<0.001$; 95% CI: 0.972-0.989) in the examined children. Linear regression analysis revealed the dependence of InI and RI on CC size ($p<0.001$). At that, the degree of the impact of CC size on these clinical indices was almost the same, constituting 7.7% and 7.5%, respectively.

Conclusion. Thus, according to the data obtained, the contribution of CC size to the susceptibility of children aged 60-83 months to recurrent respiratory infections among other potential risk factors is insignificant. However, given the widely recognized diversity of mentioned factors, the result deserves due attention. This should be accounted while developing the final integrated model for predicting the frequency of ARI episodes in preschool children.

Key words: preschool children, recurrent respiratory infections, anthropometric parameters, linear regression analysis.

ВИКОРИСТАННЯ БАРВНИКІВ ЗУБНОГО НАЛЬОТУ ЯК МОТИВУЮЧИЙ ФАКТОР ПОКРАЩЕННЯ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Плиська О.М. <https://orcid.org/0000-0002-3843-5582>

Легенчук О.В. <https://orcid.org/0000-0001-6901-3932>

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

plyska.e@gmail.com

Актуальність: Недостатня вмотивованість до якісного чищення зубів – важливий фактор, що обумовлює погану гігієну порожнини рота. З метою оцінки стану гігієни порожнини рота використовують різні барвники. Особливий інтерес представляють двофазні індикатори, використання яких дає змогу не тільки виявити наліт, а також визначити його «вік». Це дозволяє докладно оцінити ефективність чи не ефективність чищення зубів. Ефективність використання двофазних індикаторів зубного нальоту була предметом багатьох досліджень. Проте, питання ефективності їх використання як мотивуючого фактора якісного чищення зубів, в доступній літературі не висвітлюється.

Ціль: вивчити ефективність використання двофазного барвника зубного нальоту з метою мотивації дітей до покращення навички чищення зубів шляхом використання ними барвника зубного нальоту в домашніх умовах для покращення гігієни порожнини рота.

Матеріали та методи: в дослідженні брали участь 37 дітей віком 10-12 років, які звернулися за допомогою в Стоматологічний медичний центр НМУ імені О.О. Богомольця. Дослідженні були розбиті на дві групи – основну (19 дітей) та контрольну (18). Ці групи були збалансовані за базовими показниками індексу зубного нальоту та вихідним показником індексу гінгівіту. Дітям було дано рекомендації по догляду за порожниною рота. В основній групі в домашніх умовах протягом 1 тижня після чищення зубів рекомендували використовувати таблетки для виявлення залишків зубного нальоту «Mira-2-Ton» (Miradent, Німеччина). Індивідуальні профілактичні заходи проводили за загальноприйнятою методикою у декілька відвідувань. Контрольну оцінку стану гігієни порожнини рота проводили – через 1 тиждень, 2 тижні, 1 та 3 місяці.

Результати. Через 1 та 2 тижні виявлено статистично значиму відмінність в динаміці оволодіння навичками гігієни порожнини рота між двома групами спостереження – основною і контрольною ($p < 0.001$), гігієна порожнини рота у дітей основної групи була значимо краща. Очевидно, що використання барвника після чищення зубів для виявлення залишків зубного нальоту дітьми основної групи сприяє більш якісному чищенню зубів та більш швидкому формуванню правильної навички методу чищення зубів. Через 1, 3 місяці спостережень в обох групах констатовано хорошу гігієну. Дані дослідження гігієнічного стану порожнини рота свідчать, що відмінності в рівні оволодіння навичкою чищення зубів статистично не значущі. Покращення рівні гігієни на цей термін у дітей контрольної групи свідчить про ефективність контрольованого стоматологом чищення зубів.

Висновки: Використання двофазного барвника для виявлення зубного нальоту в домашніх умовах надає візуальну мотивацію до удосконалення навичок та вмінь при проведенні індивідуальної гігієни порожнини рота та сприяє більш швидкому формуванню правильної навички чищення зубів. Встановлено, що контрольоване лікарем чищення зубів, шляхом корекції навички чищення, також сприяє формуванню правильної гігієнічної звички.

Ключові слова: профілактика стоматологічних захворювань, діти, барвники, зубний наліт, чищення зубів.

Актуальність: Основний чинник розвитку як карієсу, так і захворювань тканин пародонту, це є зубна бляшка. Погана гігієна порожнини рота у дітей пов'язана з багатьма факторами, серед них – недостатня вмотивованість до якісного чищення зубів.

З метою виявлення зубного нальоту та оцінки стану гігієни порожнини рота вико-

ристовують різні барвники. Вони забарвлюють зубний наліт у червоний, синій, жовтий (в разі використання певного джерела світла) кольори. Особливий інтерес представляють двофазні індикатори, використання яких дає змогу не тільки виявити наліт, а також визначити його «вік». Так свіжий зубний наліт забарвлюється у рожевий колір, а більш давній – у синій. Це

дозволяє докладно оцінити ефективність чи неефективність чищення зубів.

Оцінка ефективності використання двофазних індикаторів для виявлення зубного нальоту була предметом дослідження в наукових статтях та публікаціях [1, 2, 3, 4, 5]. Загалом, дослідження щодо ефективності їх використання для виявлення зубного нальоту є малочисленими. Проте, наявні дані вказують на високу ефективність та корисність використання цих барвників для пацієнтів з різними ступенями здоров'я ротової порожнини.

В доступній літературі не висвітлюється питання використання індикаторів зубного нальоту, як мотивуючого фактора якісного чищення зубів у дітей.

Ціль: вивчити ефективність використання двофазного барвника зубного нальоту з метою мотивації дітей до покращення навички чищення зубів шляхом використання ними барвника зубного нальоту в домашніх умовах для покращення гігієни порожнини рота.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідженні брали участь 37 дітей віком 10–12 років, які звернулися за допомогою в Стоматологічний медичний центр НМУ імені О.О.Богомольця.

Дослідженні були розподілені на дві групи – основну (19 дітей) та контрольну (18). Ці групи були збалансовані за базовими показниками індексу зубного нальоту та вихідним показником індексу гінгівіту.

Всі дослідження та процедури проводилися у відповідності до принципів, викладених в Хельсінкській декларації. Попередньо, для проведення обстеження та використання даних для публікацій, від законних опікунів (батьків) отримано інформовану згоду.

Дітям рекомендували чистити зуби двічі на день (вранці та ввечері після прийому їжі) протягом двох хвилин. Дітям основної групи, для виявлення залишків зубного нальоту та з метою корекції навичок індивідуальної гігієни, в домашніх умовах протягом 1 тижня після чищення зубів рекомендували використовувати таблетки для виявлення залишків зубного нальоту «Mira-

2-Ton» (Miradent, Німеччина) (ТБЗН). В контрольній групі корекція навичок індивідуальної гігієни з використанням даного барвника проводилася тільки під час візиту до лікаря.

Індивідуальні профілактичні заходи проводили за загально прийнятою методикою у декілька відвідувань. В перше відвідування оцінювали стоматологічний стан порожнини рота (визначали індекс зубного нальоту (ОHI-S) та індекс гінгівіту (РМА), давали рекомендації по вибору засобів та предметів догляду за порожниною рота, по усуненню шкідливих звичок, навчали методів гігієнічного догляду за порожниною рота та проводили професійне чищення зубів. В друге відвідування оцінювали стан гігієни порожнини рота, проводили контрольоване чищення зубів та проведенням професійної гігієни порожнини рота. В третє та наступні візити оцінювали стан гігієни порожнини рота, при необхідності проводили контрольоване чищення зубів та їх професійне чищення. Кількість візитів залежала від рівня володіння гігієнічними навичками, що визначалося рівнем гігієни порожнини рота. Для виявлення зубного нальоту використовували розчин «Mira-2-Ton» (Miradent, Німеччина) (РБЗН). Розчин наносили на поверхні зубів мікробрашем. Через 30–40 секунд пацієнт спльовував слину. За кольором зубного нальоту визначали його вік (більше 24 годин – синій, свіжий – розовий колір) (рис. 1). Результат показували пацієнту.



Рис.1. Фото дитини після використання розчину для виявлення залишків зубного нальоту

Для чищення зубів рекомендували використувати зубну пасту зі фтором (1450 ppm), зубну нитку та зубну щітку середньої жорсткості.

Контрольну оцінку стану гігієни порожнини рота проводили – через 1 тиждень, 2 тижні, 1 та 3 місяці.

При проведенні аналізу використано статистичний пакет EZR v. 1.64 (graphical user interface for R statistical software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [6, 7]. Для перевірки розподілу кількісних показників на нормальність використано критерій Шапіро-Уїлка. Для представлення даних розраховано медіанне значення показника (Me) та міжквартильний інтервал (QI–QIII), або середнє значення показника та 95% вірогідний інтервал (95% BI). Порівняння двох груп проводилося за критерієм Манна-Уїтні. Аналіз динаміки змін показників проводився за критерієм Фрідмана для пов'язаних вибірок, постеріорні порівняння проводилися з урахуванням поправки Бонферроні [8]. Критичний рівень значущості прийнято рівним 0.05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В перше відвідування за результатами стоматологічного обстеження встановлено, що 19 дітей мали поганий рівень гігієни (середнє значення – 2,09), 18 – задовільний (середнє значення – 1,28), середнє значення індексу РМА – 25,9%. Виявлено ряд помилок при чищенні зубів: чищення переважно лише вестибулярної

поверхні зубів; використання тільки горизонтальних рухів при чищенні зубів; швидке чищення без дотримання кількості рухів на кожному сегменті; а також, не регулярне чищення зубів (10 дітей), та тільки вранці (12 дітей).

В основну групу ввійшло 19 дітей: 10 – з гомогенною гігієною порожнини рота та 9 – із задовільною; в контрольну – 18: по 9 дітей – відповідно. Оскільки закон розподілу показників індексу ОНІ-S відрізнявся від нормального ($p < 0.05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), тому було розраховано їх Me та інтервал QI–QIII для кожної групи. Встановлено, що відмінність в показниках індексу гігієни основної та контрольної груп є не значуща ($p = 0,828$) (табл.1). Це свідчить про рівномірний розподіл дітей в групах за рівнем гігієни порожнини рота.

Дані статистичних показників на різні терміни спостережень наведені в таблиці 1.

Через 1 тиждень встановлено, що у дітей основної групи значно покращилася гігієна порожнини рота, так Me (QI–QIII) показника індексу ОНІ-S відповідав хорошій гігієні. В контрольній групі Me (QI–QIII) показника гігієни відповідало її задовільному стану. Виявлено статистично значиму відмінність в динаміці оволодіння навичками гігієни порожнини рота між двома групами спостереження – основною і контрольною ($p < 0.001$). Це підтверджує, що використання барвника після чищення зубів для виявлення залишків зубного нальоту дітьми основної групи значно впливає на якість чищення зубів та сприяє більш

Таблиця 1

Медіанне значення показника гігієни (Me) з міжквартильним інтервалом (QI – QIII) та рівень значущості відмінностей на різні терміни спостережень

Візит	Me (QI – QIII)		Рівень значущості відмінності між групами, p
	Група контролю (n=18)	Основна група (n=19)	
I візит	1.75 (1.33 – 2.0)	2 (1.33 – 2.15)	0.828
1 тижд.	1 (1.0 – 1.0)	0.5 (0.33 – 0.5)	<0.001
2 тижд.	0.66 (0.66 – 1.0)	0.33 (0.33 – 0.5)	<0.001
1 міс	0.33 (0.33 – 0.5)	0.33 (0.33 – 0.33)	0.034
3 міс	0.5 (0.33 – 0.66)	0.33 (0.33 – 0.577)	0.027

Примітка: для порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

швидкому формуванню правильної навички методу чищення зубів. Під час контрольованого чищення зубів було виявлено помилки та недоліки. Серед них, в переважній більшості, це – недостатнє очищення пришийкової ділянки зубів. Проведено корекцію навички та професійне чищення зубів.

Через 2 тижні суттєвих змін в стані гігієни порожнини рота в основній групі спостережень не спостерігалось, гігієна була хорошою (Me (QI–QIII) – 0.33 (0.33–0.5)). В контрольній групі показники гігієни дещо покращилися, Me (QI–QIII) показника гігієни становило 0.66 (0.66–1.0). Встановлено, що рівень значущості відмінності між групами в показниках ($p < 0.001$) вказує, що відмінність в показниках гігієни між групами є статистично значуща. Тобто, діти основної групи краще оволоділи навичкою правильного чищення зубів, як результат використання протягом 1 тижня після чищення зубів ТБЗН для виявлення залишків зубного нальоту. Під час контрольованого чищення зубів були виявлені недоліки в чищенні зубів, проведено корекцію навички та професійне чищення зубів. Покращення рівні гігієни на цей термін у дітей контрольної групи вказує на важливість контрольованого стоматологом чищення зубів. Це дає можливість пацієнтам усвідомити помилки в їхній методиці чищення зубів та засвоїти правильну техніку чищення зубів.

Результати контролю рівня гігієни через 1 місяць вказують на формування навички чищення зубів. Констатовано хорошу гігієну порожнини рота в основній та контрольній групах, а відмінності не значущі ($p = 0.034$). На цей термін діти в однаковій мірі оволоділи навичками гігієни порожнини рота.

Дані дослідження гігієнічного стану порожнини рота через 3 місяці свідчать, що відмінності в рівні оволодіння навичкою чищення зубів статистично не значущі ($p = 0.027$). Me (QI–QIII) показника гігієни порожнини рота у дітей основної групи дещо краще (0.33 (0.33–0.577)) в порівнянні з групою контролю (0.5 (0.33–0.66)). Ці дані свідчать про формування навички чищення зубів, яка потребує контролю шляхом використання барвників нальоту в домашніх умовах.

Нами був проведений аналіз динаміки зміни Індексу задоволеності показниками для групи контролю та основної групи. Для аналізу динаміки зміни показника у кожній групі використано непараметричний критерій Фрідмана для пов'язаних вибірок (постеріорні множинні порівняння проводилися за Conover WJ (1999)). Для наочності динаміку зміни представлено графічно (для кожного вимірювання розраховано середнє значення та 5% ВІ) (рис. 2).

При проведенні аналізу для основної групи виявлено зміну Індексу ($p < 0.001$). При цьо-

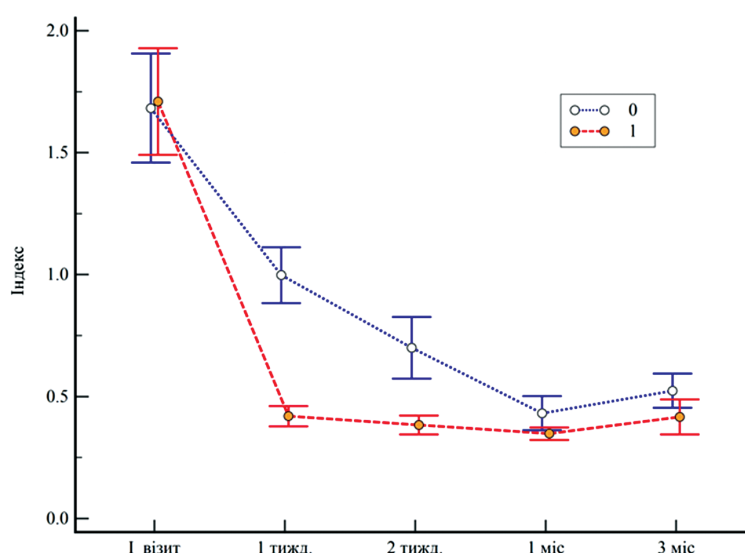


Рис.2. Динаміка зміни індексу задоволеності для групи контролю (0) та основної групи (1)

му значення Індексу на 2 тиждень та 1 місяць стабілізувалося (між цими вимірюваннями не виявлено відмінності, $p > 0.05$). Це свідчить, що на ці терміни спостережень завдяки використанню БЗН в домашніх умовах діти могли краще усвідомити свої помилки та недоліки при чищенні зубів та гарно оволоділи навичкою гігієнічного догляду за порожниною рота. На 3 місяць його значення повернулося до показника на 1 тиждень (між цими вимірюваннями не виявлено відмінності, $p > 0.05$). Це свідчить, що на цей термін уміння якісно чистити зуби дещо погіршується. Тому, через 3 місяці доречно повторно використовувати ТБЗН в домашніх умовах з метою контролю якості чищення зубів.

Для групи контролю також виявлено зміну Індексу ($p < 0.001$). При цьому, з першого візиту до 1 місяця відбувалося його поступове зниження ($p < 0.05$ для попарних порівнянь). Це вказує на важливість гігієнічного навчання та контрольованого лікарем чищення зубів. На третій місяць значення Індексу, у середньому, зросло ($p < 0.05$) у порівнянні із показником на 1 міс. Очевидно, що навичка гігієнічного догляду за порожниною рота потребує вдосконалення.

В своєму дослідженні Fasoulas A. et al. [1] вивчали взаємозв'язки між місцями локалізації зубного нальоту, віком, статтю, соціально-економічним статусом, індексом маси тіла. РЗН вони використовували для візуалізації зубного нальоту. Giese-Kraft K. et al. [2] досліджували можливість кількісної оцінки зубного нальоту за допомогою флюорисцентно-цифрових зображень, попередньо використавши барвник для виявлення нальоту. Giese-Kraft K. et al. [3] оцінювали ефективність клінічного методу візуалізації зубного нальоту з використанням РЗН в порівнянні з методами цифрової візуалізації – 2D та 3D зображеннями. Mensi M. et al. [4] порівнювали ефективність професійного чищення зубів з та без попереднім використанням барвника для виявлення зубного нальоту. Ціль дослідження Avuková A. et al. [5] було встановлення взаємозв'язку між рівнем гігієни та віком пацієнтів. Барвник був використаний тільки з метою виявлення зубного нальоту. У всіх цих дослідженнях не вивчалась ефективність використання барвника зубно-

го нальоту, як мотивуючого фактору з метою підвищення індивідуальної гігієни порожнини рота та формування навички чищення зубів.

ВИСНОВКИ

Використання двофазного барвника для виявлення зубного нальоту дозволяє не тільки встановити рівень гігієни порожнини рота, а також надає можливість отримання персональних інструкцій для покращення гігієни порожнини рота та сприяє більш швидкому формуванню правильної навички чищення зубів у дітей шляхом візуальної мотивації до удосконалення навичок та вмінь при проведенні індивідуальної гігієни порожнини рота. Очевидно, що їх використання в домашніх умовах доцільне з метою швидшого формування правильної гігієнічної звички. Також важливе контрольоване чищення зубів, яке виявляє помилки та недоліки в техніці чищення, та під час якого, проводиться корекція навичок.

Використання ТБЗН може допомогти зберегти здоров'я зубів та ясен, може бути особливо корисним для пацієнтів які мають труднощі з чищенням важкодоступних ділянок порожнини рота.

Конфлікт інтересів: Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Fasoulas A, Pavlidou E, Petridis D, Mantzorou M, Seroglou K, Giaginis C. Detection of dental plaque with disclosing agents in the context of preventive oral hygiene training programs. *Journal Heliyon*. 2019; 10; 5(7): DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e02064.
2. Klaus K, Glanz T, Glanz AG, Gaus C, Ruf S. Comparison of Quantitative light-induced fluorescence-digital (QLF-D) images and images of disclosed plaque for planimetric

- quantification of dental plaque in multibracket appliance patients. *Sci Rep* 10 [Internet]. 2020; 4478. DOI: 10.1038/s41598-020-61454-9.
3. Giese-Kraft K, Jung K, Schlueter N, Vach K, Ganss C. Detecting and monitoring dental plaque levels with digital 2D and 3D imaging techniques. *PLoS ONE* [Internet]. 2022; 17(2): DOI: 10.1371/journal.pone.0263722.
 4. Mensi M, Scotti E, Sordillo A, Agosti R, Calza S. Plaque disclosing agent as a guide for professional biofilm removal: A randomized controlled clinical trial. *International Journal of Dental Hygiene*. 2020; 18(3): 285-94: DOI: 10.1111/idh.12442.
 5. Avuková A, Petrejčíková E, Poráčová J, Mydlárová-Blaščáková M, Konečná M, Sedlák V, Vašková, H. Tökölyová, S. Hricová, K.. Level of oral cavity hygiene by visualization of dental plaque. *Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Біол.)*. 2019; випуск 46-7: 54-9. [in Ukraine]. DOI: 10.24144/1998-6475.2019.46-47.54-59.
 6. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar; 48(3): 452-8: DOI: 10.1038/bmt.2012.244.
 7. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка; 2018, 208 с.
 8. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistical*. 3rd Edition. New York: John Wiley & Sons; 1999, 608.

Article history:

Received: 25.12.23

Revision requested: 28.12.2023

Revision received: 19.02.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

THE USE OF DENTAL PLAQUE DYES AS A MOTIVATING FACTOR FOR IMPROVING INDIVIDUAL ORAL HYGIENE

Plyska O.M., Legenchuk O.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

plyska.e@gmail.com

Background. Insufficient motivation for high-quality tooth brushing is an important factor that causes poor oral hygiene. Various dyes are used to assess the state of oral hygiene. The use of two-phase indicators is particularly interesting. It makes it possible not only to detect plaque, but also to determine its "age". This makes it possible to evaluate the effectiveness or ineffectiveness of brushing teeth.

The effectiveness of using two-phase plaque indicators has been the subject of many studies. However, the question of the effectiveness of their use as a motivating factor for high-quality tooth brushing is not covered in the available literature.

Aim: to study the effectiveness of using two-phase plaque dye to motivate children to improve their brushing skills using it at home to improve oral hygiene.

Materials and methods. 37 children aged 10–12 years who sought help at the O.O. Bogomolets Dental Medical Center of NMU participated in the study.

The studies were divided into two groups – the basic (19 children) and control (18). These groups were balanced for baseline plaque index and baseline gingivitis index. Children were given recommendations on oral care. In the main group, it was recommended to use "Mira-2-Ton" tablets (Miradent, Germany) at home for 1 week after brushing teeth to detect the remains of dental plaque. Individual preventive measures were carried out according to the generally accepted methodology in several visits.

A control assessment of the state of oral hygiene was carried out – after 1 week, 2 weeks, 1 and 3 months.

Results. After 1, 2 weeks, a statistically significant difference was found in the dynamics of mastering oral hygiene skills between the two observation groups – the basic and control groups ($p < 0.001$), oral hygiene in the children of the basic group was significantly better. It is obvious that the use of a dye after brushing teeth to detect the remains of dental plaque by the children of the basic group contributes to better brushing of teeth and faster formation of the correct skill of the method of brushing teeth.

After 1, 3 months of observation, good hygiene was found in both groups. Data from the study of the hygienic condition of the oral cavity show that the differences in the level of mastering the skill of brushing teeth are not statistically significant. The improvement in the level of hygiene during these periods in the children of the control group indicates the effectiveness of controlled tooth brushing under the supervision of a dentist.

Conclusion: The use of a two-phase dye to detect dental plaque at home provides visual motivation to improve skills and abilities when conducting individual oral hygiene and contributes to the faster formation of the correct skill of brushing teeth. It has been established that controlled tooth brushing under the supervision of a doctor, by correcting brushing skills, also contributes to the formation of correct hygienic habits.

Key words: prevention of dental diseases, children, dyes, dental plaque, teeth brushing.

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА РИЗИКУ ДЛЯ ЛЮДИНИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІНСЕКТИЦИДІВ НА ОСНОВІ ЕТОФЕНПРОКСУ ЗА ТОКСИЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ

Ібрагімова І.В. <https://orcid.org/0000-0002-0404-0478>

Вавріневич О.П. <https://orcid.org/0000-0002-4871-0840>

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

IrynaL@i.ua

Актуальність. На території України серед зареєстровано 135 інсектицидів на основі сполук класу піретроїдів. На ринку пестицидів України запропоновано препарати на основі нової діючої речовини етофенпроксу. Згідно чинного законодавства, на передреєстраційному етапі слід провести обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) нової діючої речовини етофенпроксу.

Ціль: гігієнічна оцінка токсичних властивостей піретроїдної речовини третього покоління етофенпроксу та обґрунтування ДДД етофенпроксу, діючої речовини інсектициду Требон, КЕ для оцінки потенційного ризику для працівників і населення та встановлення необхідності проведення моніторингу в об'єктах довкілля.

Матеріали та методи. В ході роботи нами були використані експертно-аналітичні, токсикологічні, гігієнічні методи дослідження.

Результати. Встановлено, що етофенпрокс відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 є малонебезпечною при пероральному та перкутанному надходженні та за алергенною дією, небезпечною – при інгаляційному впливі, помірно небезпечною – за подразнюючою дією на шкіру та слизові оболонки очей. Інтегральний клас небезпечності – II (лімітуючий критерій – інгаляційна токсичність). Обґрунтовано величину ДДД на рівні 0,003 мг/кг, виходячи з даних токсичності для мишей у хронічному експерименті та III класу небезпечності за репродуктивною токсичністю, ембріотоксичністю, тератогенністю (3,1 мг/кг – найнижча доза) а також, з урахуванням коефіцієнту запасу 1000.

Висновок. Встановлено необхідність врахування даних токсичності етофенпроксу при вирішенні питання необхідності виконання моніторингових досліджень вмісту етофенпроксу у воді, ґрунті, повітрі, сільськогосподарській сировині.

Ключові слова: пестициди, піретроїди, токсикологія, ДДД, ризик канцерогенний, неканцерогенний, моніторинг.

Актуальність. Станом на 2023 рік на території України серед інсектицидів класу піретроїдів для захисту сільськогосподарських культур зареєстровано 135 препаратів на основі 9 діючих речовин [1].

Інсектициди класу піретроїди є достатньо ефективними при боротьбі із шкідниками сільськогосподарських культур, проте можуть становити небезпеку для навколишнього середовища і нецільових видів, що потребує удосконалення методів оцінки ризику та моніторингу зазначеної групи пестицидів [2].

На ринку пестицидів України запропоновано препарати на основі нової діючої речовини етофенпроксу. Згідно чинного законодавства

[3], на передреєстраційному етапі слід провести обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) нової діючої речовини етофенпроксу.

Етофенпрокс – похідне піретроїдів, що впливає на нервову систему комах після прямого контакту або потрапляння всередину, активний проти широкого спектру шкідників. Його використовують у сільському господарстві, садівництві, виноградарстві, лісовому господарстві, тваринництві та громадських місцях проти багатьох комах-шкідників [4].

Ціль: гігієнічна оцінка токсичних властивостей піретроїдної речовини третього покоління етофенпроксу та обґрунтування ДДД етофенпроксу, діючої речовини інсектициду

Требон, КЕ для оцінки потенційного ризику для працівників і населення та встановлення необхідності проведення моніторингу в об'єктах довкілля.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Етофенпрокс – діюча речовина (д.р.) інсектициду Требон, КЕ виробництва ф. Mitsui Chemicals Agro Inc, Японія.

Хімічна назва (IUPAC): 2-(4-(етоксіфеніл)-2-метилпропіл-3-феноксibenзиловий ефір [5, 6]. CAS RN: 80844-07-1.

Молекулярна маса: 376,49. Точка плавлення $-37.4^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$. Тиск парів – $8,13 \times 10^{-4}$ мПа (25°C). Точку кипіння не можливо визначити, деградація за $t \sim 200^{\circ}\text{C}$. Розчинність у воді – 22,5 мкг/л. Розчинність в органічних розчинниках, г/дм³ за 20°C : в метанолі – 49; етанолі – 98; ацетоні – 877; етилацетаті – 837; гексані – 667; гептані – 621; ксилолі – 856; толуолі – 862; дихлорметані – 924. Коефіцієнт розподілу п-октанол/вода: $\text{Log } P_{\text{ow}} = 6,9$ за 20°C [5, 6].

В ході роботи нами були використані експертно-аналітичні, токсикологічні, гігієнічні методи дослідження. А саме, здійснено гігієнічну оцінку етофенпроксу на підставі експертно-аналітичного вивчення даних US EPA, FAO/WHO щодо результатів токсикологічних експериментів різної тривалості. Оцінку токсичності етофенпроксу та його небезпечності для людини здійснено на підставі аналізу за даних літератури відповідно до чинної в Україні гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98) [7]. Допустиму добову дозу (ДДД) досліджуваної речовини для людини обґрунтовували відповідно до методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів з використанням методичних підходів, викладених у [7, 8].

Оцінку ризику та необхідність проведення моніторингових дослідження на токсичними

параметрами здійснювали згідно рекомендацій [9, 10, 11].

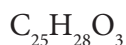
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз параметрів гострої пероральної токсичності етофенпроксу на щурах і мишах (табл. 1). Результати аналізу параметрів гострої токсичності діючої речовини показали, що речовина, відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 [7] є малонебезпечною при пероральному та перкутанному надходженні та за алергенною дією, небезпечною – при інгаляційному впливі, помірно небезпечною – за подразнюючою дією на шкіру та слизові оболонки очей. Результати вивчення токсичності етофенпроксу при різних шляхах впливу на організм різних лабораторних тварин в гострому експерименті наведені в таблиці 1, підгострому та субхронічному експериментах – в таблиці 2 [5, 6, 12, 13].

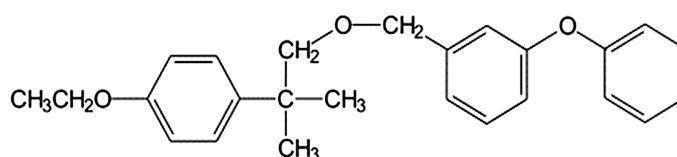
За умови дермального підгострого впливу етофенпроксу на кролів тварини не гинули, клінічних симптомів загальнотоксичної дії у них не спостерігалось, на місці аплікації реєстрували дуже слабку еритему. NOAEL – 1000 мг/кг. За умови інгаляційного підгострого впливу етофенпроксу на щурів тварини не гинули, клінічно вплив етофенпроксу був відмічений у групах вищих доз. NOEL – 0,042 мг/л. Органи-мішені в умовах даного експерименту – печінка, щитоподібна залоза і нирки (табл. 2).

Під час субхронічного впливу етофенпроксу на організм щурів і мишей було виокремлено спільний токсичний вплив етофенпроксу у високих дозах на печінку як первинний орган-мішень, водночас у щурів іншим органом, який демонстрував токсичний вплив речовини була щитоподібна залоза, а у мишей – нирки та лімфоретикулярна система.

Емпірична формула:



Структурна формула:



Таблиця 1

Первинна токсикологічна оцінка етофенпроксу [5, 6, 13]

Показник, шлях надходження, вид тварин	Значення показника	Клас небезпечності ДСанПіН 8.8.1.002-98
ЛД50, мг/кг, перорально, щури	>2000	IV
ЛД50, мг/кг, перорально, собаки	>5000	IV
ЛД50, мг/кг, перкутанно, щури	>2100	IV
ЛК50, мг/м ³ , інгаляційно, щури	>5900 >5880	II
Подразнююча дія на шкіру, кролики	слабко подразнює	III
Подразнююча дія на слизові оболонки, кролики	слабко подразнює	III
Алергенна дія, морські свинки	не алерген	IV

Таблиця 2

Величини недіючих доз етофенпроксу в підгострих, субхронічних, хронічних експериментах [6, 12, 13]

Тривалість, вид тварин, шлях введення	NO (A) EL
Підгостра і субхронічна токсичність	
28 днів, кролики, перкутанний,	1000 мг/кг
28 днів, щури, інгаляційний	10,6 мг/кг
13 тижнів, щури перорально	20 мг/кг ♂, 23 мг/кг ♀
13 тижнів, миші, перорально	375 мг/кг ♂, 390 мг/кг ♀
13 тижнів, щури, інгаляційно	42,3 мг/м ³
Хронічна токсичність	
52 тижні, собаки, перорально	33,4 мг/кг ♂, 32,2 мг/кг ♀
108 тижнів, миші, перорально	3,1 мг/кг ♂, 3,6 мг/кг ♀
110 тижнів, щури, перорально	3,7 мг/кг ♂, 4,8 мг/кг ♀

Для щурів NOAEL був встановлений як 300 ppm, що еквівалентно рівням доз 20 мг/кг для самців та 23 мг/кг та самок відповідно на основі випадків зменшення приросту маси тіла (тільки у самок). Для мишей NOAEL був встановлений як 3000 ppm, що еквівалентно рівням доз 375 мг/кг для самців та 390 мг/кг. NOEL у субхронічних експериментах становить 20 мг/кг маси тіла/день, визначений в 13-тижневому пероральному дослідженні на самцях щурів.

Токсична дія етофенпроксу в хронічному експерименті на організм собак відзначалась у двох найвищих тестованих дозах і проявлялась у вигляді впливу на гематологічні показники (незначне зниження кількості гемоглобіну, еритроцитів); коливання біохімічних

показників (аланінамінотрансфераз, аспаратамінотрансфераз, лужної фосфатази, а також орнітинтранскарбомойлази). Орган-мішень – печінка.

У собаки печінка була визначена як орган-мішень, але ефект на печінку був мінімальним та оборотним і спостерігався лише у дозах 10000 ppm, що еквівалентно 352 мг/кг для самців та 339 мг/кг для самок. NOEL на думку фахівців фірми, за результатами змін біохімічних та гематологічних показників, маси органів і гістопатологічних відхилень – 1000 ppm, проте, на нашу думку, дана величина відповідає NOAEL, так як були відзначені незначні (найчастіше статистично недостовірні зміни) біохімічних параметрів у цій групі (33,37 мг/кг м.т.

для самців і 32,19 мг/кг м.т. для самок). NOEL на нашу думку – 100 ppm, що відповідає 3,46 мг/кг м.т. для самців і 3,17 мг/кг м.т. для самок.

У мишей гістопатологічні зміни характеризувались підвищеною частотою та тяжкістю вражень каналців у вигляді базофільних та розширених. NOAEL для всіх непухлинних ефектів був встановлений як 30 ppm, що еквівалентно рівням доз 3,1 та 3,6 мг/кг м.т. на день для самців і самок відповідно.

У щурів печінка та щитоподібна залоза були підтверджені як органи-мішені за непухлинними ефектами. Значення NOAEL для всіх непухлинних ефектів було встановлено у щурів як 100 ppm, що еквівалентно рівням доз 3,7 та 4,8 мг/кг м.т. на день у самців та самок відповідно.

Відповідно, в хронічних експериментах найменша недіюча доза нами була визначена у мишей на рівні 3,1 мг/кг м.т. – для самців (в середньому – 0,4 мг/кг м.т.)

Мутагенна активність етофенпроксу вивчена в достатньому наборі тестів *in vivo* і *in vitro*. Ні в одному з тестів генотоксичний потенціал у етофенпроксу не виявлений [6]. Отже ето-

фенпрокс може бути віднесений за цим критерієм до IV класу небезпечності.

Величини недіючих доз етофенпроксу в експериментах з вивчення віддалених ефектів дії наведені в табл. 3.

Етофенпрокс не викликав прямих канцерогенних ефектів ні у щурів, ні у мишей. NOEL за канцерогенними ефектами на мишах був встановлений як > 4900 ppm, найвищий застосований рівень дози, еквівалентний рівням доз 546,9 та 615,5 мг/кг (самців та самок). Однак на нашу думку, враховуючи можливість етофенпроксу впливати на збільшення частоти пухлин нирок у групі вищих доз для самців, NOEL за цим ефектом для самців – 700 ppm (для самок – більше 4900 ppm).

Беручи до уваги здатність етофенпроксу викликати пухлини у щурів і мишей в дозах на рівні і вище максимально переносної за критеріями зниження маси тіла і споживання корму, а також відсутність генотоксичного потенціалу в достатньому наборі тестів (*in vitro* і *in vivo*), епігеномний механізм канцерогенезу, а також відсутність канцерогенних властивостей у коротко- та середньострокових тестах,

Таблиця 3

Величини недіючих доз етофенпроксу в експериментах з вивчення віддалених ефектів дії [6, 13]

Експеримент, вид тварин	NOEL /NOAEL
108 тижнів, миші, канцерогенність	547 мг/кг ♂, 619 мг/кг ♀
110 тижнів, щури, з кормом	700 ppm
Тест 2-х поколінь, щури	100 ppm (4,3 мг/кг♂, 5,6 мг/кг♀) – системна токсичність для батьків і потомства; 700 ppm – репродуктивна токсичність ♀ 4900 ppm ♂
Пери-та постнатальне дослідження, щури	12,5 мг/кг – системна токсичність для батьків і потомства; >5000 мг/кг – репродуктивна токсичність
Фертильність, загальна репродуктивна здатність щури	12,5 мг/кг – системна токсичність для батьків; >5000 мг/кг – репродуктивна токсичність 250 мг/кг - системна токсичність для потомства;
Ембріотоксичність, тератогенність, щури	12,5 мг/кг – системна токсичність для батьків; 12,5 мг/кг – репродуктивна токсичність 250 мг/кг – ембріо-токсичність для потомства
Ембріотоксичність кролики	10 мг/кг – системна токсичність для самок; 50 мг/кг – ембріо-токсичність для потомства
Ембріотоксичність кролики	100 мг/кг – системна токсичність для самок; 300 мг/кг – ембріо-токсичність для потомства

вважаємо за можливе віднести етофенпрокс до III класу небезпечності відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98.

Значення NO(A)EL для впливу на розвиток у цих дослідженнях на кроликах та щурах були такими ж, як і значення NO(A)EL у матері, що вказує на те, що ембріон, який розвивається, не є більш сприйнятливим, ніж материнський організм.

Етофенпрокс не викликає селективної нейротоксичності розвитку у потомства F1 при рівнях доз, які чинять незначну токсичність для матері. NOEL для впливу на розвиток у дослідженні на щурах було таким самим, як і значення NOEL для матері (низька доза 28 мг/кг маси тіла на день).

У перинатальному/постнатальному дослідженні NOEL етофенпроксу у потомстві F1 еквівалентний мінімальним рівням дози 4,3/5,6 мг/кг (самці/ самки). NOEL для батьківських тварин F0 еквівалентний мінімальним рівням дози 37/44 мг/кг (самці/ самки), на основі збільшення маси печінки, нирок та щитовидної залози при 4900 ppm. Етофенпрокс не впливав на репродуктивну здатність у щурів.

Отже етофенпрокс не чинить вибіркової дії на репродуктивні параметри і за репродуктивною токсичністю може бути віднесений до III класу небезпечності відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98. За ембріо- і фетотоксичні-

стю етофенпрокс може бути віднесений до III класу небезпечності відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98.

За даними фірми ДДД етофенпроксу для організму людини – 0,03 спираючись на дані токсичності для мишей у хронічному експерименті (3,1 мг/кг – найнижча доза) та коефіцієнту запасу 100. Ця величина є затвердженою у ЄС, США та Японії (країна виробника технічного продукту) [5, 14].

Однак, оскільки речовина є III класу небезпечності за репродуктивною токсичністю та ембріотоксичністю і тератогенністю, необхідно врахувати додатковий модифікуючий коефіцієнт запасу 10, що дозволило обґрунтувати величину ДДД – 0,003 мг/кг.

Обґрунтована нами величина ДДД етофенпроксу корелює з аналогічними величинами, обґрунтованими для діючих речовин класу синтетичні піретроїди (таблиця 4).

У 50 % випадків величина ДДД затверджена на території України [14, 15] на порядок менша ніж аналогічні величині затверджені на території країн ЄС [5, 16].

Згідно сучасних підходів, при оцінці ризику для населення і працівників, а також при вирішенні питання необхідності проведення моніторингових досліджень пестицидів в об'єктах довкілля і сільськогосподарській сировині, слід враховувати параметри їх токсичності,

Таблиця 4

Порівняльна оцінка величин ДДД в Україні та ADI в країнах ЄС інсектицидів класу синтетичні піретроїди [5, 14, 15, 16]

Діюча речовина	CAS RN	ДДД	ADI
Біфентрин	82657-04-3	0,02	0,015
Бета-цифлутрин	1820573-27-0	0,01	0,01
Лямбда-цигалотрин	91465-08-6	0,003	0,0025
Циперметрин	52315-07-8	0,003	0,05
Альфа-циперметрин	67375-30-8	0,005	0,015
Бета-циперметрин	65731-84-2	0,005	0,0016
Зета-циперметрин	97955-44-7	0,003	0,04
Дельтаметрин	52918-63-5	0,003	0,01
Тефлутрин	79538-32-2	0,005	0,005
Етофенпрокс	80844-07-1	0,003	0,03

величину ДДД і ймовірність впливу на ендокринну систему [9, 10, 11]. Відповідно існуючих рекомендацій, кожному критерію присвоюється відповідна кількість балів в залежності від їх значення.

Етофенпрокс належить до речовин II класу небезпечності (3 бали), за величиною ДДД – 0,003 мг/кг (2 бали), за впливом на щитоподібну залозу – виражений ефект (3 бали). Сумарна кількість балів за параметрами токсичності речовини – 8 балів. Отримані результати свідчать про необхідність врахування даних токсичності при вирішенні питання необхідності виконання моніторингових досліджень вмісту етофенпроксу у воді, ґрунті, повітрі, сільськогосподарській сировині.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що етофенпрокс відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 є небезпечною речовиною за параметрами гострої токсичності (лімітуючий критерій – інгаляційна токсичність).
2. Обґрунтовано величину ДДД на рівні 0,003 мг/кг, виходячи з даних токсичності для мишей у хронічному експерименті та III класу небезпечності за репродуктивною токсичністю, ембріотоксичністю, тератогенністю (3,1 мг/кг – найнижча доза) а також, з урахуванням коефіцієнту запасу 1000.
3. Встановлено необхідність врахування даних токсичності етофенпроксу при вирішенні питання необхідності виконання моніторингових досліджень вмісту етофенпроксу у воді, ґрунті, повітрі, сільськогосподарській сировині.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

REFERENCES

1. Державний реєстр пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (2022). Міністерство захисту довкілля та природних ресурсів України. <https://mepr.gov.ua/content/derzhavniy-reestr-pesticidiv-i-agrohimikativ-dozvoleni-h-do-vikoristannya-v-ukraini-dopovnennya-z-01012017-zgidno-vimog-postanovi-kabinetu-ministriv-ukraini-vid-21112007-1328.html>
2. Ayaz Ahamad, Jitendra Kumar (2023). Pyrethroid pesticides: An overview on classification, toxicological assessment and monitoring. *Journal of Hazardous Materials Advances*, Volume 10, 100284, ISSN 2772-4166, DOI: 10.1016/j.hazadv.2023.100284.
3. У Законі України "Про пестициди і агрохімікати". Відомості Верховної Ради України, 1995 р., № 14, ст. 91 із змінами: № 3221-IX від 30.06.2023. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2775-20#Text>
4. Etofenprox (2018). Part B - Final decisions on matters not referred to an expert advisory committee / Department of health and Aged Care Therapeutic Goods Administration. Australian Government. <https://www.tga.gov.au/book-page/43-etofenprox#43-etofenprox>
5. PPDB: Pesticide Properties Data Base. Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/foot-print/en/>.
6. ETOFENPROX. WHO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/vcp-documents/WHOVC-SP_Etofenprox_2007.pdf
7. Державні санітарні норми і правила. «Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності» (ДСанПіН 8.8.1.002-98). Затв. Постановою головного державного санітарного лікаря України від 28.08.1998 № 2. 20 с.
8. [Методичні вказівки щодо гігієнічної оцінки нових пестицидів]: МВ № 4263-87. 1988. 210 с
9. Вавріневич О.П. (2019). Гігієнічне обґрунтування критеріїв відбору для проведення моніторингу фунгіцидів в агропромисловому комплексі України. Довкілля та здоров'я, 1 (90), 4-9.
10. А.М. Antonenko, О.Р. Vavrinevich, S.T. Omelchuk, V.G. Bardov, A.A. Borisenko (2019). Гігієнічне обґрунтування критеріїв

- відбору для проведення моніторингу пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах та ґрунті на прикладі фунгіцидів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 9 (3), 104-108. DOI: 10.31718/2077-1096.19.3.104
11. Антоненко А.М., Вавріневич О.П. (2020). Гігієнічне обґрунтування вдосконалення критеріїв відбору для проведення моніторингу хімічних речовин, що можуть впливати на функціонування щитоподібної залози (на прикладі пестицидів). Challenges of medical science and education: an experience of EU countries and introduction in Ukraine. Collective monograph. Cuiavian University in Wloclawek. Riga : Izdevnieciba "Baltija Publishing", 334 p. (5-25). DOI: 10.30525/978-9934-588-64-8-1
12. Etofenprox; Pesticide Tolerances. A Rule by the Environmental Protection Agency on 11/27/2013 <https://www.federalregister.gov/documents/2013/11/27/2013-28517/etofenprox-pesticide-tolerances>
13. Etofenprox: Occupational and Residential Exposure Risk Assessment for Proposed section 3 uses on rice and as UVL Mosquito Adulticide / US EPA 23008 https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-128965_9-Jun-08_a.pdf
14. Державні санітарні правила та норми «Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті», затв. Постановою головного державного санітарного лікаря України від 20.09.2001 № 137. 244 с.
15. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.02.2016 № 55 «Про затвердження Гігієнічних нормативів і регламентів безпечного застосування пестицидів і агрохімікатів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 10.02.2016 р. за № 207/28337 (із змінами).
16. EU Pesticides database <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances/?event=search.as>

Article history:

Received: 20.01.2024

Revision requested: 23.01.2024

Revision received: 05.02.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

HYGIENIC RISK ASSESSMENT OF ETOFENPROX-BASED INSECTICIDES USAGE FOR HUMANS BY TOXICITY PARAMETERS

Ibrahimova I.V., Vavrinevych O.P.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

IrynaL@i.ua

Background. As of 2023, 135 pyrethroid-based insecticides have been registered in Ukraine. The Ukrainian pesticide market offers products based on the new active ingredient etofenprox. According to the current legislation, the acceptable daily intake (ADI) of the new active ingredient etofenprox must be substantiated at the pre-registration stage.

Aim: hygienic assessment of the toxic properties of the third-generation pyrethroid substance etofenprox and justification of the ADI of etofenprox, the active ingredient of the insecticide Trebon. Potential risk assessment for the workers and the general population. Determining the necessity of monitoring on environmental objects.

Materials and methods. In the course of the work expert analysis, toxicological and hygienic research methods have been used.

Results. It has been proven that etofenprox, in accordance with Sanitary Rules and Standards (SanPiN) 8.8.1.002-98, is of low danger – for oral and percutaneous ingestion and for allergenic effects, dangerous – for inhalation, moderately dangerous – for irritating effects on the skin and mucous membranes of the eyes. Integral hazard class - II (Limitation criteria - inhalation toxicity).

The value of the ADI was estimated at the level of 0.003 mg/kg, based on toxicity data for mice in a chronic experiment and hazard class III for reproductive toxicity, embryotoxicity, teratogenicity (3.1 mg/kg is the lowest dose), factor of safety 1000 has also been considered.

Conclusion. There has been established the necessity to consider the toxicity data of etofenprox when deciding on the need to perform monitoring studies of the content of etofenprox in water, soil, air, and agricultural raw materials.

Key words: pesticides, pyrethroids, toxicology, ADI, carcinogenic risk, non-carcinogenic risk, monitoring.

МОДИФІКАЦІЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ УЧАСНИКІВ ПРОЕКТУ «ПОЛІПШЕННЯ ЖИТТЄВОЇ СИТУАЦІЇ ПОСТРАЖДАЛИХ ВІД НАЦІОНАЛ-СОЦІАЛІЗМУ ШЛЯХОМ АКТИВІЗАЦІЇ ЇХ СОЦІАЛЬНИХ КОНТАКТІВ ТА СПРІЯННЯ ФІЗИЧНОМУ ЗДОРОВ'Ю»

¹Сітовський А. М. <https://orcid.org/0000-0002-7434-7475>,

¹Ульяницька Н. Я. <https://orcid.org/0000-0002-7369-8935>

¹Якобсон О.О. <https://orcid.org/0000-0002-7340-2014>,

¹Усова О. В. <https://orcid.org/0000-0002-6227-0597>

¹Іщук О. А. <https://orcid.org/0000-0001-8696-4991>,

¹Захожа Н. Я. <https://orcid.org/0000-0002-1095-5738>,

²Ушко Я.А. <https://orcid.org/0000-0003-3017-7766>

¹Кирилюк В. В. <https://orcid.org/0000-0001-8761-6286>

¹ Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

² Університет Оснабрюка, Німеччина

andrii.sitovskyi@vnu.edu.ua

Актуальність. Цілеспрямована просвітницька робота, що до модифікації факторів ризику серцевих захворювань, у тому числі з використанням дистанційних технологій комунікації (мобільний зв'язок, соціальні мережі, спеціально організовані онлайн лекції) мотивує до участі у індивідуальній програмі профілактики.

Ціль: підвищення прихильності до профілактики серцево-судинних захворювань учасників проекту «Поліпшення життєвої ситуації постраждалих від націонал-соціалізму шляхом активізації їх соціальних контактів та сприяння фізичному здоров'ю».

Матеріали та методи. Обізнаність респондентів щодо факторів ризику, застосування профілактичних заходів та прихильність до лікування оцінювались на підставі складеної нами анкети. Структура та зміст питань формувалися таким чином, щоб відповіді відображали поведінку респондентів щодо прийому ліків, обізнаності, модифікації способу життя, самоконтролю, мотивації до взаємодії [1]. Статистична обробка отриманого матеріалу проводилася з використанням статистичної програми STATISTICA 12.5 (StatSoft.Inc).

Результати. По завершенні навчально-мотиваційної програми зросло число як обізнаних так і прихильних до модифікації факторів ризику серцевих захворювань.

Висновки. Встановлено, також, що високий рівень обізнаності що до можливості модифікації факторів ризику серцевих захворювань асоціюється з дотриманням таких заходів у вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань як: зменшення вживання жирів й регулярне вживання овочів та фруктів, усвідомлення шкідливості куріння й вживання алкоголю, підвищенням фізичної активності, намаганням зменшити вагу при її надлишку, а також намаганням уникати стресів.

Ключові слова: прихильність, фактори ризику, серцево-судинні захворювання.

Актуальність. Прихильність – це рівень дотримання пацієнтом клінічних рекомендацій фахівців з охорони здоров'я щодо прийому ліків, дієти та здорового способу життя. Високий рівень прихильності до науково обґрунтованих схем лікування й профілактики сприяє зниженню серцево-судинної смертності, госпіталізацій внаслідок інфаркту міокарда та скороченню витрат на лікування, тоді як низький рівень прихильності (тобто часткове приймання ліків і неповне проходження програм профілактики й реабілітації) асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних патологій [1–3].

Принаймні три чверті смертей у світі від серцево-судинних захворювань припадають на країни з низьким і середнім рівнем доходу. Люди, які живуть у вказаних країнах, часто не мають переваг програм первинної медичної допомоги для проведення раннього скринінгу факторів ризику серцево-судинних захворювань. Як наслідок, у багатьох людей у цих країнах патології часто виявляється пізно.

Оцінка рівня прихильності, скринінг на предмет її відсутності та сприяння підвищенню прихильності до зміни способу життя повинні бути включені до програм кардіологічної реабілітації чи профілактики [4]. Для сприяння дотриманню режиму лікування можна застосувати модель, яка складається з наступних компонентів: «Запитання» (визначити статус прихильності кожного пацієнта в кожній реабілітаційній програмі), «Консультація» (рекомендувати кожному пацієнту приймати всю призначену схему лікування і всі зміни способу життя), «Оцінка» (оцінити у кожного пацієнта рівень прихильності, причини, бар'єри і наслідки для захворюваності і смертності), «Допомога» (застосувати консультування, щоб допомогти пацієнтам підтримувати задовільний рівень прихильності), «Організація» (проводити відповідне спостереження з метою постійного контролю за дотриманням пацієнтом схеми лікування) [5].

Існують переконливі докази того, що прихильність до лікування та зміна способу життя є важливими для пацієнтів, які проходять вторинну профілактику серцево-судинних захворювань. Кардіологічна реабілітація підвищує прихильність до лікування та зміни способу

життя. Однак, пацієнти з низьким соціально-економічним статусом (рівень освіти, соціальна підтримка) мають меншу прихильність до лікування та зміни способу життя, навіть при безкоштовному доступі до медичної допомоги. Заохочення пацієнтів з низьким соціально-економічним статусом до участі в програмах кардіологічної реабілітації й вторинної профілактики має бути пріоритетом профілактичної медицини [6; 7].

Що стосується первинної профілактики серцево-судинних захворювань, у Кокранівському систематичному огляді та мета-аналізі було зроблено висновок про наявність низькоякісних і непереконливих доказів того, що за допомогою використання мобільного застосунку можна покращити прихильність до лікування та/або сприятливо вплинути на такі показники, як артеріальний тиск або холестерин ЛПНЩ [8].

У первинній профілактиці в усіх вікових групах адресне виявлення випадків за допомогою попередньої оцінки ризику серцево-судинних захворювань є більш ефективним, ніж уніфіковане [9]. Наприклад, навчальна програма для лікарів загальної практики в окрузі Стокгольм, яка була спрямована на впровадження науково-обґрунтованої допомоги пацієнтам із дуже високим ризиком коронарної смерті, сприяла зниженню смертності та була економічно ефективною у довготерміновій перспективі [10].

Встановлено, що прихильність до участі в програмах кардіореабілітації є вищою при застосуванні стратегій дистанційного втручання [11]. Прихильність пацієнтів віком ≥ 70 років до програми кардіологічної реабілітації вдома є також досить високою (67%, $p=0,05$), а основною причиною неприхильності була відсутність мотивації [12].

Прихильність до домашніх програм кардіореабілітації є вищою порівняно зі стаціонарними в наслідок їх більшої гнучкості та зручності для пацієнтів. Основні компоненти домашніх та стаціонарних програм кардіореабілітації співпадають: оцінка пацієнта, фізичні вправи, дієтичне консультування та контроль факторів ризику (рівень ліпідів, моніторинг АТ, ожиріння, цукровий діабет), оптимальний меди-

каментозний супровід, модифікація поведінки (відмова від куріння, здорові харчові звички, регулярна фізична активність) і психосоціальні втручання. Основна відмінність між домашніми і стаціонарними програмами полягає в тому, що стаціонарні програми передбачають безпосереднє спостереження за пацієнтами з боку медичного персоналу [13].

Незважаючи на доведену ефективність кардіореабілітації, показники участі в програмах залишаються неоптимальними в усьому світі [14], і тому необхідні ефективні стратегії підвищення прихильності і участі у таких програмах [11]. Зокрема, на сьогодні відмічаються низькі показники участі в програмах кардіореабілітації після гострого інфаркту міокарда у Сполучених Штатах – 7,1% [15], 7,05% пацієнтів у Китаї [16], 1,5% пацієнтів у Кореї [17].

Встановлено також, що низький рівень обізнаності щодо можливості модифікації факторів ризику серцево-судинних захворювань асоціюється з невиконанням таких немедикаментозних заходів у вторинній профілактиці інфаркту міокарда як зменшення вживання жирів і алкоголю, модифікації дієти в бік збільшення споживання овочів та фруктів, небажанню відмовитися від паління та підвищити фізичну активність, уникнення стресів [18].

Ефективним механізмом може бути підвищення прихильності до профілактики серцево-судинних захворювань шляхом проведення мотиваційно-просвітницької роботи в малих групах, об'єднаннях громадянського суспільства тощо. З огляду на недосконалість національної стратегії профілактики цю функцію можуть на себе взяти навчальні заклади, що готують фахівців напряму охорони здоров'я.

Ціль: підвищити прихильність до профілактики серцево-судинних захворювань учасників проекту «Поліпшення життєвої ситуації постраждалих від націонал-соціалізму шляхом активізації їх соціальних контактів та сприяння фізичному здоров'ю».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обізнаність респондентів щодо факторів ризику, застосування профілактичних заходів

та прихильність до лікування оцінювались на підставі складеної нами анкети. До анкети було включено 67 запитань, зокрема стосовно виконання рекомендацій лікаря, за якими визначали суб'єктивний компонент прихильності. У анкеті визначався соціально-економічний статус, респондент відмічав усі немедикаментозні заходи, яких він дотримується, а також відповідав на запитання, які дають змогу оцінити обізнаність й прихильність до медикаментозного лікування, модифікації факторів ризику – паління, вживання алкоголю, нераціональне харчування й надмірна вага, стрес, гіподинамія, можливі причини порушення терапевтичного режиму, взаємовідносини із лікарем та родичами й можливі бар'єри ефективної взаємодії.

Структура та зміст питань формувалися таким чином, щоб відповіді відображали поведінку респондентів щодо прийому ліків, обізнаності, модифікації способу життя, самоконтролю, мотивації до взаємодії [19].

Респонденту заздалегідь пояснювали правила заповнення та особливості окремих запитань. Питання та варіанти відповідей зачитував інтерв'юер. При заповненні анкети респонденту пропонували самостійно відповісти на запитання анкети у присутності інтерв'юера. Консультація з іншими особами, окрім дослідника, заборонялась. В окремих питаннях варіанти відповіді не зачитувались, а очікували на спонтанну відповідь, а також респондент міг вказувати свій варіант відповіді. Тривалість анкетування не обмежена. Анкета мала добру відтворюваність перевірену методом test-retest, при повторному анкетуванні респондентів через 1–2 тижні.

У дослідженні брали участь 15 учасників цільової групи проекту «Поліпшення життєвої ситуації постраждалих від націонал-соціалізму шляхом активізації їх соціальних контактів та сприяння фізичному здоров'ю» від Німецького Фонду «Пам'ять, відповідальність та майбутнє» (Берлін). Тривалість проекту 01.05.2022–01.11.2023. Вік учасників 75–98 років. Протягом проекту було організовано курс просвітницьких бесід, що до модифікації факторів ризику серцевих захворювань. Дані бесіди проводились при безпосередніх групових зустрічах, а також з використанням дистанційних техно-

логій комунікації (мобільний зв'язок, соціальні мережі, спеціально організовані онлайн лекції). Обговорювались такі питання як режим фізичної активності, самоконтроль, допомога під час нападу стенокардії напруги, фактори ризику серцево-судинних захворювань, харчування та психологічні аспекти. Інформація надавалась в доступній формі з використанням мультимедійного супроводу, що робило її максимально зрозумілою для учасників проекту.

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилася з використанням статистичної програми STATISTICA 12.5 (StatSoft.Inc). Результати подано, як середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm \sigma$), число варіантів (n). Для порівняння якісних характеристик (таблиці частот) застосовували критерій χ^2 і точний критерій Фішера. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи відповіді на питання: «Чи застосовуєте Ви які-небудь методи профілактики серцево-судинних хвороб, тобто чи робите Ви щось для зменшення ризику виникнення чи погіршення цих хвороб?» ми встановили, що 86,67 % респондентів відповіли «Так» на це запитання.

Аналізуючи інформацію що до того чи рекомендував лікар застосовувати окремі заходи профілактики серцево-судинних захворювань встановлено, що 86,67 % респондентів отримували рекомендації притримуватись дієти (вживати менше солодкої, жирної їжі); 80,0 % респондентів отримували від лікаря рекомендації вживати менше солоної їжі; 73,33 % отримували від лікаря рекомендації вживати менше алкоголю; 66,67 % отримували від лікаря рекомендації менше курити чи покинути курити та займатись фізичними вправами; 93,33 % отримували від лікаря рекомендації уникати стресу (табл. 1).

З метою з'ясування обізнаності респондентів щодо можливості модифікації факторів ризику серцевих захворювань було проаналізовано наступні варіанти відповідей на питання «Як можна знизити ризик серцево-судинних захворювань?»: зменшення вживання жирів; регулярним вживанням овочів та фруктів; відмовою від куріння; зменшення вживання алкоголю; підвищенням фізичної активності; зменшення ваги при її надлишку; уникненням стресів. А з метою з'ясування прихильності що до модифікації факторів ризику серцево-судинних захворювань ми проаналізували відповіді респондентів відносно того які саме із перерахованих методів профілактики серцевих захворювань вони застосовують.

Встановлено, що лише 13,33 % пацієнтів обізнані, що зменшення вживання жирів знижує ризик серцевих захворювань та лише 20,0 % зазначили, що зменшують вживання жирів з метою профілактики серцевих захворювань. Лише 13,33 % обізнані, що регулярне вживання овочів і фруктів знижує ризик серцевих захворювань та лише 6,67 % зазначили, що регулярно вживали менше солодкої, жирної їжі; 80,0 % респондентів отримували від лікаря рекомендації вживати менше солоної їжі; 73,33 % отримували від лікаря рекомендації вживати менше алкоголю; 66,67 % отримували від лікаря рекомендації менше курити чи покинути курити та займатись фізичними вправами; 93,33 % отримували від лікаря рекомендації уникати стресу (табл. 1).

Встановлено, що лише 13,33 % пацієнтів обізнані, що зменшення вживання жирів знижує ризик серцевих захворювань та лише 20,0 % зазначили, що зменшують вживання жирів з метою профілактики серцевих захворювань. Лише 13,33 % обізнані, що регулярне вживання овочів і фруктів знижує ризик серцевих захворювань та лише 6,67 % зазначили, що регулярно вживали менше солодкої, жирної їжі; 80,0 % респондентів отримували від лікаря рекомендації вживати менше солоної їжі; 73,33 % отримували від лікаря рекомендації вживати менше алкоголю; 66,67 % отримували від лікаря рекомендації менше курити чи покинути курити та займатись фізичними вправами; 93,33 % отримували від лікаря рекомендації уникати стресу (табл. 1).

Таблиця 1

Результати відповідей респондентів з приводу рекомендацій лікаря що до застосування окремих заходів вторинної профілактики, %

Рекомендації лікаря	Отримували рекомендації	Не отримували рекомендацій	p
Притримуватись дієти (вживати менше солодкої, жирної їжі)	86,67	13,33	p=0,022
Займатись фізичними вправами	66,67	33,33	p=0,211
Вживати менше солоної їжі	80,0	20,0	p=0,046
Менше курити/покинути курити	66,67	33,33	p=0,211
Вживати менше алкоголю	73,33	26,67	p=0,092
Уникати стресу	93,33	6,67	p=0,003

но вживають овочі та фрукти з метою профілактики серцевих захворювань. Лише 13,33 % обізнані, що відмова від куріння знижує ризик серцевих захворювань та 13,33 % зазначили що відмовились від куріння з метою профілактики серцевих захворювань. Лише 13,33 % обізнані, що зменшення вживання алкоголю знижує ризик серцевих захворювань та 13,33 % зазначили що зменшили вживання алкоголю з метою профілактики серцевих захворювань. Лише 13,33 % обізнані, що підвищення фізичної активності знижує ризик серцевих захворювань та 13,33 % зазначили, що збільшують фізичну активність з метою профілактики серцевих захворювань. Лише 6,67 % обізнані, що зменшення ваги при її надлишку знижує ризик серцевих захворювань та лише 6,67 % зазначили, що намагаються зменшувати вагу з метою профілактики серцевих захворювань. Лише 26,67 % обізнані, що уникнення стресів знижує ризик серцевих захворювань та 20,0 % зазначили, що намагаються уникати стресів з метою профілактики серцевих захворювань (табл. 2).

Вивчаючи асоціацію обізнаності й прихильності до модифікації факторів ризику серцевих захворювань перед початком просвітниць-

ко-мотиваційних заходів, ми встановили, що низький рівень обізнаності що до можливості модифікації факторів ризику серцевих захворювань асоціюється з невиконанням таких немедикаментозних заходів у вторинній профілактиці: зменшення вживання жирів ($p=0,029$) й регулярним вживанням овочів та фруктів ($p=0,033$), небажанням відмови від куріння, зменшенням вживання алкоголю та небажанням підвищувати фізичну активність ($p=0,009$) й корекція надмірної ваги тіла ($p=0,046$), а також уникати стресів ($p=0,008$).

Ми повторно вивчали обізнаність та прихильність до модифікації факторів ризику по завершенні програми. Встановлено, що зросло число як обізнаних так і прихильних до модифікації факторів ризику серцевих захворювань.

Зокрема, на 73,34 % зросло число обізнаних що до необхідності зменшення вживання жирів, на 80,0 % зросло число обізнаних що до необхідності регулярного вживання овочів та фруктів, на 80,0 % зросло число обізнаних що до необхідності відмови від куріння, на 73,34 % зросло число обізнаних що до необхідності зменшення вживання алкоголю, на 73,34 % зросло число обізнаних що до необ-

Таблиця 2

Обізнаність та прихильність до модифікації факторів ризику по завершенні програми, %

Обізнаність та прихильність до модифікації факторів ризику		На початку програми	По завершенні програми	p
Зменшення вживання жирів	Обізнані	13,33	86,67	P=0,020
	Прихильні	20,0	86,67	P=0,016
Регулярне вживання овочів та фруктів	Обізнані	13,33	93,33	P=0,004
	Прихильні	6,67	86,67	P=0,011
Відмова від куріння	Обізнані	13,33	93,33	P=0,004
	Прихильні	13,33	93,33	P=0,004
Зменшення вживання алкоголю	Обізнані	13,33	86,67	P=0,020
	Прихильні	13,33	86,67	P=0,020
Підвищення фізичної активності	Обізнані	13,33	86,67	P=0,020
	Прихильні	13,33	86,67	P=0,020
Зменшення ваги при її надлишку	Обізнані	6,67	86,67	P=0,011
	Прихильні	6,67	80,0	P=0,036
Уникнення стресів	Обізнані	26,67	86,67	P=0,018
	Прихильні	20,0	86,67	P=0,016

хідності підвищення фізичної активності, на 80,0 % зросло число обізнаних що до необхідності зменшення ваги при її надлишку, на 60,0 % зросло число обізнаних що до необхідності уникнення стресів (табл. 2).

Подібна динаміка спостерігається і відносно зміни кількості прихильних до модифікації факторів ризику серцевих захворювань. Зокрема, на 66,67 % зросло число прихильних до зменшення вживання жирів, на 80,0 % зросло число прихильних до регулярного вживання овочів та фруктів, на 80,0 % зросло число прихильних до відмови від куріння, на 73,34 % зросло число прихильних до зменшення вживання алкоголю, на 73,34 % зросло число прихильних до підвищення фізичної активності, на 73,33 % зросло число прихильних до зменшення ваги при її надлишку, на 66,67 % зросло число прихильних до необхідності уникнення стресів (табл. 2).

Дані зміни підтверджують нашу гіпотезу про ефективність цілеспрямованої просвітницької роботи що до модифікації факторів ризику серцевих захворювань, у тому числі через дистанційні технології комунікації (мобільний зв'язок, соціальні мережі, спеціально організовані онлайн лекції). А зростання до 87 % кількості прихильних до підвищення фізичної активності вказує на те, що поєднання просвітницької роботи мотивує до участі у індивідуальній програмі профілактики чи реабілітації серцевих захворювань.

Вивчення асоціації обізнаності й прихильності до модифікації факторів ризику серцевих захворювань по завершенні проекту показало, що високий рівень обізнаності що до можливості модифікації факторів ризику серцевих захворювань асоціюється з дотриманням таких немедикаментозних заходів у вторинній профілактиці як: зменшення вживання жирів ($p=0,009$) й регулярним вживанням овочів та фруктів ($p=0,043$), усвідомленням шкідливості куріння й вживання алкоголю ($p=0,009$), підвищенням фізичної активності ($p=0,009$), намаганням зменшити вагу при її надлишку ($p=0,028$), а також намаганням уникати стресів ($p=0,009$).

Таким чином, дотримання певного алгоритму дій: бесіда → пояснення → рекомендація → виконання → контроль, дає можливість створення своєрідного альянсу – конкордансу – партнерських зусиль між учасниками програм з метою дотримання режиму профілактики серцевих захворювань.

ВИСНОВОК

Цілеспрямована просвітницька робота, що до модифікації факторів ризику серцевих захворювань, у тому числі з використанням дистанційних технологій комунікації (мобільний зв'язок, соціальні мережі, спеціально організовані онлайн лекції) мотивує до участі у індивідуальній програмі профілактики. По завершенні навчально-мотиваційної програми зросло число як обізнаних так і прихильних до модифікації факторів ризику серцевих захворювань.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

REFERENCES

1. Bansilal S., Castellano J. M., Garrido E., Wei H. G., Freeman A., Spettell C., Fuster V. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. № 68(8). P. 789-801. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.005
2. Du L., Cheng Z., Zhang Y., Li Y., Mei D. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: A meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2017. № 24(9). P. 962-970. DOI: 10.1177/2047487317695628
3. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D. Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey. *European journal of preventive cardiology*. 2018. № 25(12). P. 1242-1251. DOI: 10.1177/2047487318781359
4. World Health Organization (WHO). Cardio-

- vascular Diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)); (accessed prior to 11 June 2021).
5. Ambrosetti M., Abreu A., Corrà U., Davos C.H., Hansen D., Frederix I., Zwisler A.D.O. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *European journal of preventive cardiology*. 2021. № 28(5). P. 460-495. DOI: 10.1177/2047487320913379
 6. Bansilal S., Castellano J. M., Garrido E., Wei H. G., Freeman A., Spettell C., Fuster V. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. № 68(8). P. 789-801. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.005
 7. Nielsen J.B., Leppin A., Gyrð-Hansen D.E., Jarbøl D.E., Søndergaard J. Larsen P.V. Barriers to lifestyle changes for prevention of cardiovascular disease—a survey among 40–60-year old Danes. *BMC cardiovascular disorders*. 2017. № 17. P. 1-8. DOI: 10.1186/s12872-017-0677-0
 8. Palmer MJ., Machiyama K., Woodd S., Gubijev A., Barnard S., Russell S., Perel P., Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021. Issue 3. Art. No.: CD012675. DOI: 10.1002/14651858.CD012675.pub3
 9. Crossan C., Lord J., Ryan R., Nherera L., Marshall T. Cost effectiveness of case-finding strategies for primary prevention of cardiovascular disease: a modelling study. *British Journal of General Practice*. 2017. № 67(654), e67-e77. DOI: 10.3399/bjgp16X687973
 10. Groot-Jensen S., Kiessling A., Zethraeus N., Björnstedt-Bennermo M., Henriksson P. Cost-effectiveness of case-based training for primary care physicians in evidence-based medicine of patients with coronary heart disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016. № 23(4). P. 420-427. DOI: 10.1177/2047487315583798
 11. Santiago de Araújo Pio C, Chaves GSS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019. Issue 2. Art. No.: CD007131. DOI: 10.1002/14651858.CD007131.pub4
 12. van Erck D, Terbraak M, Dolman CD, Weijls PJM, Henriques JP, Delewi R, Verweij L, Jepma P, Scholte op Reimer WJM, Schoufour JD. Adherence of Older Cardiac Patients to a Home-Based Cardiac Rehabilitation Program. *Geriatrics*. 2023. №8(3). P. 53. DOI: 10.3390/geriatrics8030053
 13. Thomas R.J., Beatty A.L., Beckie T.M., Brewer L.C., Brown T.M., Forman D.E., Franklin B.A., Keteyian S.J., Kitzman D.W., Regensteiner J.G. and Sanderson B.K. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2019. №140(1). e69-e89. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.008
 14. Taylor R.S., Dalal H.M., McDonagh, S.T. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. *Nature Reviews Cardiology*. 2022. №19(3). P. 180-194. DOI: 10.1038/s41569-021-00611-7
 15. Ritchey M.D., Maresh S., McNeely J., Shaffer T., Jackson S.L., Keteyian S.J., Wright J. Tracking cardiac rehabilitation participation and completion among medicare beneficiaries to inform the efforts of a National Initiative. *Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020. №13(1). e005902. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005902
 16. Wang X., Xu L., Lee G., Song A., Shao J., Chen D., Chen H. Development of an integrated cardiac rehabilitation program to improve the adaptation level of patients after acute myocardial infarction. *Frontiers in Public Health*. 2023. №11. e1121563. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1121563
 17. Kim S.H., Ro J.S., Kim Y., Leigh J.H., Kim W.S. Underutilization of hospital-based cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 2020. № 35(30). e262. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e262

18. Sitovskyi A., Andriichuk O., Yakobson O., Ulianytska N., Usova, O. Compliance to modification of risk factors for recurrent myocardial infarction in the long term of the disease: a randomized study. Physical rehabilitation and recreational health technologies. 2023. № 8(2). P. 82-90. DOI: 10.15391/prrht.2023-8(2).02
19. Certificate of Authorship. Evaluation of Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Questionnaire. Yagensky A.V., Sitovskyi A.M., Belikova N.O., Indyka S.Y. No. 117934 dated 07.04.2023; Bulletin No. 75. <https://evnuir.vnu.edu.ua/handle/123456789/22311>

Article history:
Received: 18.02.2024
Revision requested: 22.02.2024
Revision received: 13.03.2024
Accepted: 25.03.2024
Published: 30.03.2024

MODIFICATION OF THE CARDIOVASCULAR DISEASE RISK FACTORS IN PARTICIPANTS OF THE PROJECT «IMPROVING THE LIFE SITUATION OF VICTIMS OF NATIONAL SOCIALISM BY ACTIVATING THEIR SOCIAL CONTACTS AND PROMOTING PHYSICAL HEALTH»

¹ Sitovskyi A.M., ¹ Ulianytska N.Y., ¹ Yakobson O.O., ¹ Usova, O.V., ¹ Ischuk O.A. ¹ Zakhozha N.Y.,
² Ushko Ia.A., ¹ Kyryliuk V.V.

¹ Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

² Osnabrück University, Germany

andrii.sitovskyi@vnu.edu.ua

Background. The study uses targeted educational work to modify risk factors for heart disease, including the use of remote communication technologies such as mobile phones, social networks and specially organised online lectures, and aims to motivate participation in an individual prevention programme.

Aim: to increase the commitment to cardiovascular disease prevention among participants of the project "Improving the life situation of victims of national socialism by activating their social contacts and promoting physical health".

Materials and methods. The respondents' awareness of risk factors, use of preventive measures, and compliance with treatment were assessed using a questionnaire developed by us. The structure and content of the questions were designed so that the answers reflected the respondents' behaviour in terms of medication, awareness, lifestyle modification, self-control, and motivation to interact [1]. Statistical processing of the data was performed using the statistical software STATISTICA 12.5 (StatSoft.Inc).

Results. After completing the educational and motivational programme, the number of individuals who were aware of and committed to modifying their risk factors for heart disease increased.

Conclusion. Research has shown that individuals who are highly aware of the potential to modify risk factors for heart disease are more likely to comply with measures for secondary prevention of cardiovascular disease. These measures include reducing fat intake, regularly consuming vegetables and fruit, being aware of the harmful effects of smoking and alcohol consumption, increasing physical activity, attempting to reduce excess weight, and managing stress.

Key words: compliance, risk factors, cardiovascular diseases.

APPLICATION OF GENE ENGINEERING IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

Moskaliuk V.D. <https://orcid.org/0000-0001-6206-1210>

Balaniuk I.V. <https://orcid.org/0000-0002-3258-9791>

Melenko S.R. <https://orcid.org/0000-0003-4920-5843>

Randiuk Yu.O. <https://orcid.org/0000-0003-2154-8115>

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

balanyk85@gmail.com

Background. Modern therapeutic options for the treatment of COVID-19 combine the use of drugs that affect both the virus itself and the components of the body's immune response. Despite the fact that the pathogenetic mechanisms of the infectious disease have been partially investigated, treatment methods still do not live up to expectations, which is largely due to the development of adverse drug reactions and conflicting treatment results. This situation necessitates the analysis of modern scientific sources regarding the prospects, advantages and disadvantages of the use of virus-neutralizing monoclonal antibodies, natural killers, mesenchymal stem cells and monoclonal antibodies to interleukin-6.

Aim: to examine the present studies on monoclonal antibodies used in treatment of severe cases of coronavirus disease caused by SARS-CoV-2 and to mark its benefits.

Materials and methods. The article uses the bibliographic method and is a review of existing works on PubMed and Google Scholar.

Results. Data on the presence of neutralizing antibodies in the blood plasma of sick patients gave an impetus to obtaining humanized or fully human monoclonal antibodies, potentially able to become the basis for the development of drugs for the targeted therapy of SARS-CoV-2. When using biological therapy, the maximum selectivity of the impact on the immune system is created, which makes it possible to eliminate one of the links of the pathogenetic chain without significantly affecting the cells of other organs and systems. Also, the possibility of requalification of existing drugs for cell therapy is being considered.

Conclusions. Thus, strategies involving the use of virus-neutralizing monoclonal antibodies, natural killers, mesenchymal stem cells, and monoclonal antibodies to interleukin-6 are promising in the treatment of patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, monoclonal antibodies, mesenchymal stem cells.

Background. One of the most relevant topics at the moment is the viral infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which has acquired not only medical, but also, of course, social significance. The World Health Organization declared the COVID-19 pandemic on March 11, 2020. Modern therapeutic options for the treatment of COVID-19 combine the use of drugs that affect both the virus itself and the components of the

body's immune response. Despite the fact that the pathogenetic mechanisms of the infectious disease have been partially investigated, treatment methods still do not live up to expectations, which is largely due to the development of adverse drug reactions and conflicting treatment results. Currently, the number of experimental genetic engineering molecules proposed for the treatment of SARS-CoV-2 is constantly growing, which neces-

sitates the analysis of modern scientific sources regarding the prospects, advantages and disadvantages of the use of virus-neutralizing monoclonal antibodies, natural killers, mesenchymal stem cells and monoclonal antibodies to interleukin-6.

Aim: to examine the present studies on monoclonal antibodies used in treatment of severe cases of coronavirus disease caused by SARS-CoV-2 and to mark its benefits.

MATERIALS AND METHODS

The article uses the bibliographic method and is a review of existing works on PubMed and Google Scholar.

RESULTS AND DISCUSSION

Infection with the highly pathogenic SARS-CoV-2 coronavirus sometimes leads to the development of a severe viral disease (COVID-19), sometimes with a fatal outcome [1]. The immunopathogenesis of COVID-19 is associated with the development of an unbalanced immune response, accompanied by insufficient synthesis of interferon at the beginning of the disease, with subsequent hyperproduction of pro-inflammatory cytokines, which leads to the development of an inadequate inflammatory response, which is the basis of acute lung damage. Monoclonal antibodies to viral surface proteins are currently in use. Their therapeutic effectiveness against a number of viruses and the possibility of use in immunotherapy of patients with COVID-19 have been proven [2].

Data on the presence of neutralizing antibodies in the blood plasma of sick patients gave an impetus to obtaining humanized or fully human monoclonal antibodies, potentially able to become the basis for the development of drugs for the targeted therapy of SARS-CoV-2. When using biological therapy, the maximum selectivity of the impact on the immune system is created, which makes it possible to eliminate one of the links of the pathogenetic chain without significantly affecting the cells of other organs and systems.

Treatment strategies with virus-neutralizing monoclonal antibodies are largely based on data from a few small completed studies or a few interim

analyses. Neutralizing antibodies prevent the spread of the virus in the body, blocking the proteins necessary for its penetration into human cells and stimulating the immune response against the pathogen. In general, the principle of their work is the same as that of convalescent plasma, which also contains antibodies to the virus. Similar methods belong to the so-called "passive immunization". The half-life of antibodies is about three weeks, therefore, unlike a vaccine, they are not able to provide long-term protection, but can only interrupt the current active infectious process [2].

Many global pharmaceutical companies are currently engaged in the creation of antibodies that neutralize SARS-CoV-2 - for example, British-Swedish Astra Zeneca, Korean Celltrion, American Regeneron and Japanese Takeda. Basically, they can be aimed at the S-protein of the virus, which prevents the virus from entering human cells, in particular, at the RBD-domain (receptor-binding domain) of the S-protein [3].

Monoclonal antibody 47D11, obtained by scientists from the Netherlands and Germany, affects the S-protein, with the help of which the causative agent of the new coronavirus SARS-CoV-2 penetrates into cells - the antibody does not allow it to penetrate into human cells. The study indicated that this antibody is capable of neutralizing not only SARS-CoV-2 (the causative agent of COVID-19), but also the related SARS-CoV virus, which causes acute respiratory distress syndrome. Genetically modified mice were used for the synthesis of 47D11. The antibody was shown to exhibit virus-neutralizing activity, after which the antibody was humanized to create a human version [4].

In addition to 47D11, monoclonal antibodies S309 [5] are tested in the experiment; VHH-72 [6]; ADI55689/ADI56046 [7]. All of them, with the exception of VHH-72, are fully human IgG molecules.

Studies conducted on laboratory animals have shown the high neutralizing capacity and therapeutic potential of monoclonal antibody BD-368-2 in the treatment of COVID-19. BD-368-2 neutralizes SARS-CoV-2 by completely blocking ACE2 recognition because it occupies all three receptor binding domains (RBDs) simultaneous-

ly, regardless of their "ascending" or "descending" conformation. BD-368-2 showed efficacy in the treatment of infected animals using low doses by various routes of administration, in contrast to the placebo control group, which developed severe interstitial pneumonia [8].

Importantly, the use of single monoclonal antibodies can activate selective pressure, potentially increasing the possibility of mutational escape of the target antigen. This risk can be reduced by the combination of several monoclonal antibodies targeting non-overlapping epitopes. In an animal model, the protective effect of a "cocktail" of two fully humanized monoclonal antibodies that bind to different regions of the SARS-CoV2 spike protein is shown.

REGN-COV2 is a combination of two monoclonal antibodies (REGN10933 and REGN10987) and was developed specifically for SARS-CoV-2 therapy [9]. Baum A. et al. (2020) evaluated the efficacy of an in vivo REGN-COV2 antibody "cocktail" in both macaques, which modeled mild disease, and golden hamsters, which modeled more severe disease. Macaques and golden hamsters treated with REGN-COV2 had significantly lower levels of subgenomic viral mRNA at both prophylactic and therapeutic doses. In macaques, a decrease in mRNA was observed in swabs from the oral cavity and nasopharynx, as well as in bronchoalveolar lavage [10].

Regeneron Pharmaceuticals researchers tested an experimental serum with REGN-COV2 antibodies, and stated that this drug reduces the concentration of coronavirus disease in the blood and has a positive effect on the symptoms of non-hospitalized patients.

In the bioRxiv preprint database, the results of testing the effectiveness of combinations of neutralizing monoclonal antibodies REGN-COV2 against SARS-CoV-2 on laboratory animals have appeared. REGN-COV2 includes the REGN10987 and REGN10933 antibodies developed by Regeneron Pharmaceuticals. Research results show that REGN-COV2 has pronounced prophylactic and therapeutic properties: in animals that received antibodies, the viral load was lower, and the manifestations of infection were less pronounced compared to placebo groups. It was previously shown

that the D614G amino acid substitution in the SARS-CoV-2 S-protein does not affect the neutralizing capacity of REGN10987 and REGN10933 antibodies.

Clinical studies of the REGN10987+REGN10933 combination (NCT04426695, NCT04425629 and NCT04452318) are currently underway [11].

The Omeros company is investigating the experimental drug narsoplimab for the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome against the background of the coronavirus disease. Narsoplimab is a high-affinity fully human IgG4 monoclonal antibody that binds lectin-associated serine protease-2 (MASP-2) and blocks the lectin pathway of complement system activation. The lectin pathway is one of the major complement pathways and is primarily activated by tissue injury and microbial infection. MASP-2 inhibition does not affect the classical pathway of complement activation as a critical component of the adaptive immune response to infectious agents. Because MASP-2 also acts directly on the coagulation cascade and contact system by cleaving prothrombin to thrombin and forming fibrin clots, its inhibition with narsoplimab prevents thrombus formation associated with microvascular damage and MASP-2-mediated activation [12].

Monoclonal antibodies have been successfully used for a long time in the therapy of autoimmune diseases, in oncology and oncohematology. Currently, the use of monoclonal antibodies to interleukin-6 (IL-6) in the treatment of COVID-19 is at the stage of clinical research. IL-6 is a key mediator of the systemic inflammatory response in the state of hypercytokinemia, which is found in patients with severe acute respiratory distress syndrome due to SARS-CoV2. Its impact allows you to prevent the development of a pro-inflammatory cascade, including avoiding the activation of antigen-presenting cells, T- and B-lymphocytes, monocytes and macrophages, endothelial cells and fibroblasts, which, in turn, prevents excessive synthesis of connective tissue components [13].

Several mechanisms of action of drugs of this group are distinguished:

- inhibition of cytokines: sirukumab, olokizumab;
- IL-6 receptor inhibition: tocilizumab, sarilumab, levilimab;

- inhibition of signaling pathways (janus kinase): tofacitinib, baricitinib, upadacitinib [14].
- Regarding certain drugs that are at the stage of clinical research.

Tocilizumab. The manufacturer of tocilizumab is the American biotechnology company Genentech Roche Group. The Food and Drug Administration, an agency of the US Department of Health and Human Services, has now approved a double-blind, randomized, phase III clinical trial of tocilizumab for use in standard-of-care regimens in adults with severe SARS-CoV-2 pneumonia.

Sarilumab. Human monoclonal antibody (IgG) to IL-6 receptor. It specifically blocks both soluble and membrane receptors and inhibits IL-6-mediated signaling involving ubiquitous signaling glycoprotein 130 and STAT-3 proteins. In functional studies on human cells, it was proven that the drug works only in the presence of IL-6 [15, 16].

Currently, the possibility of requalification of existing drugs for cell therapy is being considered. In particular, natural killer (NK) drugs, which normally cause the lysis of cells affected by the virus, are at the stage of clinical trials, which can be used in SARS-CoV-2 therapy. Such drugs include Taniraleucel (CYNK-001). Production of CYNK-001 from placental stem cells is carried out by Sorrento Therapeutics and Celularity, the range of application of the drug includes oncohematological pathology, in particular, acute myeloid leukemia and multiple myeloma. Currently, the possibility of using CYNK-001 for the treatment of COVID-19 is being investigated [17]. Clinical studies on the use of genetically engineered NK cells obtained from the blood of immunized persons are registered in the "Register of candidate drugs for the treatment and prevention of COVID-19".

Another option of cell therapy is the use of mesenchymal stem cells (MSCs), which have anti-inflammatory and immunomodulatory effects. In the "Register of candidate drugs for the treatment and prevention of COVID-19" 16 clinical studies on the use of MSCs are registered. Their use is suggested for acute and chronic lung damage and acute respiratory distress syndrome. Given the pathogenesis and high lethality of SARS-CoV-2 lung damage, such therapy can be considered justified [18, 19]. The introduction of MSCAGEII had

a positive effect on the treatment of patients with pneumonia caused by COVID-19, especially in the case of patients whose condition was critical, while a decrease in the level of pro-inflammatory and an increase in the level of anti-inflammatory cytokines were established [20].

Modern therapeutic options for the treatment of COVID-19 combine a diverse arsenal of drugs that target both the virus and the immune response. Although the pathogenic mechanisms of the new infection have been partially deciphered, current treatment methods have not yet lived up to initial expectations, due to the presence of side effects and generally conflicting research results.

The number of experimental molecules proposed against SARS-CoV-2 is constantly increasing in an attempt to offer short-term solutions, especially for patients with severe disease. As a result of numerous clinical studies, these options have been proven to be effective in the treatment of SARS-CoV-2, although they may require further analysis and adaptation regarding the complex pathogenetic mechanism of the development of this disease. [21, 22]. Molecules that are effective at one stage of the disease may be destructive at another. Therefore, the best treatment option is likely to be a molecule that has the ability to prevent the penetration of the virus and the development of an unpredictable immune response. That is why the main direction of work in the long term has become the creation of vaccines [23, 24]. While the development of monoclonal antibodies is the best treatment option in the short term, it requires further in-depth studies of cellular invasion and immune dysregulation [25].

CONCLUSION

Thus, strategies involving the use of virus-neutralizing monoclonal antibodies, natural killers, mesenchymal stem cells, and monoclonal antibodies to interleukin-6 are promising in the treatment of patients with COVID-19.

Monoclonal antibodies were developed on the basis of antibodies from the blood plasma of convalescents, which block the penetration of SARS-CoV-2 into target cells and stop the progression of the disease.

Monoclonal antibodies are used in patients with COVID-19 with a mild or moderate degree of the disease in the first days of the disease, with a high risk of progression to a severe disease (diabetes, chronic diseases of the kidneys, cardiovascular system, pregnant women, etc.).

Treatment with monoclonal antibodies is carried out in health care facilities that provide inpatient medical care to patients with COVID-19.

Conflict of interests. The authors of this manuscript claim that there is no conflict of interest during the research and writing of the manuscript.

Sources of funding. The execution of this study and the writing of the manuscript were accomplished without external funding.

REFERENCES

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020.
2. Saba Shamim, Maryam Khan, Zelal Jaber Kharaba. Potential strategies for combating COVID-19. Arch Virol. Arch Virol. 2020; 165(11): 2419–2438. DOI: 10.1007/s00705-020-04768-3.
3. Norma A. Valdez-Cruz, Enrique García-Hernández, Clara Espitia. Integrative overview of antibodies against SARS-CoV-2 and their possible applications in COVID-19 prophylaxis and treatment. Microb Cell Fact. 2021 Apr 22;20(1):88. DOI: 10.1186/s12934-021-01576-5.
4. Wang, Ch. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. Nat. Commun. – 2020 May 4;11(1):2251. DOI: 10.1038/s41467-020-16256-y.
5. D. Pinto et al. Structural and functional analysis of a potent sarbecovirus neutralizing antibody. bioRxiv. – 2020. DOI: 10.1101/2020.04.07.023903.
6. Wrapp, D. Structural basis for potent neutralization of Betacoronaviruses by single-domain Camelid antibodies / D. Wrapp et al. // Cell. – 2020. – Vol. 181. – P. 1436–1441.
7. Wec, A.Z. Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies / A.Z. Wec et al. // Science. – 2020. – Vol. 369. – P. 731–736.
8. Du, S et al. Structurally Resolved SARS-CoV-2 Antibody Shows High Efficacy in Severely Infected Hamsters and Provides a Potent Cocktail Pairing Strategy. Cell. 2020 Nov 12; 183(4): 1013–1023.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.035
9. A. Baum et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. Science. 2020 Nov 27;370(6520):1110–1115.
10. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(3):238–251. DOI: 10.1056/NEJMoa2035002.
11. A. Baum et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. Science. 2020 Nov 27;370(6520):1110–1115.
12. S Du, et al. Structurally Resolved SARS-CoV-2 Antibody Shows High Efficacy in Severely Infected Hamsters and Provides a Potent Cocktail Pairing Strategy. Cell. 2020 Nov 12; 183(4): 1013–1023.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.035
13. Coomes EA, Haghighbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2020 Nov;30(6):1–9. DOI: 10.1002/rmv.2141.
14. David M. Weinreich, Sumathi Sivapalasingam, Thomas Norton. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. Dec 17 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2035002.
15. Ben M. Flude, Giulio Nannetti, Paige Mitchell. Targeting the Complement Serine Protease MASP-2 as a Therapeutic Strategy for Coronavirus Infections. Viruses 2021 Feb; 13(2): 312.
16. Zhu J, Pang J, Ji P. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. J Med Virol. 2021 Jan;93(1):35–37. DOI: 10.1002/jmv.26085
17. François-Xavier Lescure, Hitoshi Honda, Robert A Fowler. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 May; 9(5): 522–532.

18. H. Lietal. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105951. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.
19. Golchin, A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: / A. Golchin, E. Seyedjafari, A. Ardeshirylajimi // *Stem Cell Reviews and Reports*. – 2020. – № 16. – P. 427–433
20. Bari, E. Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Severe COVID-19 Infections: Premises for the Therapeutic Use / E. Bari et al. // *Cell*. – 2020. – № 9 (4). – P. 924.
21. Zhao, R. Stem Cell-Based Therapy for Coronavirus Disease 2019. *Stem Cells Dev*. – 2020. DOI: 10.1089/scd.2020.0071.
22. Gediz Erturk A, Sahin A, Bati Ay E, et al. A Multidisciplinary Approach to Coronavirus Disease (COVID-19). *Molecules*. 2021;26(12):3526. Published 2021 Jun 9. DOI: 10.3390/molecules26123526
23. Gralinski L.E., Menachery V.D. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12:135. DOI: 10.3390/v12020135.
24. Peng XL, Cheng JS, Gong HL, et al. Advances in the design and development of SARS-CoV-2 vaccines. *Mil Med Res*. 2021;8(1):67. Published 2021 Dec 16. DOI: 10.1186/s40779-021-00360-1
25. Owji H, Negahdaripour M, Hajighahramani N. Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106924. DOI: 10.1016/j.intimp.

Article history:

Received: 24.01.2024

Revision requested: 27.01.2024

Revision received: 10.02.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

ЗАСТОСУВАННЯ ГЕННОЇ ІНЖЕНЕРІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА COVID-19

Москалюк В.Д., Баланюк І.В., Меленко С.Р., Рандюк Ю.О.

*Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна*

balanyk85@gmail.com

Актуальність. Сучасні терапевтичні варіанти лікування COVID-19 поєднують використання препаратів, які впливають як на сам вірус, так і на компоненти імунної відповіді організму. Незважаючи на те, що патогенетичні механізми інфекційного захворювання вивчені частково, методи лікування все ще не виправдовують очікувань, що значною мірою пов'язано з розвитком побічних реакцій на препарати та суперечливими результатами лікування. Така ситуація зумовлює необхідність аналізу сучасних наукових джерел щодо перспектив, переваг і недоліків використання віруснейтралізуючих моноклональних антитіл, природних кілерів, мезенхімальних стовбурових клітин і моноклональних антитіл до інтерлейкіну-6.

Ціль: вивчити поточні дослідження моноклональних антитіл, які використовуються для лікування важких випадків коронавірусної хвороби, викликані SARS-CoV-2, і відзначити їх переваги.

Матеріали та методи: у статті використано бібліографічний метод і є оглядом наявних праць на PubMed та Google Scholar.

Результати та обговорення. Дані про наявність нейтралізуючих антитіл у плазмі крові хворих пацієнтів дали поштовх для отримання гуманізованих або повністю людських моноклональних антитіл, потенційно здатних стати основою для розробки препаратів для таргетної терапії SARS-CoV-2. При застосуванні біологічної терапії створюється максимальна вибірковість впливу на імунну систему, що дає можливість усунути одну з ланок патогенетичного ланцюга без істотного ураження клітин інших органів і систем. Також розглядається можливість перекваліфікації існуючих препаратів для клітинної терапії.

Висновки. Таким чином, стратегії, що передбачають використання віруснейтралізуючих моноклональних антитіл, природних кілерів, мезенхімальних стовбурових клітин і моноклональних антитіл до інтерлейкіну-6, є перспективними в лікуванні пацієнтів з COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, моноклональні антитіла, мезенхімальні стовбурові клітини.

IMPACT OF ANAEROBIC EXERCISES ON EMOTIONAL STATUS

Marakushyn D.I. <https://orcid.org/0000-0002-0956-9776>

Maslova N.M. <https://orcid.org/0000-0002-3828-9466>

Isaieva I.M. <https://orcid.org/0000-0003-2941-5587>

Karmazina I.S. <https://orcid.org/0000-0002-7985-8602>

Bulynina O.D. <https://orcid.org/0009-0007-5792-086X>

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

im.isaieva@knmu.edu.ua

Background. Physical activity can affect a person's mental and emotional well-being, and it can also be an effective way to reduce stress and anxiety. The importance of current topic is also exacerbated by modern lifestyles, which may include more and more stressors. Individual response to anaerobic exercise may vary depending on physical condition, duration and intensity of training, as well as special characteristics. Therefore, understanding how to maintain balance and maintain a healthy approach to sports remains extremely relevant for many people.

Aim: to analyze the impact of anaerobic exercises on the emotional state.

Material and methods. The review included 84 articles, which have been chosen using following keywords: «anaerobic exercise», «emotional state», «stress», «cortisol», «testosterone», in PubMed, Scopus and Web of Science databases. Analysis of scientific data has been conducted in order to collect the existed results of researches about the effect of anaerobic exercises on the emotional state.

Results. In the article we collected data about the relationship of anaerobic physical activity and its impact on emotional state. Present results of researches show that anaerobic physical activity can have a significant impact on emotional state. In particular, it's thought to promote the release of endorphins, improve mood and overall emotional well-being. Additionally, anaerobic exercise has been linked to reduced levels of stress hormones like cortisol. By engaging in intense physical activity, individuals can experience a reduction in feelings of stress and anxiety, as well as an increased ability to cope with difficult situations. Some studies even suggest that anaerobic activity may serve as an effective intervention in the treatment of mood disorders such as depression and anxiety and improves overall quality of life.

Conclusion. Anaerobic exercise activates sympathomedullary system, hypothalamic-pituitary-adrenal system and testosterone production resulting in positive physiological adaptation. Anaerobic exercise improves mood during and after exercise due to increased synaptic transmission of monoamines, which probably act on the same principle as antidepressant drugs. Physical activity stimulates the release of beta-endorphins which are responsible for feelings of calmness and improved mood after exercise.

Keywords: anaerobic exercise, emotional state, stress, cortisol, testosterone.

Background. Physical activity helps to improve physiological functions and motor qualities, increasing mental and physical performance. Moderate physical activity promotes the entire range of immune defenses. Anaerobic activities, such as weightlifting, sprinting, and high-intensity interval training, often trigger strong physiological responses through short bursts of intense effort.

Aim: to analyze the impact of anaerobic exercises on the emotional state.

MATERIALS AND METHODS

The review included 84 articles, which have been chosen using following keywords: «anaerobic exercise», «emotional state», «stress», «cortisol», «testosterone», in PubMed, Scopus and Web of Science databases. Analysis of scientific data has been conducted in order to collect the existed results of researches about the effect of anaerobic exercises on the emotional state.

RESULTS AND DISCUSSION

Physical activity has a various effects on mental functions, bringing them to a favorably active and stable state. Comprehensive clinical studies of athletes who exercise regularly show that systematic muscular activity enhances the body's mental, and emotional resilience over long periods of intense physical work. An active lifestyle and regular physical activity can increase the functional abilities of a person, which is explained by an increase in the reserve capabilities of the body. Activation of the physiological functions of the body during muscular activity can be considered as the mobilization of reserves. In this regard, a trained body has larger reserves and is able to use them more fully than an untrained one [1]. Studies have shown that regular physical activity significantly improves mood, self-esteem, overall well-being, and satisfaction with appearance [2]. There is a connection between physical activity and a person's emotional state. According to various authors, it is believed that psychological, emotional stress and physical activity are interrelated. However, most of the research focused on physical activity as a tool to mitigate distress [3]. Physical activity improves adaptation to stressors; people who exercise regularly are more socially adapted and resistant to stress than those who do not exercise. There is the evidence that some people consciously avoid regular physical activity, considering it unpleasant [4].

In the process of training, a person learns to better manage their emotions, as well as use self-regulation skills in various areas of life. Physical activity aimed at developing strength, speed, endurance, agility can increase the manifestations of mental stress, namely in professional sports. The athlete is favorably affected by low and medium physical activity using circular and uniform training methods. Since the harmonious development of all muscle groups leads to the dynamic manifestation of the processes of excitation and inhibition. Also, a decrease in aggressiveness occurs due to strength qualities and strength endurance [5].

The anaerobic energy system is represented by alactate and lactic components, which refers to the processes related to the breakdown of stored phosphagens, ATP and phosphocreatine, as well

as the anaerobic breakdown of carbohydrates to lactic acid through glycolysis. Anaerobic pathways are able to restore ATP at a high rate, however it is limited by the energy amount that can be released in a single intense exercise [6]. It is important to note that "anaerobic" metabolism is not a pathway that functions without oxygen, but rather it "does not use oxygen". Therefore, the "anaerobic" metabolism that converts adenosine triphosphate (ATP) and phosphocreatine should not be called "anaerobic", but rather "oxygen-independent" or "non-mitochondrial" [7]. Physical activity is consistently seen as a cost-effective way to improve fitness, prevent mental illness, and alleviate mood problems. Many authors discuss the effects of intensity, duration, and modality of exercise on mood changes. The results have shown that anaerobic exercise of moderate-intensity is associated with mood improvements. The relationship between exercise duration and mood changes is nonlinear. A 10–30-minute exercise regimen is sufficient to improve mood [8].

Despite the fact that regular physical activity in the form of both aerobic and anaerobic exercises has a positive effect on mood, at the moment there is no consensus on the most effective type of exercise. Authors such as K. Wang and J. Luo report that both anaerobic and aerobic exercise activities are effective [9]. Many psychological hypotheses have been used to explain the positive effects of physical activity on mental health, the main of them are: distraction, self-efficacy and social interaction. The distraction hypothesis suggests that distraction from a variety of stimuli leads to an improvement in mood during and after exercise, that is, during physical training, the body switches to more important functions at the moment, which leads to the displacement of psychological stress by physical stress [10]. The self-efficacy hypothesis suggests that because exercise can be thought of as challenging physical activities, the ability to engage in it regularly can lead to improved mood and self-confidence [11]. With regard to the social interaction hypothesis, the social relationships that are commonly found in group training and mutual support play a significant role in the impact of exercise on mental health, as the communication factor arises.

In addition, physiological hypotheses explain the effects of physical activity on mental health, the two most studied hypotheses being based on monoamines and endorphins. The first hypothesis is supported by the fact that physical activity increases the synaptic transmission of monoamines, which probably act on the same principle as antidepressant drugs [12]. The second hypothesis states that physical activity causes the release of endogenous opioids, mainly beta-endorphins [13]. It is likely that the inhibitory effect of these substances on the central nervous system is responsible for feelings of calmness and improved mood after exercise. Another suggestion is that there may be a possible link between increased irritability, nervousness and feelings of frustration reported by people who are actively involved in sports, but who noted the aforementioned emotions during the period of abandonment of training. This is due to the fact that they were in a state of endorphin withdrawal [14]. It is quite possible to assume that both of these hypotheses act together on our body [15].

Weight training involves anaerobic loading, also known as strength training, involves the voluntary activation of certain skeletal muscles against some form of external resistance. This external resistance is provided either by a free load or by various simulators [16]. Physical training, especially anaerobic exercise, affects the state of hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and this is especially true for high-intensity and physically demanding sports [17]. In response to physical and psychosocial stressors, not only the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is activated, but also the sympathomedullary pathway.

The sympathomedullary pathway releases catecholamines that modulate the immediate fight-or-flight response, which optimizes bodily functions for behavioral stressor management. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activates a longer transient hormonal cascade, which ends with the release of glucocorticoids (cortisol) from the adrenal cortex [18]. Cortisol circulates in the peripheral blood, where it mobilizes energy, releasing glucose from storage sites. Cortisol plays a key role in the regulation of both physical and mental stress, regulating much of the catabolic adaptation to physical activity. The concentration of cortisol

in plasma depends on the intensity and duration of exercise, as well as physical fitness [19].

Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system increases alertness for time, allowing for a response to severe physical or psychological events [20]. Excessive cortisol levels can have both positive and negative effects on the effectiveness of anaerobic exercise. Cortisol stimulates the breakdown of stored glycogen in the liver and muscles, increasing the availability of glucose for energy production. The increase in cortisol helps mobilize glucose and fatty acids in the blood, providing an immediate source of energy for the muscles during intense anaerobic exercise. It promotes the synthesis of enzymes essential for anaerobic energy systems, such as glycolysis, which allows the breakdown of glucose to produce ATP. This can increase productivity and allow to work at higher intensities for longer periods of time. Cortisol improves cognitive function, including alertness and focus. This can be beneficial during anaerobic exercise, as it requires mental focus and coordination to perform explosive movements and maintain proper form. Cortisol has anti-inflammatory properties that can help reduce exercise-induced inflammation and promote faster recovery. This can be especially helpful in preventing muscle soreness and fatigue, allowing people to exercise more frequently and achieve better results.

However, high levels of cortisol over a long period of time can result in the breakdown of muscle protein, hindering muscle growth and repair. Cortisol is known to suppress the immune system when it is constantly elevated. This can increase the risk of infections, disease, and slow down the recovery process, especially if people overtrain or mismanage exercise intensity and volume. Excessive cortisol levels can impair cognitive function, increase anxiety levels, and affect sleep patterns, ultimately affecting overall performance. Increased cortisol levels during intense anaerobic exercise can trigger a stress response in the body. This can lead to feelings of anxiety, restlessness, and even interfere with sleep patterns if people don't take enough time to recover and rest [21, 22].

As for testosterone, it improves athletic performance and plays an important role in muscle hypertrophy and muscle glycogen synthesis, increas-

es the activation and engagement of muscle fibers, resulting in improved strength and power production during anaerobic activities like weightlifting or sprinting. Testosterone helps reduce muscle damage and inflammation caused by exercise. It aids in the recovery process by stimulating the regeneration of damaged muscle fibers and connective tissues. This speeds up recovery and reduces muscle soreness. Testosterone stimulates the production of red blood cells in the bone marrow. It improves oxygen delivery to the muscles, increasing endurance and reducing fatigue levels during intense anaerobic exercise. And also, testosterone affects mental aspects such as motivation, aggression, and competitiveness. This can lead to more intense training and increased effort during anaerobic exercise [23]. Testosterone is the most powerful naturally secreted steroid androgen hormone. It is necessary for the development of secondary male sexual characteristics, as well as for muscle growth and neuromuscular adaptation [24]. At the muscular level, testosterone is known to have an anabolic effect through the following two mechanisms: stimulating amino acid uptake and protein synthesis and inhibiting protein degradation by counteracting cortisol signaling [25].

Age, overweight, poor diet, stress, sleep deprivation, and alcohol consumption are known factors that lead to decreased serum testosterone concentrations. Thus, maintaining physiological testosterone levels has significant health benefits. Numerous studies have shown that anaerobic exercise can cause drastic changes in serum testosterone concentrations [26]. Circulating testosterone levels have been shown to increase immediately after resistance training and return to baseline or even decrease beyond that level within 30 minutes of exercise [27]. The main factor determining the increase in plasma testosterone concentration is muscle mass. Numerous authors have evaluated hormonal changes when performing multi-joint movements of the lower body (e.g., squats) or weight-bearing exercises on a machine (e.g., leg presses) [28, 29]. Free-weight exercise caused an increase in plasma testosterone concentrations than weight training [30]. A potential explanation for this finding is that the squat requires balancing on two legs with active involvement of

stabilizing and core muscles, such as the abdominal and back muscles. Muscle activation studies have also shown that free weight exercises lead to greater muscle activation than machine exercises, likely by increasing overall muscle mass than similar weight-bearing exercises on a machine [31]. Another possible explanation for this hormonal change is the involvement of more muscle mass, which, in addition to resistance, may be required in order to cause significant drastic changes in plasma testosterone concentrations [32].

CONCLUSION

Our review study has shown a positive effect of anaerobic physical activity on the psycho-emotional state. Activation of the sympathomedullary system, hypothalamic-pituitary-adrenal system contribute to the positive physiological adaptation of athletes and is a consequence of the balance between anabolic and catabolic processes. Anaerobic exercise is a direct stimulant of testosterone production when a sufficient load on muscle mass is achieved or when moderate to higher exercise intensity is combined with greater muscle volume and shorter rest periods between sets. In order to prevent the negative effects of anaerobic physical activity on the emotional state, it is necessary to include proper warm-up and cool-down exercises before and after anaerobic activities, this can help regulate the body's response to physical stress and minimize the impact on the emotional state. Gradual warm-up exercises prepare the body for intense activity, while cooling down exercises allow the body to slowly return to a state of rest, reducing the likelihood of emotional distress. Maintaining a healthy diet and drinking patterns are essential for maintaining both physical and emotional well-being. Consuming a balanced diet provides the body with the necessary nutrients to maintain intense activity and promote emotional stability. Overtraining and not getting enough rest can lead to physical exhaustion, which can contribute to emotional imbalances. Including rest days in your workout schedule allows body and mind to recover, ensuring optimal emotional well-being during anaerobic exertion. It is also necessary to use mindfulness and stress

management techniques. Practicing mindfulness and stress management techniques, such as deep breathing, meditation, or yoga, can help reduce emotional stress during and after anaerobic physical activity. These techniques promote relaxation and help people stay present, allowing them to better manage their emotional state. Group workouts can not only increase motivation but also help individuals manage their emotional well-being by sharing experiences and creating a sense of camaraderie. Setting realistic goals and expectations for anaerobic physical activity can help minimize frustrations that can negatively impact emotional well-being. People should be aware of their limits and gradually increase the intensity and duration of their workouts to avoid burnout and maintain a positive emotional outlook. Overall, a holistic approach that combines physical and emotional well-being is needed to prevent the negative effects of anaerobic physical activity on emotional well-being. Implementing these strategies can help individuals maintain a positive emotional outlook during intense physical activity.

Conflict of interests. The authors of this manuscript claim that there is no conflict of interest during the research and writing of the manuscript.

Sources of funding. The execution of this study and the writing of the manuscript were accomplished without external funding.

REFERENCES

1. Atamna H, Tenore A, Lui F, Dhahbi JM. Organ reserve, excess metabolic capacity, and aging. *Biogerontology*. 2018 Apr;19(2):171-184. DOI: 10.1007/s10522-018-9746-8.
2. Zamani Sani SH, Fathirezaie Z, Brand S, Pühse U, Holsboer-Trachsler E, Gerber M, Talepasand S. Physical activity and self-esteem: testing direct and indirect relationships associated with psychological and physical mechanisms. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Oct 12;12:2617-2625. DOI: 10.2147/NDT.S116811.
3. Stults-Kolehmainen MA, Sinha R. The effects of stress on physical activity and exercise. *Sports Med*. 2014 Jan;44(1):81-121. DOI: 10.1007/s40279-013-0090-5.
4. Frikha M, Chaâri N, Mezghanni N, Souissi N. Influence of warm-up duration and recovery interval prior to exercise on anaerobic performance. *Biol Sport*. 2016 Dec;33(4):361-366. DOI: 10.5604/20831862.1221830.
5. Furman YM, Zuhra MO, Brezdeniuk OY, Sulyma AS, Nesterova SY. Adaptation of the Podil's'ky Region Students Aged 17-21 to Physical Work in the Aerobic and Anaerobic Modes of Power Supply. *Ukr. ž. med. biol. Sportu*. 2018; 3 (12):235-242. DOI: 10.26693/jmbs03.03.235.
6. Gastin PB. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Med*. 2001;31(10):725-41. DOI: 10.2165/00007256-200131100-00003
7. Pastukhova VA, Lukyantseva GV, Dudenko VG. Structural change of the skeletal muscles under the influence of long-term physical activity. *Experimental and clinical medicine*. 2014; 63(2): 118-122. <https://ecm.knmu.edu.ua/article/view/73>.
8. Doria C, Verratti V, Pietrangelo T, Fanò-Illic G, Bisconti AV, Shokohyar S, Rampichini S, Limonta E, Coratella G, Longo S, Cè E, Esposito F. Changes in energy system contributions to the Wingate anaerobic test in climbers after a high altitude expedition. *Eur J Appl Physiol*. 2020 Jul;120(7):1629-1636. DOI: 10.1007/s00421-020-04392-8.
9. Wang K, Li Y, Zhang T, Luo J. The Relationship among College Students' Physical Exercise, Self-Efficacy, Emotional Intelligence, and Subjective Well-Being. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 15;19(18):11596. DOI: 10.3390/ijerph191811596.
10. Patel H, Alkhawam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World J Cardiol*. 2017 Feb 26;9(2):134-138. DOI: 10.4330/wjc.v9.i2.134.
11. Furman Y, Miroshnichenko V, Brezdeniuk O. An Estimation of Functional Preparedness of an Organism of Youth 20–22 Years Old. *Physical Education, Sport and Health Culture in Modern Society*. 2019; 2(46): 41–47. DOI: 10.29038/2220-7481-2019-02-41-47.
12. Del Rosso S, Nakamura FY, Boullosa DA. Heart rate recovery after aerobic and anaerobic tests: is

- there an influence of anaerobic speed reserve? *Journal of Sports Sciences*. 2017;35(9):820-827. DOI: 10.1080/02640414.2016.1166391.
13. Lin TW, Kuo YM. Exercise benefits brain function: the monoamine connection. *Brain Sci*. 2013 Jan 11;3(1):39-53. DOI: 10.3390/brainsci3010039.
 14. Arida RM, Gomes da Silva S, de Almeida AA, Cavaleiro EA, Zavala-Tecuapetla C, Brand S, Rocha L. Differential effects of exercise on brain opioid receptor binding and activation in rats. *J Neurochem*. 2015 Jan;132(2):206-17. DOI: 10.1111/jnc.12976.
 15. Freimuth M, Moniz S, Kim SR. Clarifying exercise addiction: differential diagnosis, co-occurring disorders, and phases of addiction. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Oct;8(10):4069-81. DOI: 10.3390/ijerph8104069.
 16. Ibrahimova LS. Strategic Directions for Improving the System of Physical Education of University Students. *Young Scientist*. 2016; (3): 611-615. http://nbuv.gov.ua/UJRN/molv_2016_3_146.
 17. Cano Sokoloff N, Misra M, Ackerman KE. Exercise, Training, and the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Men and Women. *Front Horm Res*. 2016;47:27-43. DOI: 10.1159/000445154.
 18. Caplin A, Chen FS, Beauchamp MR, Puterman E. The effects of exercise intensity on the cortisol response to a subsequent acute psychosocial stressor. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 Sep;131:105336. DOI: 10.1016/j.psytneuen.2021.105336.
 19. Muscella A, Stefano E, Marsigliante S. The effects of training on hormonal concentrations and physical performance of football referees. *Physiol Rep*. 2021 Apr;9(8):e14740. DOI: 10.14814/phy2.14740.
 20. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol*. 2016 Mar 15;6(2):603-21. DOI: 10.1002/cphy.c150015.
 21. Powers SK, Nelson WB, Hudson MB. Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences. *Free Radic Biol Med*. 2011 Sep 1;51(5):942-50. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.009.
 22. Hackney AC, Walz EA. Hormonal adaptation and the stress of exercise training: the role of glucocorticoids. *Trends Sport Sci*. 2013;20(4):165-171.
 23. Zueger R, Annen H, Ehlert U. Testosterone and cortisol responses to acute and prolonged stress during officer training school. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. 2023; 26(1): 2199886. DOI: 10.1080/10253890.2023.2199886.
 24. Hough J, Leal D, Scott G, Taylor L, Townsend D, Gleeson M. Reliability of salivary cortisol and testosterone to a high-intensity cycling protocol to highlight overtraining. *J Sports Sci*. 2021 Sep;39(18):2080-2086. DOI: 10.1080/02640414.2021.1918362.
 25. Elagizi A, Köhler TS, Lavie CJ. Testosterone and Cardiovascular Health. *Mayo Clin Proc*. 2018 Jan;93(1):83-100. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.11.006.
 26. Hough J, Corney R, Kouris A, Gleeson M. Salivary cortisol and testosterone responses to high-intensity cycling before and after an 11-day intensified training period. *J Sports Sci*. 2013;31(14):1614-23. DOI: 10.1080/02640414.2013.792952.
 27. Riachy R, McKinney K, Tuvdendorj DR. Various Factors May Modulate the Effect of Exercise on Testosterone Levels in Men. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2020 Nov 7;5(4):81. DOI: 10.3390/jfmk5040081.
 28. Miroshnichenko VM, Salnykova SV, Brezdeniuk OY, Nesterova SY, Sulyma AS, Onyshchuk VE, Gavrylova NV. The maximum oxygen consumption and body structure component of women at the first period of mature age with a different somatotypes. *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*. 2018; 22 (6): 306-12. DOI: 10.15561/18189172.2018.0605.
 29. Savchuk S, Zakhosha N, Zakhoshyi V, Matskevych N, & Dobrynskyi V. Special Physical Training of High Educational Institutions Athletes in a Short Running Race. *Physical Education, Sport and Health Culture in Modern Society*. 2020; 4(52): 60-66. DOI: 10.29038/2220-7481-2020-04-60-66.

30. Tsunekawa K, Shoho Y, Ushiki K, Yanagawa Y, Matsumoto R, Shimoda N, Aoki T, Yoshida A, Nakajima K, Kimura T, & Murakami M. Assessment of exercise-induced stress via automated measurement of salivary cortisol concentrations and the testosterone-to-cortisol ratio: a preliminary study. Scientific reports.2023;13(1): 14532. DOI: 10.1038/s41598-023-41620-5.
31. Del Rosso S, Nakamura FY, Boullosa DA. Heart rate recovery after aerobic and anaerobic tests: is there an influence of anaerobic speed reserve? J Sports Sci. 2017 May;35(9):820-827. DOI: 10.1080/02640414.2016.1166391.
32. Clemente-Suárez VJ, Fuentes-García JP, Fernandes RJ, Vilas-Boas JP. Psychological and Physiological Features Associated with Swimming Performance. Int J Environ Res Public Health. 2021 Apr 25;18(9):4561. DOI: 10.3390/ijerph18094561.

Article history:

Received: 02.01.2024

Revision requested: 05.01.2024

Revision received: 03.02.2024

Accepted: 25.03.2024

Published: 30.03.2024

ВПЛИВ АНАЕРОБНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ЕМОЦІЙНИЙ СТАН

Маракушин Д.І., Маслова Н.М., Ісаєва І.М., Кармазіна І.С., Булініна О.Д.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

im.isaieva@knmu.edu.ua

Актуальність. Фізична активність може впливати на психічний та емоційний стан людини, а також може бути ефективним способом зменшення стресу та тривоги. Актуальність цієї проблеми також посилюється через сучасний спосіб життя, який може включати дедалі більше факторів стресу. Індивідуальна реакція на анаеробне навантаження може варіювати в залежності від фізичного стану, тривалості та інтенсивності тренувань, а також від особливих особливостей. Тому, розуміння, як зберегти баланс і дотримуватися здорового підходу до спорту, залишається надзвичайно актуальним для багатьох людей.

Ціль: проаналізувати вплив анаеробного фізичного навантаження на емоційний стан шляхом огляду існуючих даних медичних досліджень.

Матеріали та методи. Проведено огляд 84 статті, які були відібрані за такими ключовими словами: «анаеробні навантаження», «емоційний стан», «стрес», «кортизол», «тестостерон», у базах наукових медичних даних PubMed, Scopus та Web of Science. Проведено аналіз існуючих результатів досліджень про вплив анаеробного фізичного навантаження на емоційний стан людини.

Результати. У статті наведено дані про взаємозв'язок анаеробної фізичної активності та емоційний стан. Сучасні результати досліджень свідчать, що анаеробна фізична активність може мати значний вплив на емоційний стан. Зокрема, вважається, що анаеробна фізична активність сприяє вивільненню ендорфінів, покращенню настрою та загальному емоційному благополуччю. Крім того, анаеробні вправи пов'язані зі зниженням рівня гормонів стресу, таких як кортизол. Регулярні анаеробні навантаження можуть призводити до зниження почуття стресу та тривоги, а також підвищену здатність справлятися зі складними ситуаціями. Деякі дослідження показують, що анаеробна активність може служити ефективним засобом у лікуванні розладів настрою, таких як депресія та тривога, і покращує загальну якість життя.

Висновки. Анаеробні вправи активізують симпатoadреналову систему та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, також підвищують секрецію тестостерону, що призводить до покращення процесів фізіологічної адаптації. Анаеробні вправи покращують настрій під час і після тренування за рахунок посилення синаптичної передачі моноамінів, які, ймовірно, діють за тим же принципом, що і антидепресанти. Фізична активність стимулює вивільнення бета-ендорфінів, які відповідають за відчуття спокою та покращення настрою після тренування.

Ключові слова: анаеробні навантаження, емоційний стан, стрес, кортизол, тестостерон.

ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВ'Я ОРГАНУ ЗОРУ У ДІТЕЙ: ОРГАНІЗАЦІЙНІ ЗАСАДИ

¹ Денисюк Л. І. <https://orcid.org/0000-0001-7073-7364>

² Медведовська Н. В. <https://orcid.org/0000-0003-3061-6079>

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

² Київський міжнародний університет, Київ, Україна

eye_ec@health.kiev.ua

Актуальність дослідження обумовлена зростаючими цифрами поширення офтальмологічної патології серед дитячого населення, зокрема зростанням поширеності аномалій рефракції в ранньому та старшому підлітковому віці. Результати наукових досліджень доводять наявність прямого кореляційного зв'язку зростання цифр поширення офтальмологічної патології із зростанням віку дитини і обсягів зорового навантаження, пов'язаного в першу чергу із освітнім процесом під час шкільної освіти. Ефективна організація медичної допомоги має враховувати сучасні медико-профілактичні технології раннього превентивного втручання, а також бути комплексною із залученням фахівців медиків (дитячих офтальмологів, сімейних лікарів) та освітян, членів родини, батьків дитини до ефективного супроводу та нівелювання керованих факторів ризику розвитку офтальмологічної патології.

Ціль: вивчення сучасних організаційних засад збереження здоров'я органу зору у дітей, з'ясування медико-соціальних аспектів формування тягаря офтальмологічної патології з дитинства в різних країнах світу.

Матеріали та методи. Матеріалами для дослідження слугували публікації результатів сучасних наукових досліджень щодо вивчення медико-соціальних аспектів збереження здоров'я органу зору у дітей, особливостей організації надання медико-профілактичної допомоги дітям із порушеннями функцій зору. Методами для проведення наукового дослідження стали: системний підхід та системний аналіз, а також контент аналіз.

Результати дослідження доводять перспективи реалізації медико-профілактичних стратегій при наданні первинної та спеціалізованої офтальмологічної медичної допомоги, з огляду на вагомий медико-соціальний тягар офтальмопатології, приведено розподіл нозологій за класом хвороб ока та його придаткового апарату, які частіше всього зустрічаються в окремих вікових групах дитячого населення. Доведено, що дотримання оптимальної періодичності медико-профілактичних обстежень є необхідним для більшості офтальмологічних нозологій, діагностованих з дитинства та передбачає тривалий нагляд. У дітей дошкільного, передшкільного та раннього шкільного віку обґрунтованими є зусилля з ранньої профілактики, діагностики таких офтальмологічних нозологій, як: аномалії рефракції (астигматизм, гіперметропія, міопія); косоокість та амбліопія; розлади акомодатції; недостатність конвергенції. Не лікована або невчасно виявлена аномалія рефракції, косоокість, амбліопія можуть стати причиною розвитку незворотних втрат функцій зору, сліпоти та навіть гальмування формування зорової системи зі спотвореним сприйняттям візуальної інформації, які без своєчасної корекції призводять до появи ускладнень, прогресування косоокості, зниження гостроти зору, амбліопії, астенопії, головного болю та погіршення загального самопочуття.

Висновок. Важливе медико-соціальне значення розладів зорових функцій в дитячому віці є серйозною проблемою для системи охорони здоров'я, громадського здоров'я та офтальмологічної служби, зокрема. Обґрунтована доцільність застосування заходів із нівелювання керованих факторів ризику їх на тлі міжсекторальної взаємодії медиків, освітян, самої дитини та її родини. Такий підхід дозволяє попередити негативний вплив офтальмологічної патології на успішність в навчанні, активізувати фізичний розвиток, сприяти гармонійності розвитку особистості.

Ключові слова: офтальмологічна патологія, медико-соціальне значення, організація надання медичної допомоги.

Актуальність. Ретроспективні дослідження захворюваності та поширеності хвороб ока серед дітей та підлітків переконливо демонструють зростання значень показників із віком обстежуваних дітей. Саме вік дитини в сучасних епідеміологічних дослідженнях поширення аномалій рефракції визнаний першочерговим важливим параметром. Серед всіх аномалій рефракції за їх поширеністю серед населення різного віку найвищим є відсоток міопії, а тому більшість наукових досліджень стосуються саме вивчення її показників [10, 12, 19, 23, 29, 33, 41–46, 50, 51].

Останнім часом все більше досліджень публікують результати виявлених прямих кореляційних залежностей між віком дітей та зростанням поширеності аномалій рефракції. За даними дослідження китайських науковців Shandong Children Eye Study у віковій групі дітей до 4-х років міопія зустрічається в $1,76 \pm 1,2$ % випадків, а у віці 17 р. її поширеність сягає $84,6 \pm 3,2$ % [24].

Інший аспект наукових досліджень демонструє нам несприятливу схильність міопії до прогресування з розвитком офтальмологічних ускладнень. Оприлюднені науково встановлені темпи щорічного прогресування міопії, які в різних дослідженнях коливаються від $-0,75$ дптр до $1,22$ дптр серед школярів 6–7 річного віку. Проведені дослідження переконливо доводять, що міопія, яка почалася в перших класах школи, майже у половини дітей продовжує прогресувати до зрілого віку [7, 9, 16, 21, 31, 34, 52].

Саме такі результати сучасних наукових досліджень спонукають нас до пошуку ефективних організаційних стратегій по збереженню здорового зору у дітей в складних умовах сьогодення.

Ціль: з'ясувати сучасні організаційні засади збереження здоров'я органу зору у дітей, з'ясування медико-соціальних аспектів формування тягаря офтальмологічної патології з дитинства в різних країнах світу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами для дослідження слугували публікації результатів сучасних наукових до-

сліджень щодо вивчення медико-соціальних аспектів збереження офтальмологічного здоров'я дітей, особливостей організації надання медико-профілактичної допомоги дітям із порушеннями функцій зору. Методами для проведення наукового дослідження стали: системний підхід та системний аналіз, а також контент аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зростання поширеності аномалій рефракції (зокрема міопії) відбувається в більшості країн світу, в окремих провінціях Китаю поширеність міопії серед підлітків сягає цифр 79,5 % – 87,7 % (за даними різних дослідників). В західних регіонах Китаю не тільки зростає поширеність міопії, а й щорічно зростають темпи прогресування міопії, зростає питома вага міопії високого ступеню (SER більше $-6,0$ дптр), при якій високою є ймовірність розвитку різних ускладнень [2, 7, 14, 16, 17, 19, 29, 40].

Науковці з США, досліджуючи поширеність міопії, виявили тривалі поступові тенденції до зростання значень показників у відсотком 42,4 % серед дітей 10–15 років та до 53,9 % – у віці 15–20 років [13, 15, 28, 48]. Також показники поширеності міопії зросли в Азії, Європі, Північній Америці. Так, результати наукових досліджень, доповнених циклоплегічними рефракційними вимірюваннями демонструють високі показники поширеності міопії серед школярів в Європі (до 40,0 %), хоча аналогічні показники в Східній Азії (73,0 %) та в Північній Америці (42,0 %) все ще перевищують європейські значення. На противагу цим показникам, поширеність міопії у дітей Колумбії (11,2 %), Африки (ПАР 7,0 %), Парагваю (1,4 %) має найменші значення. Виявлені регіональні особливості поширеності аномалій рефракції (міопії) спонукають до пошуку умов та факторів ризику, зокрема оточуючого середовища, способу життя та навчання дітей, які провокують не лише появу, але й тривале прогресування виявленої патології [8, 10, 20, 25, 26, 32, 49].

Описані ефективні профілактичні стратегії попередження розвитку міопії та її про-

гресування, які, в першу чергу, полягають у нівелюванні керованих факторів ризику, таких як: етнічні відмінності способу життя та зайнятості дітей різного віку; тривалість перебування на відкритому повітрі; щільність населення; збільшення питомої ваги зорового навантаження на близькій відстані; гіподинамія; діджиталізація; тощо. У зв'язку з цим, медико-організаційні заходи мають враховувати особливі звички способу життя різних популяцій за географічними регіонами планети, включаючи тривалість інсоляції, особливості організації навчання, навантаження та відпочинку дітей різних країн світу. Разом з тим, ці заходи мають широко впроваджуватися, адже до 2050 р. прогнозується зростання кількості міопія на планеті до 4,8 млрд [1, 3, 27].

З соціально-медичної точки зору діагностована аномалія рефракції (міопія) у дитини передбачає економічне навантаження на родину, пов'язане із потребою тривалого медичного нагляду, виконання лікарських призначень та корекції з одного боку. З іншого боку, соціально-медичне значення виявлення порушень зору з дитинства зумовлено тим, що не відкоригована аномалія рефракції (міопія) однозначно негативно впливає на успішність дитини в школі/ліцеї та, в цілому, негативно впливає на формування компонентів якості життя, психічного здоров'я, ускладнює аспекти, пов'язані із процесом соціалізації, спілкування з однолітками та обмежує можливості працевлаштування в майбутньому [3, 6, 22, 35, 44, 48].

Науковці з США прорахували прямі і не прямі соціально-економічні витрати, спричинені високими показниками поширеності аномалій рефракції (переважно міопії) серед дітей, акцентуючи увагу на загрозах глобальної втрати продуктивності праці в довгостроковій перспективі працевлаштування в майбутньому дітей, аномалія рефракція (міопія) у яких продовжить прогресувати і в молодому працездатному віці (до 20–21 року). В грошовому еквіваленті ці втрати оцінюються в 244 млрд. дол. США через нескориговану аномалію рефракції (міопію) і ще 6 млрд. дол. США через міопічну дегенерацію центральної макулярної області сітківки внаслідок міопії середнього та

високого ступеню із розвитком ускладнень на очному дні [30, 35, 48].

Міопія високого ступеню відома своїми ускладненнями, такими як відшарування сітківки, глаукома, катаракта, макулопатія, дегенерація сітківки, зміни диску зорового нерва, тощо. Вік настання міопії у дитини є визнаним значимим прогностичним фактором її розвитку, оскільки діти з раннім початком міопії є групою підвищеного ризику через більшу тривалість і ймовірність прогресування міопії, а отже більшою є ймовірність розвитку міопії високого ступеню та появи змін на очному дні (міопічної дегенерації макулярної області). Залишається невирішеною проблема правильного формування груп ризику дітей раннього та старшого підліткового віку із наявними керованими та некерованими факторами ризику [7, 9, 21, 23, 29].

При безперечно зростаючій ролі аномалій рефракції, особливо в дитячому і підлітковому віці, не можна випускати з поля зору наявність вродженої офтальмологічної патології (вроджена катаракта, вроджена глаукома, ретино бластома, інші вроджені вади ока та його придаткового апарату), а тому, обстеження дитини офтальмологом в пологовому будинку, а також протягом 1-го року її життя, є обов'язковим і обґрунтованим [11].

Потрібно також пам'ятати про ендокринні, системні запальні захворювання, вроджені синдроми, які серед своїх проявів мають офтальмологічні відхилення від норми, увеїти, мікросудинні прояви і ускладнення, які потребують не лише ранньої діагностики, а й ефективного нагляду та лікування. Проблема потреби у своєчасній ранній діагностиці офтальмологічних ускладнень вищенаведених хвороб і станів ускладнюється необхідністю реалізації на практиці складних елементів взаємодії між різними видами медичної допомоги (первинної та спеціалізованої) в інтересах попередження виникнення або прогресування наявної офтальмологічної симптоматики. Через безсимптомність мікросудинних офтальмологічних ускладнень, наприклад при дитячому цукровому діабеті, низьку доступність (територіальну, економічну) дитячої офталь-

мологічної допомоги, суттєва частина офтальмологічних діабетичних ангіоретинопатій залишаються, або недіагностованими, або діагностуються на пізніх стадіях захворювання [4, 18, 38, 47].

Злагодженої участі медиків різного рівня потребує ситуація, коли при відсутності скарг на погіршення зору у дитини, з різних причин відтермінуються та пропускаються призначені лікарем загальної практики-сімейним лікарем або сімейним педіатром консультації дитячого офтальмолога. Часто нехтування необхідними офтальмологічними оглядами призводить до відтермінування виявлення можливих офтальмологічних проблем та проявів, початковий етап розвитку яких є безсимптомним [36, 49].

Для більшості офтальмологічних нозологій, діагностованих з дитинства, властивим є тривалий перебіг, що вимагає від пацієнтів та членів їх сімей, бути під тривалим наглядом лікаря з дотриманням оптимальної періодичності медико-профілактичних обстежень. Такий підхід призводить до зростання прямих і непрямих економічних збитків не лише самої родини, а й держави, медичної галузі в цілому та офтальмологічної служби, зокрема, яка має своєчасно та якісно задовольняти потреби пацієнта дитячого віку з діагностованим офтальмологічним захворюванням. Витрати на вирішення проблем із зором у пацієнтів дітей та підлітків є найнеобхіднішими, оскільки до цієї вікової категорії висувуються неабиякі освітні вимоги, ускладнені потребою у тривалому зоровому навантаженні. Більше того, проблеми формування функцій зору в ранньому дитячому віці мають вплив на формування фізичної та психоемоційної складових якості життя дитини, що розвивається. У зв'язку з цим, обґрунтованою є доцільність обов'язкового огляду офтальмолога всіх новонароджених в пологовому будинку та у віці до 1-го року, оскільки саме в цей період можуть виявлятися спадкові та генетичні аномалії формування та розвитку зорового аналізатора, такі як вроджена катаракта та глаукома, ністагм із неможливістю фіксації погляду через мимовільні рухи очей, птоз повік, ретинопатія новонароджених. Під час огляду в пологовому будинку спеціаліст

проводить огляд очного дна, визначає реакцію зіниць на світло, рухи повік. Наступним в часі є рекомендований огляд дитячого офтальмолога у віці дитини 1–2 місяці, адже саме в цей час може проявитися недостатня або повністю відсутня прохідність слізозного каналу, запалення слізозного мішка (дакріоцистит новонароджених), при виявленні яких призначаються засоби догляду та антибактеріальні краплі в поєднанні з точковим масажем. При неефективності таких призначень згодом виконують зондування слізозних шляхів, після якого повністю відновлюється необхідна прохідність слізозвідвідного апарату ока [3, 37, 39].

За наявності скарг та симптомів при періодичних профілактичних оглядах сімейний лікар або педіатр може призначити додаткову консультацію дитячого офтальмолога дитині старше 6-ти місячного віку з причини появи косоокості, астигматизму, вродженої міопії, далекозорості високого ступеню, при запальних захворюваннях передньої поверхні ока та порушення функцій його придаткового апарату. На даному етапі важливим є комплаєнс сімейного педіатра та/або сімейного лікаря та родини дитини, адже чим раніше будуть виявлені офтальмологічні прояви, тим краще піддаватиметься корекції/лікуванню виявлена проблема, а це дозволить уникнути ускладнень та забезпечить подальший правильний розвиток зорового аналізатора. Важливо розуміти, що графік призначення необхідних консультацій дитячого офтальмолога у дитини до 1-го року вибудовується індивідуально, в залежності від потреб дитини та призначень дитячого офтальмолога, який при виявленні у дитини офтальмологічної патології, має продовжувати сумісний з сімейним лікарем або сімейним педіатром нагляд. Зростання обсягів зорового навантаження по мірі дорослішання дитини може проявлятися різними ознаками порушення функцій зору, за відсутності скарг дитини на них. При різкому збільшенні навантаження на зоровий аналізатор під час перших років навчання в початковій школі, доречно здійснювати профілактичні діагностичні обстеження офтальмолога не рідше 1-го разу на рік. У дітей дошкільного, передшкільного та

раннього шкільного віку варто докладати зусиль з попередження або ранньої профілактики, діагностики таких офтальмологічних нозологій, як: аномалії рефракції (астигматизм, гіперметропія, міопія); косоокість та амбліопія; розлади акомодациї; недостатність конвергенції. Не лікована або невчасно виявлена аномалія рефракції, косоокість, амбліопія можуть стати причиною розвитку незворотних втрат функцій зору, сліпоти та навіть гальмування формування зорової системи зі спотвореним сприйняттям візуальної інформації, які без своєчасної корекції призводять до появи ускладнень, прогресування косоокості, зниження гостроти зору, амбліопії, астенопії, головного болю та погіршення загального самопочуття. Велике зорове навантаження при не корегованій міопії може провокувати розвиток дистрофії сітківки, її відшарування, розвиток інших ускладнень.

Гіперактивність та синдром дефіциту уваги дитини, який ускладнює освітній процес в початкових класах школи часто доповнюється труднощами при читанні тексту з причини недостатності конвергенції. У таких дітей часто можуть виникати головні болі, скарги на нечіткість зображення при зоровому навантаженні зблизька. Результати наукових досліджень доводять, що практично у кожного п'ятого школяра зустрічаються розлади акомодациї з тривалістю від кількох місяців до кількох років, із клінікою «несправжньої міопії», і саме на цьому етапі раннє втручання дозволяє не допустити перехід процесу в справжню міопію [8, 35, 44].

З огляду на вищенаведене, необхідно пам'ятати, що проблеми із поганою успішністю в школі, в поєднанні із погіршенням самопочуття, головними болями, слабким або сповільненим фізичним розвитком, можуть бути першими ознаками офтальмопатології, а тому консультація дитячого офтальмолога, навіть за відсутності явних скарг дитини на порушення зору, є необхідною. Знання про перші прояви і ознаки порушень функцій зору у дітей необхідні, як для сімейного лікаря, сімейного педіатра, так і для освітян дошкільної та шкільної освіти, батьків, родини дитини. При

появі ознак двоїння в очах, примружування, дискомфорту при зміні освітлення, швидкої зорової втоми, які супроводжуються головним болем, дитині необхідна консультація дитячого офтальмолога. Важливим є дотримання регулярності офтальмологічних профілактичних оглядів у дитячого офтальмолога з періодичністю 1 раз на рік під час навчання в школі, навіть за відсутності будь-яких скарг на порушення функцій зору.

Профілактика офтальмологічної патології серед дітей молодшого і старшого шкільного віку вимагає активної взаємодії родини дитини, медиків та освітян. Лише ретельне виконання наданих рекомендацій із раціональної організації робочого місця для навчання (включаючи норми освітлення, індивідуальну ергономіку), дотримання режиму зорового навантаження та відпочинку, регулярності та тривалості перебування на відкритому повітрі, заняття спортом, як засобу боротьби із гіподинамією, правильного збалансованого харчування, значно зменшують шанси розвитку офтальмологічної патології, а при її появі дозволяють попередити розвиток ускладнень та сповільнити темпи прогресування хвороби [5, 52].

ВИСНОВКИ

Хвороби ока та його придаткового апарату в дитячому віці є серйозною проблемою для системи охорони здоров'я, громадського здоров'я та офтальмологічної служби, зокрема. Заходи із попередження виникнення аномалій рефракції (зокрема міопії), в першу чергу із нівелювання керованих факторів ризику розвитку хвороби, довели свою ефективність. Доцільність їх застосування на тлі міжсекторальної взаємодії медиків, освітян, самої дитини та її родини, є цілком обґрунтованою. Адже, їх своєчасне застосування дозволяє попередити і негативний вплив на успішність в навчанні, активізувати фізичний розвиток, сприяти гармонійності розвитку особистості, що в майбутньому стане корисним для профорієнтації та працевлаштування.

Раннє впровадження сучасних медико-профілактичних технологій щодо офтальмологіч-

них профілактичних обстежень в дитячому віці, дозволяє попередити, і прогресування хвороби (міопії), і виникнення її ускладнень (дегенерації сітківки, макулопатія, катаракти, глаукоми, дегенерації макулярної області, ангіопатії, тощо).

REFERENCES

1. Adelson JD, Bourne RR, Briant PS, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 2021; 9: e144–60.
2. Alrahili NHR, Jadidy ES, Alahmadi BSH, et al. Prevalence of uncorrected refractive errors among children aged 3–10 years in western Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2017;38:804–810. DOI: 10.15537/smj.2017.8.20412.
3. Assi L, Chamseddine F, Ibrahim P, et al. A global assessment of eye health and quality of life: a systematic review of systematic reviews. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139: 526–41.
4. Barnett TA, Kelly AS, Young DR, Perry CK, Pratt CA, Edwards NM, Rao G, Vos MB; American Heart Association Obesity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Stroke Council. *Circulation*. 2018 Sep 11;138(11):e142–e159. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000591.
5. Bourne R, Steinmetz JD, Flaxman S, et al. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 2021; 9: e130–43.
6. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health* 2021; 9: e489–551.
7. Chen M, Wu A, Zhang L, et al. The increasing prevalence of myopia and high myopia among high school students in Fenghua city, eastern China: a 15-year population-based survey. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:159. DOI: 10.1186/s12886-018-0829-8.
8. Choi KY, Yu WY, Lam CHI, et al. Childhood exposure to constricted living space: a possible environmental threat for myopia development. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2017;37:568–575. DOI: 10.1111/opo.12397.
9. Chua SYL, Sabanayagam C, Cheung Y-B, et al. Age of onset of myopia predicts risk of high myopia in later childhood in myopic Singapore children. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2016;36:388–394. DOI: 10.1111/opo.12305.
10. Ding B-Y, Shih Y-F, Lin LLK, et al. Myopia among schoolchildren in East Asia and Singapore. *Surv Ophthalmol*. 2017;62:677–697. DOI:10.1016/j.survophthal.2017.03.006.
11. Flegg K, Gelkopf MJ, Johnson SA, Dimaras H. The top 10 retinoblastoma research priorities in Canada as determined by patients, clinicians and researchers: a patient-oriented prioritysetting partnership. *CMAJ Open* 2020; 8: E420–28.
12. Flitcroft Daniel Ian, He Mingguang, Jonas Jost B., Jong Monica, Naidoo Kovin, Ohno-Matsui Kyoko, Rahi Jugnoo, Resnikoff Serge, Vitale Susan, Yannuzzi Lawrence. IMI – Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019;60(3):M20. DOI: 10.1167/iov.18-25957.
13. Foreman J, Xie J, Keel S, Taylor HR, Dirani M. Treatment coverage rates for refractive error in the National Eye Health survey. *PLoS One* 2017; 12: e0175353.
14. Galvis V, Tello A, Otero J, et al. Refractive errors in children and adolescents in Bucaramanga (Colombia) *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80:359–363. DOI: 10.5935/0004-2749.20170088.
15. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923–94.
16. Gomez-Salazar F, Campos-Romero A, Gomez-Campaña H, et al. Refractive errors among children, adolescents and adults attending eye clinics in Mexico. *Int J Ophthalmol*. 2017;10:796–802.

17. Grzybowski Andrzej, Nowak Michal S. The review of refractive studies of nonadults in Poland. *Acta Ophthalmologica*. 2018;96(6):e755–e756. DOI: 10.1111/aos.13666.
18. Gunasekeran DV, Ting DSW, Tan GSW, Wong TY. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening, prediction and management. *Curr Opin Ophthalmol* 2020; 31: 357–65.
19. Guo K, Yang DY, Wang Y, et al. Prevalence of myopia in schoolchildren in Ejina: the Gobi Desert children eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:1769–1774. DOI: 10.1167/iops.14-15737.
20. Guo L, Yang J, Mai J, et al. Prevalence and associated factors of myopia among primary and middle school-aged students: a school-based study in Guangzhou. *Eye*. 2016;30:796–804. DOI: 10.1038/eye.2016.39.
21. Guo Y, Duan JL, Liu LJ, et al. High myopia in greater Beijing school children in 2016. *PLoS One*. 2017;12:e0187396. DOI: 10.1371/journal.pone.0187396.
22. Hagen LA, Gjelle JVB, Arnegard S, et al. Prevalence and possible factors of myopia in Norwegian adolescents. *Sci Rep*. 2018;8:13479. DOI: 10.1038/s41598-018-31790-y.
23. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123:1036–1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
24. Hu YY, Wu JF, Lu TL, et al. Effect of cycloplegia on the refractive status of children: the Shandong children eye study. *PLoS One*. 2015;10:e0117482. DOI: 10.1371/journal.pone.0117482
25. Jiang Y, Tian B. Understanding Modifiable Risk Factors for the Development of Myopia. *Ophthalmology*. 2018;126:221–222. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.09.001.
26. Kanclerz P, Przewlocka K. Results of refractive error screening of Polish schoolchildren aged 6 to 14 years. *Przegl Lek*. 2019;76:468–71.
27. Keel S, Evans JR, Block S, et al. Strengthening the integration of eye care into the health system: methodology for the development of the WHO package of eye care interventions. *BMJ Open Ophthalmol* 2020; 5: e000533.
28. Keel S, Xie J, Foreman J, Taylor HR, Dirani M. Population-based assessment of visual acuity outcomes following cataract surgery in Australia: the National Eye Health Survey. *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 1419–24.
29. Lim DH, Han J, Chung T-Y, et al. The high prevalence of myopia in Korean children with influence of parental refractive errors: the 2008-2012 Korean National Health and nutrition examination survey. *PLoS One*. 2018;13:e0207690. DOI: 10.1371/journal.pone.0207690.
30. Lindsley KB, Hutfless S, Hawkins BS, et al. Evaluation of clinical questions and patient-important outcomes associated with the treatment of age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 1217–25.
31. Lira RPC, Arieta CEL, Passos THM, et al. Distribution of ocular component measures and refraction in Brazilian school children. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017;24:29–35. DOI: 10.1080/09286586.2016.1254249.
32. Lundberg K, Suhr Thykjaer A, Sogaard Hansen R, et al. Physical activity and myopia in Danish children-The CHAMPS Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2017;96:134–141. DOI: 10.1111/aos.13513.
33. Mahayana IT, Indrawati SG, Pawiroranu S. The prevalence of uncorrected refractive error in urban, suburban, exurban and rural primary school children in Indonesian population. *Int J Ophthalmol*. 2017;10:1771–1776.
34. Matamoros E, Ingrand P, Pelen F, et al. Prevalence of myopia in France: a cross-sectional analysis. *Medicine*. 2015;94:e1976. DOI: 10.1097/MD.0000000000001976.
35. Naidoo KS, Fricke TR, Frick KD, et al. Potential lost productivity resulting from the global burden of myopia: systematic review, meta-analysis, and modeling. *Ophthalmology*. 2018;126:338–346. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.10.029.
36. National Eye Institute. NEI Strategic Plan: Vision for the Future (2021–2025). National Institutes of Health. <https://www.nei.nih.gov/about/strategic-planning> (accessed Sept 2, 2021).
37. Ramke J, Evans JR, Gilbert CE. Reducing inequity of cataract blindness and vision impairment is a global priority, but where is the evidence? *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 1179–81.

38. Ramke J, Faal H, Burton M. Take part in the Grand Challenges in Global Eye Health study. *Community Eye Health* 2019; 32: 36.
39. Ramke J, Zwi AB, Silva JC, et al. Evidence for national universal eye health plans. *Bull World Health Organ* 2018; 96: 695–704.
40. Rim TH, Kim S-H, Lim KH, et al. Refractive errors in Koreans: the Korea National Health and nutrition examination survey 2008-2012. *Korean J Ophthalmol.* 2016;30:214–224. DOI: 10.3341/kjo.2016.30.3.214.
41. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Wathern AK, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:882–890. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307724.
42. Saxena R, Vashist P, Tandon R, et al. Prevalence of myopia and its risk factors in urban school children in Delhi: the North India myopia study (NIM study) *PLoS One.* 2015;10:e0117349. DOI: 10.1371/journal.pone.0117349.
43. Shah RL, Huang Y, Guggenheim JA, et al. Time outdoors at specific ages during early childhood and the risk of incident myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:1158–1166. DOI: 10.1167/iovs.16-20894.
44. Terasaki H, Yamashita T, Yoshihara N, et al. Association of lifestyle and body structure to ocular axial length in Japanese elementary school children. *BMC Ophthalmol.* 2017;17:123. DOI: 10.1186/s12886-017-0519-y.
45. Theophanous C, Modjtahedi BS, Batech M, et al. Myopia prevalence and risk factors in children. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:1581–1587. DOI: 10.2147/OPTH.S164641.
46. Tideman JWL, Polling JR, Jaddoe VWV, et al. Environmental risk factors can reduce axial length elongation and myopia incidence in 6- to 9-year-old children. *Ophthalmology.* 2018;126:127–136. DOI: 10.1016/j.ophttha.2018.06.029.
47. WHO. World report on vision. Geneva: World Health Organization, 2019.
48. Wittenborn J, Rein D. Presented to Prevent Blindness America. Cost of vision problems: the economic burden of vision loss and eye disorders in the United States. 2013, Chicago, IL. 42
49. World Health Assembly. Integrated people-centred eye care, including preventable vision impairment and blindness: WHA 73.4. Geneva: World Health Assembly, Aug 3, 2020.
50. Wu P-C, Chen C-T, Lin K-K, et al. Myopia prevention and outdoor light intensity in a school-based cluster randomized trial. *Ophthalmology.* 2018;125:1239–1250. DOI: 10.1016/j.ophttha.2017.12.011.
51. Zeng CQ, Zhou LH, Zhang P, et al. The epidemiology of myopia in primary school students of grade 1 to 3 in Hubei province. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2018;54:756–761.
52. Zloto O, Wygnanski-Jaffe T, Farzavandi SK, et al. Current trends among pediatric ophthalmologists to decrease myopia progression-an international perspective. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256:2457–2466. DOI: 10.1007/s00417-018-4078-6.

Article history:**Received: 18.12.2023****Revision requested: 24.12.2023****Revision received: 17.01.2024****Accepted: 25.03.2024****Published: 30.03.2024**

PRESERVING THE HEALTH OF THE ORGAN OF VISION IN CHILDREN: ORGANIZATIONAL PRINCIPLES

¹ Denisyuk L. I., ² Medvedovska N. V.

¹ National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyka, Kyiv, Ukraine

² Kyiv International University, Kyiv, Ukraine

eye_ec@health.kiev.ua

Background. The relevance of the study is due to the growing prevalence of ophthalmic pathology among children, in particular, the growing prevalence of refractive errors in early and older adolescence. The results of scientific research prove the presence of a direct correlation between the growth of the prevalence of ophthalmic pathology and the growth of the child's age and the amount of visual stress, which is primarily related to the educational process during school education. The effective organization of medical care should take into account modern medical and preventive technologies of early preventive intervention, as well as be comprehensive with the involvement of medical specialists (pediatric ophthalmologists, family doctors) and educators, family members, parents of the child for effective support and leveling of managed risk factors for the development of ophthalmic pathology.

Aim: to study the modern organizational principles of preserving the health of eye care of children, to clarify the medical and social aspects of the formation of the burden of ophthalmic pathology from childhood in different countries of the world.

Materials and methods. The materials for the research were publications of the results of modern scientific research on the study of medical and social aspects of preserving the ophthalmic health of children, the peculiarities of the organization of providing medical and preventive care to children with visual impairments. The methods for carrying out scientific research were: system approach and system analysis, as well as content analysis.

Results of the study prove the prospects for the implementation of medical and preventive strategies in the provision of primary and specialized ophthalmic medical care, in view of the significant medical and social burden of ophthalmopathy, the distribution of nosologies by class of diseases of the eye and its accessory apparatus, which are most often found in certain age groups of the children's population, is presented. It has been proven that compliance with the optimal periodicity of medical and preventive examinations is necessary for the majority of ophthalmological nosologies diagnosed since childhood and involves long-term supervision. In children of preschool, preschool and early school age, efforts at early prevention and diagnosis of such ophthalmological nosologies as: refraction anomalies (astigmatism, hypermetropia, myopia) are justified. strabismus and amblyopia; accommodation disorders; lack of convergence. Untreated or untimely detected refraction anomaly, strabismus, amblyopia can lead to the development of irreversible loss of visual functions, blindness and even inhibition of the formation of the visual system with distorted perception of visual information, which without timely correction lead to the appearance of complications, progression of strabismus, decrease in visual acuity, amblyopia, asthenopia, headache and deterioration of general well-being.

Conclusion. The important medico-social importance of disorders of visual functions in childhood is a serious problem for the health care system, public health and ophthalmology service, in particular. Reasoned expediency of applying measures to level the managed risk factors against the background of intersectoral interaction of doctors, educators, the child himself and his family. This approach allows you to prevent the negative impact of ophthalmic pathology on academic performance, activate physical development, and promote harmonious personality development.

Key words: ophthalmic pathology, medical and social significance, organization of medical assistance/care.

ВПЛИВ ДЕЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ГРИБІВ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У ЕНТОМЕДИЦИНІ, НА ЗЛОЯКІСНІ КЛІТИНИ

Строкіна І.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3873-1111>

Клименко Л.О. <https://orcid.org/0000-0002-0591-9265>

Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, Київ, Україна

irene-strokina@ukr.net

Актуальність. У дослідженнях останніх років зазначають зниження вірогідності виникнення злоякісних пухлин та метастазування завдяки протипухлинним властивостям лікарських грибів, антипроліферативну дію, апоптоз малігнізованих клітин, імуностимулюючий вплив. Лікарські гриби можуть збільшити ефективність традиційної хіміотерапії за рахунок радіопротекторної дії, зменшення токсичності та зниження резистентності до традиційної хіміотерапії при комбінованому застосуванні.

Ціль: Проаналізувати вплив *Ganoderma Lucidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, *Taiwanofungus camphorates* та *Talaromyces purpureogenus* на злоякісні новоутворення та механізми такого впливу.

Матеріали та методи. Пошук джерел української та іноземної літератури для аналітичного огляду за ключовими словами *Ganoderma Lucidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, *Taiwanofungus camphorata* та *Talaromyces purpureogenus* за допомогою медичної наукової баз Pubmed за період 1995-2023 роки.

Результати. *Ganoderma Lucidum* та *Taiwanofungus camphorate* чинили цитотоксичну, антипроліферативну дію та іноді викликав апоптоз деяких ліній злоякісних клітин. Стимуляція імунної відповіді є найбільш доведеним механізмом протипухлинної дії лікарських грибів, механізми антипроліферативної дії, зупинки клітинного циклу та апоптозу малігнізованих клітин під впливом лікарських грибів вивчені недостатньо. Ганодермова кислота, що міститься у *Ganoderma Lucidum* та *Ganoderma sinense*, убихінон 4 Ацетилантрохінонol B (4 AAQB) та Q0 у *Taiwanofungus camphorate* розглядаються як основа для нових протипухлинних препаратів.

Висновки. Препарати з *Ganoderma Lucidum* та *Taiwanofungus camphorates* (*Antrodia*) є перспективними для комбінованого застосування поруч з традиційною протипухлинною терапією а також окремо як профілактичні засоби, проте проблема потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: *Ganoderma*, *Taiwanofungus*, *Antrodia*, новоутворення, апоптоз.

Актуальність. Гриби використовуються у ентомедині різних країн [1,2,3], особливо у Південно-Східній Азії [4,5]. У наш час деякі види лікарських грибів широко застосовуються населенням України як протипухлинний засіб у якості біодобавок вітчизняного та закордонного виробництва, при цьому використовуються як традиційні для України, наприклад, веселка, трутовик, так і більш екзотичні, такі як рейші (лінь чи), камфорний гриб та інші, проте наразі доцільність їх використання недостатньо вивчена та обґрунтована. При цьому повідомляється, що зазначені препарати не є лікарськими засобами, в той же час, виробники та продавці рекламують

деякі з них, як протипухлинні. Тому виникає закономірне питання щодо наукового обґрунтування протипухлинних властивостей біодобавок. Так, наприклад, препарат вінкамін, що зараз використовується як дієтична добавка у Сполучених Штатах [6] та ноотропний препарат [7], за останніми дослідженнями виявив ще й протипухлинні властивості [8]. Al-Rashed та ін. пропонують його застосування як безпечного протипухлинного засобу при раку легень [8]. Таким чином, не можна виключати, що деякі біодобавки можуть у майбутньому стати базою для створення ефективних протипухлинних препаратів. В останні роки з'явилися дослідження, які присвячені про-

типухлинній дії деяких грибів з ентомедини та дослідження механізмів такого впливу. Наприклад, зазначають зниження вірогідності виникнення злоякісних пухлин та метастазування завдяки їх протипухлинним властивостям [4,9,10,11], антипроліферативну дію [4, 12, 13], апоптоз малігнізованих клітин [4, 5, 14, 15, 16], імуностимулюючий вплив [4, 5, 11, 16, 17]. Дослідження проводилися на тваринах *in vivo* та клітинних лініях *in vitro*. Також існують клінічні дослідження з використанням рейші та камфорного гриба разом з традиційною протипухлинною терапією [5, 18].

Лікарські гриби можуть збільшити ефективність традиційної хіміотерапії за рахунок радіопротекторної дії, зменшення токсичності та зниження резистентності до традиційної хіміотерапії при комбінованому застосуванні [5, 18, 19, 20].

Не менше значущим є дослідження сигнальних шляхів апоптозу злоякісних клітин [14] під впливом лікарських грибів, що, можливо, у майбутньому дозволить знайти засоби викликати цілеспрямований апоптоз клітин новоутворень. У даному контексті є цікавими дані щодо специфічної дії *Talaromyces purpureogenus*, що мав цитотоксичну дію та спричинював апоптоз злоякісних клітин та не мав цитотоксичної дії на здорові клітини [21].

Для нашого дослідження ми вибрали наступні лікарські гриби: *Ganoderma Lucidum*, відомий під назвою рейші, або лін-чі, використовується медициною Китаю та Японії протягом століть [5]; *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, які широко застосовуються у народній медицині населення Південно-Східній Азії як протипухлинні засоби; *Taiwanofungus camphorates*, синоніми *Antrodia camphorate*, *Ganoderma camphoratum*, *Antrodia cinnamomea*, камфорний гриб, протипухлинний засіб ентомедини країн Південно-Східної Азії, особливо о.Тайвань. *Antrodia cinnamomea* (камфорний гриб), *Ganoderma Lucidum* (рейші) та *Fomitopsis officinalis* (трутовик) продаються в Україні як біодобавки. До огляду також включено *Talaromyces purpureogenus*, що не використовується у ен-

томедині, проте показав цікаві результати у дослідженнях.

Ціль: Проаналізувати вплив *Ganoderma Lucidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, *Taiwanofungus camphorates* та *Talaromyces purpureogenus* на злоякісні новоутворення та механізми такого впливу, за допомогою аналітичного огляду української та іноземної літератури за період 1995–2023.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук джерел української та іноземної літератури за ключовими словами *Ganoderma Lucidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, *Taiwanofungus camphorate* та *Talaromyces purpureogenus* за допомогою медичної наукової баз Pubmed за період 1995–2023 роки. Відбиралися джерела з науково-обґрунтованими результатами експериментальних та клінічних досліджень, присвячені впливу зазначених грибів на злоякісні клітини та новоутворення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ganoderma Lucidum (Рейші) містить різноманітні біологічно активні речовини: трипептиди, полісахариди, у тому числі β -глюкани, білки, амінокислоти, ферменти, вітаміни, флавоноїди, стероїди та мінерали [5]. Одним з найважливіших складових вважають ганодермову кислоту [22].

Ganoderma L. інгібує проліферацію та інвазію ракових клітин [4, 13], утворення нових кровоносних судин та запалення [4,23], зупиняє клітинний цикл злоякісних клітин [13], зменшує розмір пухлин [24]. Рейші здійснює цитотоксичний вплив на різні види злоякісних пухлин, у тому числі на клітинні лінії колоректальної карциноми людини HT-29, раку товстої кишки HCT116, де полісахариди *Ganoderma L.* індукували апоптоз [15, 23], клітинну лінію MDA-MB-231 раку молочної залози [14] Також є дані про апоптоз клітин лінії лейкемії людини HL-60 [12], раку легень [16], клітин раку простати людини PC-3 [13]. Спостерігали зни-

ження утворення простагландину E2 та збільшення утворення оксиду азоту у клітинах лінії карциноми товстої кишки людини HT-29 [23] при впливі препарату Ganoderma L.

Є повідомлення про зниження нефротоксичної дії протипухлинного хіміотерапевтичного препарату цисплатин у мишей при комбінованому застосуванні цисплатину з екстрактом Ganoderma L. [5], дані про радіопротекторну дію Ganoderma L [19].

Протипухлинні властивості гриба здійснюються завдяки цитотоксичній дії на злоякісні клітини, що у свою чергу, реалізується через стимуляцію імунної відповіді [4, 5, 11, 16, 17, 19] та апоптоз [4, 5, 12, 13, 14, 15, 16, 23].

Імунна відповідь починається зі стимуляції β -глюканами, які здійснюють цитотоксичний вплив не прямо, а опосередковано [5, 25]. β -глюкани здатні запускати широкий спектр імунних відповідей, в той же час не мають власних протипухлинних властивостей [25]. Chi-Fung Chan та ін. не знайшли безпосереднього цитотоксичних ефектів β -глюканів на клітинних лініях карциноми, саркоми, бластоми, β -глюкани не запускали жодного шляху апоптозу та не впливали прямо на теломеразу [25].

β -глюкани діють через декілька шляхів, в тому числі через систему комплементу [25], стимуляцію макрофагів, моноцитів, виділенням γ -інтерферону (IFN- γ) та фактору некрозу пухлин (TNF- α , tumor necrosis factor- α) та наступною стимуляцією B та T лімфоцитів, NK (natural killer) клітин [5, 25]. Загальновідомо, що цитотоксичні T лімфоцити та NK клітини здатні вводити до клітин-мішеней, якими можуть бути у тому числі і злоякісні, серинові протеази, які, в свою чергу, запускають механізм апоптоза. Окрім зазначеного, цитотоксичні T-лімфоцити несуть на своїй поверхні ліганди Fas (first apoptosis signal), що можуть приєднуватись до рецепторів смерті Fas на плазмалемі клітин-мішеней [26] та здатні ініціювати загибель клітин через активацію рецепторів смерті на поверхні клітин-мішеней. Через систему комплементу також можливий цитотоксичний вплив на злоякісні клітини [25]. Тобто, у кінці кожного зі шляхів стимуляції імунної відповіді, започаткованої β -глю-

канами, можливий апоптоз злоякісних клітин. Таке міркування суперечить Chi-Fung Chan та ін., якій стверджує, що β -глюкани не запускали жодного шляху апоптозу [25].

Існує ще один шлях апоптозу, що є прямим наслідком імунної відповіді – через TNF, якій утворювався в результаті стимуляції макрофагів та моноцитів [27]. TNF шлях є підтипом зовнішнього сигнального шляху апоптозу. TNF у якості ліганду зв'язується з зовнішньої частиною відповідного рецептора, TNFR1 (tumor necrosis factor receptor1), внутрішня частина рецептору називається доменом смерті (DD-death domain), DD однаковий для рецепторів смерті Fas, TNFR1. Після активації TNFR1 взаємодіє з адаптером FAD (Fas-associated DD-protein — білок, що взаємодіє з доменом смерті Fas-рецептора) або з адаптером TRADD (TNFR1-associated DD-protein — білок, що взаємодіє з доменом смерті TNFR1-рецептора). Подальший шлях через адаптер FAD призводить до активації каспаз через прокаспазу-8 та апоптозу. Шлях через адаптер TRADD може призвести до непрямой активації факторів транскрипції, що теоретично може дати результат, протилежний очікуваному - проліферацію замість апоптозу [26, 27, 28] Chi-Fung Chan та ін. спостерігали стимуляцію проліферації клітинної лінії моноцитарної лейкемії *in vitro* та зазначають про спірність використання β -глюканів у пацієнтів з лейкемією [25]. Не виключено, що така стимуляція відбулася саме завдяки шляху від взаємодії ліганду TNF з рецептором TNFR1 через адаптер TRADD. Однак Müller та ін. зазначають антипроліферативну дію та високу активність екстракту Ganoderma L. проти клітин лейкемії, лімфоми та множинної мієломи та рекомендують екстракт Ganoderma L. у якості нової додаткової терапії при лікуванні гематологічних злоякісних новоутворень [12]. Численні дослідження свідчать на користь протипухлинного ефекту Ganoderma L. саме через стимуляцію імунної відповіді [4, 5, 11, 16, 17, 19]. Слід зазначити також, що Chi-Fung Chan та ін. використовували чистий концентрований екстракт β -глюканів [25], в той же час, дані про антипухлинний ефект завдяки стимуляції імунитету були по-більшості отри-

мані при використанні препаратів *Ganoderma* L, які містять не тільки β -глюкани, а й тритерпеноїди, що є не менш важливими складовими *Ganoderma* L.

Внутрішній шлях апоптозу не має ризику активації факторів транскрипції. Саме про внутрішній, або мітохондріальний шлях апоптозу під впливом екстракту спор *Ganoderma* L., які містять тритерпеноїди, свідчать дослідження Jiao та ін. на клітинній лінії раку молочної залози MDA-MB-231, при цьому пригнічена проліферація, зменшений ріст клітин лінії корелював зі збільшенням експресії білка регулятора апоптозу BCL2 (BCL2 associated X), каспази-3 та каспази-9 [14]. Збільшена активність каспази-3 також спостерігалася на клітинах лінії карциноми товстої кишки людини HT-29 [23]. На користь внутрішнього шляху апоптозу також свідчать експресія проапоптичного Вах протеїну та зниження експресії антиапоптичних білків NF-каппаВ-regulated Bcl-2 та Bcl-xl. (NF-каппа В - nuclear factor-каппа В) у клітинах раку простати людини PC-3 [13].

Ендофітний гриб *Talaromyces purpureogenus* виявив специфічність антипроліферативної та цитотоксичної дії на клітинну лінію раку шийки матки HeLa, де він спричинював апоптоз та деполяризацію мембран мітохондрій, в той же час не виявлено цитотоксичності по відношенню до клітинної лінії ембріотичної нирки нормального ембріона людини [21]. *Talaromyces purpureogenus* є патогеном, що виробляє гепатоксин рубратоксин [29], проте завдяки зазначеному специфічному впливу гриб заслуговує на подальше дослідження та може бути у майбутньому основою препарату специфічної протипухлинної дії.

Fomitopsis pinicola (*Fomitopsis* p.), *Ganoderma sinense* (*Ganoderma* s.), *Fomitopsis officinalis* (*Fomitopsis* of.), *Polyporus melanopus* (*Polyporus* m.) та *Taiwanofungus camphoratus* (*Taiwanofungus* c.) широко застосовуються у народній медицині населення Південно-Східній Азії як протипухлинні засоби. *Fomitopsis* of. використовується в Україні як дієтична добавка Трутовик. У дослідженні Wu та ін. показано статистично вірогідне інгібування росту

клітинних ліній саркоми миші S-180, гепатоцелюлярної карциноми людини HepG2, аденокарциноми легень людини A549, раку товстої кишки людини HCT-116 та раку молочної залози людини MDA-MB-231 при застосуванні спиртових екстрактів *Fomitopsis* p., *Ganoderma* s., *Fomitopsis* of., *Polyporus* m. та *Taiwanofungus* c., при цьому найбільш значущим виявився вплив *Fomitopsis* p., якій показав протипухлинний ефект не тільки *in vitro*, а також *in vivo*, та стимулював апоптоз злоякісних клітин [20].

Збільшення експресії Apaf (Apoptotic peptidase activating factor) у дослідженнях Wu та ін. є ознакою внутрішнього механізму апоптозу, в той час як збільшення каспази-3 можливо як при внутрішньому, так і при зовнішньому шляху апоптозу. Комбіноване застосування *Fomitopsis* p. та цисплатину виявилось більш ефективним за монотерапію цисплатином [20].

Дослідження Lin та ін. показали незначний ефект *Ganoderma* s. на апоптоз клітин лінії гепатоцелюлярної карциноми людини HepG2, та в той же час значне пригнічення росту та проліферації HepG2 та зупинку клітинного циклу під впливом екстракту спор *Ganoderma* s. При цьому антипроліферативний вплив екстракту спор *Ganoderma* s. на нормальну клітинну лінію епітеліальних клітин печінки HL-7702, яка слугувала контролем, був незначний. Головною діючою речовиною вважають ганодермову кислоту (*Ganodermic acid*) [30]. Ганодермова кислота також вважається найбільш важливою діючою речовиною *Ganoderma* L. [22].

Taiwanofungus camphoratus (*Taiwanofungus* c.), синоніми *Antrodia camphorata* (*Antrodia* c.), *Ganoderma camphoratum*, камфорний гриб є ендеміком острова Тайвань, у природі росте тільки на ендемічному дереві *Cinnamomum kanehirai* Hayata на Тайвані [31]. Містить 162 терпеноїди, включаючи тритерпеноїди, меротерпеноїди, сесквітерпеноїди, дитерпеноїди та стероїди. Тритерпеноїди ергостанового типу (антцини) і меротерпеноїди (антрохіноноли) є характерними складовими *A. Camphorata* [31]. Також зазначають наступні важливі складові: *antcin* B, антродіоксоланон, антрокамфін B, жанкуєву кислоту [32] та ганодермову кислоту

[22]. Повідомляють про однакову ефективність *Taiwanofungus* с., що вирощений у приміщенні та у природних умовах [32]. В Україні препарат продається як дієтична добавка Антродія (червоний камфорний гриб *Antrodia Cinnamomea* (Camphorata) вітчизняного та закордонного виробництва.

Antrodia с. індукувала апоптоз клітинної лінії MDA-MB-231 раку молочної залози *in vitro* та у мишей *in vivo* [33], разом з її похідним коензимом Q_0 , препарати перешкоджали проліферації клітин гліобластоми GBM8401, їх міграції, інвазії, інгібували метастазування, індукували апоптоз та аутофагію [34]. У дослідженнях Yang та ін. *Antrodia camphorata* та коензим Q_0 сповільнювали ріст і пригнічували утворення колоній у клітинах гліобластоми (U87MG і GBM8401) [35]. При цьому коензим Q_0 індукував апоптоз шляхом активації каспази-3, розщеплення PARP (poly(ADP-ribose) polymerase) і порушення регуляції Bax і Bcl-2 в обох клітинних лініях (Bax є проапоптичним білком, Bcl-2 – антиапоптичним [36]), інгібував сигнальні шляхи PI3K/AKT/mTOR (35) (PI3K – phosphoinositide-3-kinase, AKT це Protein kinase B або PKB). PARP – ферменти, що приймають участь у репарації пошкодженої ДНК. Розщеплення PARP під впливом *Antrodia* с. має порушити процес репарації ДНК ракових клітин, що, у свою чергу, призведе до їх загибелі. Сигнальний шлях PI3K/AKT грає роль у онкогенезі. PKB/Akt опосередковує численні клітинні функції, включаючи ангіогенез, метаболізм, ріст, проліферацію, виживання, синтез білка, транскрипцію та апоптоз [37], повідомляють про значний внесок активації PI3K та PKB/Akt у онкогенез [37]. Таким чином, інгібування сигнального шляху PI3K/AKT під впливом *Antrodia camphorata* може мати протипухлинний вплив.

Повідомляють про зниження резистентності до традиційної хіміотерапії при комбінованому застосуванні її з камфорним грибом. При цьому, 4 Ацетилантрохінонol B (4 AAQB), убіхінон, виділений з *Taiwanofungus* с., пригнічував експресію судинного ендотеліального фактору росту A (VEGFA), міграцію та інвазію клітин та індукував зупинку

клітинного циклу та апоптоз клітинних ліній раку підшлункової залози людини MiaPaCa-2 та гемцитабін-(GEM)-резистентних клітин лінії MiaPaCa-2 (MiaPaCa-2GEMR). Гемцитабін (GEM) є типовим хіміотерапевтичним препаратом, який використовується для лікування раку підшлункової залози, але стійкість до GEM розвивається протягом декількох тижнів після хіміотерапії [18]. Chen та ін. повідомляє, що вплив 4-AAQB на клітинну лінію MiaPaCa-2^{GEMR0}, резистентну до гемцитабіну, знижує рівень антиапопточного білка Bcl-xL та значно підвищує рівень проапоптичного білка Bax у порівнянні з клітинами той же лінії, що не підлягали впливу 4-AAQB. Співвідношення між проапоптичним білком Bax та антиапоптичним Bcl-xL було підвищено на користь проапоптичного білку у обох клітинних ліній раку підшлункової залози людини, резистентної до гемцитабіну MiaPaCa-2^{GEMR0} та MiaPaCa-2 Фосфорилування PI3K та Akt було значно знижено у клітин лінії MiaPaCa-2 та MiaPaCa-2^{GEMR0} під впливом 4-AAQB у порівнянні з клітинами таких же ліній, але без впливу 4-AAQB. Таким чином, убіхінон 4-AAQB, виділений з *Taiwanofungus* с., знижує резистентність до гемцитабіну [18].

Лікарські гриби не можуть бути препаратами першої лінії проти злоякісних новоутворень, проте є перспективними у комбінації з традиційним протипухлинним лікуванням [5,18,20]. Таке поєднання може збільшити ефективність хіміо- та радіотерапії, збільшити дози та тривалість традиційного лікування. В той же час, клінічні дослідження поєднання лікарських грибів та традиційної протипухлинної терапії недостатні, проблема потребує подальшого вивчення.

Також результативним може бути застосування лікарських грибів для профілактики злоякісних новоутворень. Ми не знайшли клінічних досліджень, що присвячені саме профілактиці, проте дослідження людей, які наразі не є хворими на злоякісні новоутворення, але перебувають у зоні ризику, може бути цікавим. При цьому маркерами ефективності впливу можуть слугувати концентрація онкобілків.

При застосуванні лікарських грибів у яко-

сті біодобавок, що продаються в Україні, на наш погляд, бажано брати до уваги наступне. Лікарські гриби дуже чутливі до субстрату та умов вирощування, гриб, що вирощений на іншому субстраті або умовах, може мати інший склад та властивості. Наприклад, дані, наведені у наукових статтях отримані при вирощуванні лікарського гриба на одному субстраті, а біодобавка, що продається в Україні, на іншому. Особливо це відноситься до камфорного гриба. У науковій літературі відсутні джерела з порівнянням протипухлинних властивостей грибів, що вирощені на плантаціях у Китаї, які потім є сировиною для більшості біодобавок та ендемічним тайванським грибом. Також у базі Pubmed відсутні дослідження лікарських грибів, наявних у аптеках України у якості біодобавок.

Другим чинником, що може значно знизити ефективність навіть якісного лікарського гриба, є хітин, якій входить до клітинної стінки грибів та не розщеплюється ферментами шлунково-кишкового тракту людини та вищих тварин. Діючі речовини гриба мають бути звільнені з-під хітинової оболонки або шляхом її механічного руйнування або іншими засобами під час обробки сировини. За відсутності такої обробки ефективність дії буде мінімальною.

ВИСНОВКИ

Ganoderma Lcidum, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Taiwanofungus camphorates* (*Antrodia*) та *Talaromyces purpureogenus* мають протипухлинні властивості.

Діючі складові, що здійснюють протипухлинні властивості *Ganoderma Lcidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense* та *Taiwanofungus camphorates* (*Antrodia*) є β -глюкани, гандерова кислота *Ganoderma Lcidum* та *Ganoderma sinense*, убіхінон 4 Ацетилантрохінонол В (4 AAQB) та Q_0 *Taiwanofungus camphorates* (*Antrodia*). Доведені механізми протипухлинної дії β -глюканів, що здійснюються через активацію імунної відповіді. Механізми апоптозу завдяки дії гандерової кислоти, убіхінону 4 Ацетилантрохінонол В (4 AAQB) та Q_0 вивчені недостатньо. Також не-

достатніми є клінічні дослідження зазначених лікарських грибів.

Подальше експериментальне вивчення лікарських грибів та *Talaromyces purpureogenus* відкриває можливості створення нових протипухлинних препаратів на основі їх діючих речовин, у тому числі зі специфічною дією проти злоякісних клітин без впливу на здорові клітини. Такі дослідження також є перспективними для вивчення механізмів апоптозу малігнізованих клітин.

Препарати з лікарських грибів є перспективними для комбінованого застосування поруч з традиційною протипухлинною терапією а також окремо як профілактичні засоби.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Solek P, Shemedyuk N, Shemedyuk A, Dudzinska E, Koziorowski M. Risk of wild fungi treatment failure: *Phallus impudicus*-induced telomere damage triggers p21/p53 and p16-dependent cell cycle arrest and may contribute to male fertility reduction in vitro. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jan 30];209:111782. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111782.
2. Pranskuniene Z, Dauliute R, Pranskunas A, Bernatoniene J. Ethnopharmaceutical knowledge in Samogitia region of Lithuania: where old traditions overlap with modern medicine. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 2018 Nov 20;14(1):70. DOI: 10.1186/s13002-018-0268-x
3. Bhambri A, Srivastava M, Mahale VG, Mahale S, Karn SK. Mushrooms as Potential Sources of Active Metabolites and Medicines. *Frontiers in Microbiology*. 2022 Apr 26;13:837266. DOI: 10.3389/fmicb.2022.837266
4. Sohretoglu D, Huang S. *Ganoderma lucidum*

- Polysaccharides as An Anti-cancer Agent. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2018 Aug 21;18(5):667–74. DOI: 10.2174/1871520617666171113121246.
5. Ahmad MF. *Ganoderma lucidum*: A rational pharmacological approach to surmount cancer. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020 Oct;260:113047. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113047.
 6. Vincamine [Internet]. Wikipedia. 2023 [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Vincamine>.
 7. Osadchy A.I. [Vincamin –time-proven efficacy and safety of treatment of patients with cerebrovascular diseases]. *Ukrainsky medichny chasopys*. 2020; Mar 3;135(1): 45-47. [in Ukrainian]. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.135.171851.
 8. Al-Rashed S, Baker A, Ahmad SS, Syed A, Bahkali AH, Elgorban AM, et al. Vincamine, a safe natural alkaloid, represents a novel anticancer agent. *Bioorganic Chemistry*. 2021 Feb;107:104626. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.104626.
 9. Valverde ME, Hernández-Pérez T, Paredes-López O. Edible Mushrooms: Improving Human Health and Promoting Quality Life. *International Journal of Microbiology* [Internet]. 2015;2015:1–14. DOI: 10.1155/2015/376387.
 10. Patel S, Goyal A. Recent developments in mushrooms as anti-cancer therapeutics: a review. *3 Biotech* [Internet]. 2011 Nov 25 [cited 2019 Nov 16];2(1):1–15. DOI: 10.1007/s13205-011-0036-2.
 11. Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2002 Nov 1;60(3):258–74. DOI: 10.1007/s00253-002-1076-7.
 12. Müller CI, Kumagai T, O’Kelly J, Seeram NP, Heber D, Koeffler HP. *Ganoderma lucidum* causes apoptosis in leukemia, lymphoma and multiple myeloma cells. *Leukemia Research*. 2006 Jul;30(7):841–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.12.004.
 13. Jiang J, Slivova V, Valachovicova T, Harvey K, Sliva D. *Ganoderma lucidum* inhibits proliferation and induces apoptosis in human prostate cancer cells PC-Intertational Journal of Oncology. 2004;24(5):1093-1099. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15067330/>
 14. Jiao C, Chen W, Tan X, Liang H, Li J, Yun H, et al. *Ganoderma lucidum* spore oil induces apoptosis of breast cancer cells in vitro and in vivo by activating caspase-3 and caspase-9. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020 Jan;247:112256. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112256.
 15. Pan H, Wang Y, Na K, Wang Y, Wang L, Li Z, et al. Autophagic flux disruption contributes to *Ganoderma lucidum* polysaccharide-induced apoptosis in human colorectal cancer cells via MAPK/ERK activation. *Cell Death & Disease* [Internet]. 2019 Jun 11 [cited 2023 May 10];10(6):1–18. DOI: 10.1038/s41419-019-1653-7.
 16. Gill BS, Navgeet, Kumar S. *Ganoderma lucidum* targeting lung cancer signaling: A review. *Tumor Biology*. 2017 Jun;39(6):101042831770743. DOI: 10.1177/1010428317707437.
 17. Gao Y, Zhou S, Jiang W, Huang M, Dai X. Effects of Ganopoly (a *Ganoderma lucidum* Polysaccharide Extract) on the Immune Functions in Advanced-Stage Cancer Patients. *Immunological Investigations*. 2003 Jan;32(3):201–15. DOI: 10.1081/imm-120022979.
 18. Chen YY, Chen SY, Li TJ, Lin TW, Chen CC, Yen GC. 4 Acetylanthroquinonol B enhances cell death and inhibits autophagy by downregulating the PI3K/Akt/MDR1 pathway in gemcitabine resistant pancreatic cancer cells. *Oncology Letters*. 2022 Feb 18;23(4). DOI: 10.3892/ol.2022.13248.
 19. Chen W, Hau D, Lee SS. Effects of *Ganoderma Lucidum* and Krestin on Cellular Immunocompetence in γ -Ray-irradiated Mice. *The American Journal of Chinese Medicine*. 1995 Jan 1;23(01):71–80. DOI: 10.1142/S0192415X95000109.
 20. Wu HT, Lu FH, Su YC, Ou HY, Hung HC, Wu JS, et al. In Vivo and In Vitro Anti-Tumor Effects of Fungal Extracts. *Molecules*. 2014 Feb 21;19(2):2546–56. DOI: 10.3390/molecules19022546
 21. Kumari M, Taritla S, Sharma A, Jayabaskaran C. Antiproliferative and Antioxidative Bioactive Compounds in Extracts of Marine-Derived Endophytic Fungus *Talaromyces purpureogenus*.

- Frontiers in Microbiology. 2018 Aug 3;9:1777. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01777
22. Jia Y, Li Y, Shang H, Luo Y, Tian Y. Ganoderic Acid A and Its Amide Derivatives as Potential Anti-Cancer Agents by Regulating the p53-MDM2 Pathway: Synthesis and Biological Evaluation. *Molecules* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2023 Mar 4 [cited 2023 Oct 20];28(5):2374. DOI: 10.3390/molecules28052374
 23. Hong K, Dunn DM, Shen C, Pence BC. Effects of ganoderma lucidum on apoptotic and anti-inflammatory function in HT-29 human colonic carcinoma cells. *Phytotherapy Research*. 2004 Sep 1;18(9):768–70. DOI: 10.1002/ptr.1495
 24. Guo C, Guo D, Fang L, Sang T, Wu J, Guo C, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide modulates gut microbiota and immune cell function to inhibit inflammation and tumorigenesis in colon. *Carbohydrate Polymers*. 2021 Sep;267:118231. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118231
 25. Chan GCF, Chan WK, Sze DMY. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *Journal of Hematology & Oncology* [Internet]. 2009 Jun 10 [cited 2020 Jan 24];2(1). DOI: 10.1186/1756-8722-2-25
 26. Головна сторінка [Internet]. Wikipedia. 2018. Available on: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Апоптоз>.
 27. Wikipedia Contributors. Apoptosis [Internet]. Wikipedia. Wikimedia Foundation; 2019. Available on: <https://en.wikipedia.org/wiki/Apoptosis>
 28. Adler EM. Making Life or Death Choices with CBP. *Science's STKE*. 2007 Apr 17;2007(382). DOI: 10.1126/stke.3822007tw132
 29. Talaromyces [Internet]. Wikipedia. 2022 [cited 2023 Nov 13]. Available on: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Talaromyces>
 30. Lin W, Gu L, Zhu LY, Zhou S, Lian D, Xu Y, et al. Extract of Ganoderma sinensis spores induces cell cycle arrest of hepatoma cell via endoplasmic reticulum stress. *Pharmaceutical Biology*. 2021 Jan 1;59(1):702–12. DOI: 10.1080/13880209.2021.1931354
 31. Kuang Y, Li B, Wang Z, Qiao X, Ye M. Terpenoids from the medicinal mushroom Antrodia camphorata: chemistry and medicinal potential. *Natural Product Reports*. 2021;38(1):83–102. DOI: 10.1039/d0np00023j
 32. Taiwanofungus camphoratus [Internet]. Wikipedia. 2023 [cited 2023 Nov 13]. Available on: https://en.wikipedia.org/wiki/Taiwanofungus_camphoratus
 33. Hseu YC, Chen SC, Chen HC, Liao JW, Yang HL. Antrodia camphorata inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology*. 2008 Aug 1;46(8):2680–88. DOI: 10.1016/j.fct.2008.04.036
 34. Yang H, Chang YH, Pandey S, Bhat AA, Vadivalagan C, Lin KY, et al. Antrodia camphorata and coenzyme Q 0, a novel quinone derivative of Antrodia camphorata, impede HIF-1 α and epithelial-mesenchymal transition/metastasis in human glioblastoma cells. *Environmental Toxicology*. 2023 Mar 22;38(7):1548–64. DOI: 10.1002/tox.23785
 35. Yang HL, Tsai CH, Shrestha S, Lee CC, Liao JW, Hseu YC. Coenzyme Q0, a novel quinone derivative of Antrodia camphorata, induces ROS-mediated cytotoxic autophagy and apoptosis against human glioblastoma cells in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology*. 2021 Sep;155:112384. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112384.
 36. Hardwick JM, Soane L. Multiple Functions of BCL-2 Family Proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2013 Feb 1;5(2):a008722–2. DOI: 10.1101/cshperspect.a008722.
 37. Hemmings BA, Restuccia DF. PI3K-PKB/Akt Pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2012 Sep 1;4(9):a011189–9. DOI: 10.1101/cshperspect.a011189.

Article history:**Received:** 17.11.2023**Revision requested:** 20.11.2023**Revision received:** 17.02.2024**Accepted:** 25.03.2024**Published:** 30.03.2024

THE INFLUENCE OF SOME MEDICINAL MUSHROOMS USED IN ETHNIC MEDICINE ON MALIGNANT CELLS

Strokina I.G., Klymenko L.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

irene-strokina@ukr.net

Background. In recent years, studies have noted a decrease in the probability of the occurrence of malignant tumors and metastasis due to the antitumor properties of medicinal mushrooms, antiproliferative effect, apoptosis of malignant cells, immunostimulating effect. Medicinal mushrooms can increase the effectiveness of traditional chemotherapy due to the radioprotective effect, reduce toxicity and reduce resistance to traditional chemotherapy when used in combination.

Aim: To analyze the influence of *Ganoderma Lcidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, *Taiwanofungus camphorates* and *Talaromyces purpureogenus* on malignant neoplasms and the mechanisms of such an influence.

Materials and methods. Search for sources of Ukrainian and foreign literature for an analytical review by key words *Ganoderma Lcidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, *Taiwanofungus camphorate* and *Talaromyces purpureogenus* with the help of the Pubmed medical scientific database for the period 1995-2023.

Results. *Ganoderma Lcidum* and *Taiwanofungus camphorate* exerted cytotoxic, antiproliferative effects and sometimes induced apoptosis of some malignant cell lines. Stimulation of the immune response is the most proven mechanism of antitumor action of medicinal mushrooms, the mechanisms of antiproliferative action, cell cycle arrest and apoptosis of malignant cells under the influence of medicinal mushrooms have not been sufficiently studied. *Ganoderma acid* contained in *Ganoderma Lcidum* and *Ganoderma sinense*, ubiquinone 4 Acetylanthroquinonol B (4 AAQB) and Q0 in *Taiwanofungus camphorate* are considered as the basis for new anticancer drugs.

Conclusion. Preparations from *Ganoderma Lcidum* and *Taiwanofungus camphorates* (*Antrodia*) are promising for combined use together with traditional antitumor therapy and separately as a prophylactic agent, however, the problem needs further study.

Key words: *Ganoderma*, *Taiwanofungus*, *Antrodia*, neoplasms, apoptosis.