

ISSN 2664-472X

е ISSN 2664-4738

Medical Science of Ukraine

Медицина наука України

2023, Vol. 19, № 1

Medical Science of Ukraine. 2023, vol. 19, № 1



Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2023. Т. 19, № 1

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2023>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА		CONTENT CLINICAL MEDICINE
Кучин Ю. Л., Горошко В.Р. Ефективність лікувальних тактик знеболення пацієнтів з вогнепальними та мінно-вибуховими пораненнями на етапах лікування	3	Kuchyn Yu.L., Horoshko V.R. Effectiveness of therapeutic tactics for analgesia of patients with gunshot and mine-explosive wounds at the stages of treatment
Мозирська О.В. Поширеність сенсibiliзації до інгаляційних алергенів у хворих на алергічний риніт та бронхіальну астму в Україні	12	Mozyrskaya O.V. Prevalence of sensitization to airborne allergens in patients with allergic rhinitis and asthma in Ukraine
Матвійчук Б.О., Кавка М.Р., Матвійчук О.Б., Самчук О.О. Стан зсідальної системи крові та ризик тромбозів та емболій при гострому калькульозному холециститі та його ускладненнях	18	Matviychuk B.O., Kavka M.R., Matviychuk O.B., Samchuk O.O. Condition of the blood coagulation system and risk of venous thrombosis and embolism in acute calculous cholecystitis and its complications
Пасько В.С. Особливості добового моніторингу артеріального тиску при різних профілях артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу середнього та похилого віку	25	Pasko V.S. Features of ambulatory blood pressure monitoring with different blood pressure profiles in patients with hypertension disease of middle and elderly age
ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА	32	THEORETICAL MEDICINE
Слободян Ж.Г., Савицький І.В. Вивчення особливостей поведінкових реакцій щурів за умов експериментального інсульту та тривожно-депресивних розладів	32	Slobodyan Zh.H., Savytskyi I.V. Study of characteristics of behavioral reactions of rats under the conditions of experimental stroke with anxiety-depressive disorders
Гуцулюк В.Г., Савицький І.В. Вивчення ролі гемокоагуляційних зсувів як ключових патогенетичних предикторів в формуванні системних порушень при експериментальному перитоніті	39	Gutsulyuk V. G., Savytskyi I.V. Study of the role of hemocoagulation disbalance as a key pathogenetic predictors in the formation of systemic disorders in experimental peritonitis
Ціповяз С.В., Защук Р.Г., Гуцулюк В.Г., Савицький І.В., Сарахан В.М., Єрьоменко Р.Ф. Дослідження показників ендотеліальної дисфункції у щурів з експериментальним перитонітом	46	Tsyrovayaz S.V., Zashuk R.G., Gutsulyuk V.G., Sarakhan V.M., Savytskyi I.V., Yeromenko R.F. Study of endothelial dysfunction indicators in rats with experimental peritonitis

ПЕДІАТРІЯ	53	PEDIATRICS
Марушко Ю.В., Хомич О.В. Характеристика середньої потужності, частоти та амплітуди піків акустичного сигналу над легенями у дітей з позалікарняною пневмонією за допомогою нового приладу «TREMBITA-CORONA»	53	Yu. Marushko Yu. V., Khomych O. V. Characterization of the average power, frequency and amplitude of acoustic signal peaks over the lungs in children with community-acquired pneumonia using the new device "TREMBITA-CORONA"
Клещук А.А., Колотило Т.Р. Прояви та ускладнення ротавірусного гастроентериту та ротавіруснегативного гастроентериту у дітей дошкільного віку	70	Kleshchuk A. A., Kolotylo T. R. Manifestations and complications of rotavirus-positive gastroenteritis and rotavirus-negative gastroenteritis in preschool children
СТОМАТОЛОГІЯ	74	DENTISTRY
Ноєнко І.В., Павленко О.В., Мочалов Ю.О. Порівняльне дослідження міцності на згинання фотокомпозитних стоматологічних емалевих герметиків	74	Noenko I. V., Pavlenko O. V., Mochalov I. O. Comparative study of flexural strength of photocomposite dental enamel sealants
ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ, ЕРГОТЕРАПІЯ	81	PHYSICAL THERAPY, ERGOTHERAPY
Усова О.В., Сологуб О.В., Ульяницька Н.Я., Якобсон О.О., Ушко Я.А., Сітовський А.М., Гайдучик П.Д. Особливості показників зовнішнього дихання підлітків різних медичних груп фізичного виховання	81	Usova O. V., Sologub O. V., Ulianytska N. Y., Yakobson O. O., Ushko Ya. A., Sitovskiy A. M., Haiduchyk P. D. Features of external respiration of adolescents of different medical groups of physical education
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ	89	PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY
Гридіна Т.Л., Хома Р.Є., Федчук А.С., Грузевський О.А., Шевчук Г.Ю., Ішков Ю.В. Антимікробні властивості фільтруючих волокнистих матеріалів імпрегнованих амінометансульфофосфатами	89	Hrydina T. L., Khoma R. E., Fedchuk A. S., Hruzevskiy O. A., Shevchuk H. Yu., Ishkov Yu. V. Antimicrobial properties of filtering fibrous materials impregnated by aminomethanesulphonic acids
Борисенко А.А., Антоненко А.М., Бардов В.Г., Кондратюк М.В., Подуст А.О., Омельчук С.Г. Аналіз динаміки асортименту дозволених до застосування в Україні пестицидів, обробка якими можлива з використанням сільськогосподарських дронів	98	Borysenko A. A., Antonenko A. N., Bardov V. G., Kondratiuk M. V., Podust A. O., Omelchuk S. T. Analysis of the dynamics of the assortment of pesticides permitted for use in Ukraine, the processing of which is possible with the use of agricultural drones
ОГЛЯДИ	104	REVIEWS
Ергард Н.М., Біляков А.М. Роль постмортальної біохімії в судово-медичній діагностиці механічної травми	104	Erhard N. M., Biliakov A. M. The role of post-mortem biochemistry in the forensic medical diagnosis of mechanical injury
Мостбауер Г.В., Безродний А.Б., Рокита О.І., Москаленко Ю.М., Шевчук М.І. Серцево-судинні захворювання і синдром обструктивного апное сну	115	Mostbauer H. V., Bezrodnyi A. B., Rokyta O. I., Moskalenko Y. M., Shevchyk M. I. Cardiovascular diseases and obstructive sleep apnea syndrome
Цуй Юнь Кай, Шемет Я.А., Зябліцев С.В. Використання стовбурових клітин у лікуванні цукрового діабету	127	Cui Yun Kai, Shemet Ya. A., Ziablitsev S. V. The use of stem cells in the treatment of diabetes
ПАМ'ЯТНІ ДАТИ	136	MEMORABLE DATES
До 115-річчя з дня народження учня О.О. Богомольця, видатного патофізіолога, вченого і педагога Миколи Никифоровича Зайка	136	To the 115th anniversary of the birth of Bogomolets' student, an outstanding pathophysiological, scientist and teacher Mykola Nikiforovich Zayko
Панова Т.І. Некролог	139	Panova T. I. Obituary

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАЛЬНИХ ТАКТИК ЗНЕБОЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВОГНЕПАЛЬНИМИ ТА МІННО-ВИБУХОВИМИ ПОРАНЕННЯМИ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ

¹ Кучин Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0002-9667-1911>

² Горошко В.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6305-7317>

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

² Національний військово-медичний клінічний центр "Головний військовий клінічний госпіталь", Київ, Україна

dr.horoshko@ukr.net

Актуальність. Ефективність застосування лікувальних тактик знеболення на етапах лікування має важливе значення враховуючи той факт, що хронічний біль у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями діагностується 83,3%, а з вогнепальними – у 70% випадках. У цивільному житті, серед пацієнтів які отримали поранення, цей діагноз зустрічається в 11-40% випадках. Даних про причини такої високої частоти хронізації недостатньо. Таким чином, вивчення ефективності лікувальних тактик знеболення у пацієнтів з вогнепальними та мінно-вибуховими пораненнями на етапах лікування буде відігравати важливу роль та сприяти покращенню результатів лікування даної категорії пацієнтів.

Ціль: дослідити ефективність лікувальних тактик знеболення у пацієнтів з вогнепальними та мінно-вибуховими пораненнями на етапах лікування.

Матеріали та методи. Проаналізовано лікування 1166 пацієнтів з пораненнями. Інтенсивність болю діагностували за допомогою візуальної аналогової шкали. Порівняння груп проводилося за критерієм Манна-Уїтні та за критерієм хі-квадрат з урахуванням поправки на неперервність, Крускала-Уолліса, а постеріорні порівняння за критерієм Данна.

Результати. У пацієнтів з вогнепальними пораненнями, при проведенні аналізу виявлено, що дані ВАШ суттєво залежать від виду анестезії. Використовуючи регіонарну анестезію дані ВАШ, у всі моменти вимірювання, є найнижчими ($p < 0.05$). У пацієнтів, які отримали мінно-вибухові поранення дані ВАШ слабо залежать від вибору анестезіологічного забезпечення, проте, цей показник має все ж вищі значення ($p < 0.05$) при використанні загальної анестезії. Двофакторний аналіз показав зв'язок динаміки даних ВАШ із типом поранення ($p < 0.001$), видом анестезії ($p < 0.001$).

Висновки. Поступлення пацієнта з пораненням д.ВМКЦ з подальшим знеболенням за допомогою регіонарних методів анестезії має найкращий результат щодо лікування болю та контролю болю у таких пацієнтів.

Ключові слова: лікування болю, лікувальні тактики знеболення, вогнепальні поранення, мінно-вибухові поранення, етапи лікування.

Актуальність. Хронічний біль, одна з найпоширеніших причин звернень за медичною допомогою [1]. Це пов'язано з обмеженнями в мобільності у повсякденному житті [2, 3], а також залежністю від опіодів [4], тривогою і депресією [2, 6] та зниження якості життя [2, 3]. Хронічний біль, після травм в цивільному житті, серед дорослих діагностується від 11 % до 40 % [5]. Біль є складовою багатьох хронічних станів, і хронічний біль виникає як проблема здоров'я сама по собі, з негативними наслідками для окремих людей, їхніх сімей і

суспільства в цілому [4, 5]. Пацієнти, які отримали поранення в умовах бойових дій характеризуються, як такі, у яких важко, одразу, досягнути достатнього ефекту від знеболення та якісного контролю над болем [7]. У пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями хронічний біль діагностується в 83,3%, а з вогнепальними – у 70 %.

Ефективність лікувальних тактик знеболення у пацієнтів з вогнепальними та мінно-вибуховими пораненнями на етапах лікування потребують поглибленого вивчення, адже ті

суб'єктивні відчуття і емоційне переживання, що пережили пацієнти під час поранення, в умовах бойових дій, мають свої особливості, тому такі пацієнти потребують спеціального підходу до визначення тактики лікування болю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконувалось на базі Національного військово-медичного клінічного центру “Головний військовий клінічний госпіталь”. Це проспективне дослідження. Набір пацієнтів здійснювався в період з 24.02.2022 року по 24.05.2022 рік. Збір даних здійснювався під час вторгнення росії в Україну та наступу на Київ. Усіх пацієнтів з вогнепальними пораненнями евакуювали на етап лікування – Національний військово-медичний клінічний центр “Головний військовий клінічний госпіталь”. У всіх пацієнтів оцінку анестезіологічного ризику здійснювали за шкалою American Society of Anesthesiologists (ASA) – під час поступлення. Інструментом дослідження інтенсивності болю була візуальна аналогова шкала (ВАШ). Тактика лікування болю – планове знеболення: пластрин трансдермальний чи ін'єкційний наркотичний анальгетик + нестероїдні протизапальні лікарські препарати + адюванти + епідуральний катетер +/- регіонарні блоки. Анестезіологічне забезпечення оперативних втручань проводилось у вигляді загальної анестезії (ЗА) або регіонарної анестезії (РА). Частина пацієнтів, яким проводилась регіонарна анестезія отримували седацію (РА+С). Для седації використовували постійну інфузію 1% пропофолу зі швидкістю 1-4 мг/кг/год в залежності від Біспектрального індексу (60-70 – для регіонарної анестезії та 40-60 – для загальної анестезії). Аналгезія забезпечувалась 0,005% фентанілу: при індукції – 3-10 мкг/кг або 0,05-0,2 мкг/кг/хв., а для підтримання аналгезії – 2-10 мкг/кг/год шляхом періодичного болюсного введення по 25-100 мкг або постійною інфузією. Регіонарна анестезія виконувалась під ультразвуковим контролем Голку підводили до нервових корінців та вводили 20-30 мл 0,5% розчину бупівокаїну. Знеболення в післяопераційному періоді у пацієнтів забезпе-

чували відповідно до локального клінічного протоколу: парацетамол +/- нестероїдні протизапальні лікарські засоби +/- опіоїди, повторні периферичні блокади чи введення у катетер для пролонгованої регіонарної анестезії 0,25% розчин бупівокаїну.

Аналіз результатів дослідження був проведений у пакеті EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Аналіз результатів дослідження був проведений у пакеті EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для перевірки розподілу кількісних показників на нормальність використано критерій Шапіто-Уїлка. Закон розподілу відрізнявся від нормального, для представлення кількісних показників наводилось медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII), порівняння показників у двох групах проводилось за критерієм Манна-Уїтні. Для аналізу динаміки показників використано критерій Фрідмана для пов'язаних вибірок, постеріорне порівняння проводилось з використанням поправки Бонферроні. Для якісних показників представлено абсолютну частоту прояву ознаки та відносну частоту (%), а для порівняння двох груп використано критерій хі-квадрат з урахуванням поправки на неперервність. При проведенні аналізу у всіх випадках критичний рівень значимості прийнятий рівним 0,05.

Дослідження виконувалось в рамках протоколу біотичної експертизи – Міністерство охорони здоров'я України, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна: протокол №158, 23.05.2022 року.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження побудоване на власному клінічному досвіді лікування болю у 1166 пацієнтів, з яких 786 отримали вогнепальні поранення (ВП) та 380 – мінно-вибухові (МВП). Представлення даних наведено у Таблиці 1.

Динаміка даних ВАШ для пацієнтів з вогнепальними пораненнями представлена у Таблиці 3. При проведенні аналізу даних співставлень

Таблиця 1

**Загальна характеристика груп пацієнтів з вогнепальними та мінно-вибуховими пораненнями
(представлено Me (QI-QIII))**

Показник	ВП (n=786)	МВП (n=380)	p
Вік (роки)	32 (25-39)	32 (26-39)	0.791
Зріст (см)	178 (176-182)	178.5 (176-182)	0.29
Вага (кг)	78 (75-84)	79.5 (75-84)	0.148
Кількість операцій	5 (5-7)	5 (4-7)	0.349
Кількість уражених ділянок тіла	2 (2-2)	2 (1-3)	0.767
ASA	3 (3-3)	3 (3-3)	0.563
Середня тривалість анестезій (хв)	125 (110-145)	125 (110-150)	0.786
Середня тривалість операцій (хв)	115 (105-130)	115 (105-130)	0.369
ВАШ початкове	7 (7-7)	7 (7-7)	0.106

Примітки: для порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів відповідно до отриманого поранення та виду анестезії

Вид анестезії	ВП (n=786)	МВП (n=380)	p
Загальна анестезія	59 (7.5)	154 (40.5)	<0.001
Регіонарна анестезія	240 (30.5)	111 (29.2)	
Регіонарна анестезія з седацією	487 (62.0)	115 (30.3)	

Примітки: для порівняння використано критерій хі-квадрат.

три групи – це пацієнти у яких методом вибору була загальна анестезія, регіонарна анестезія та регіонарна анестезія з седацією. Закон розподілу відрізняється від нормального, тому в Таблиці 1 представлено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII).

Аналізуючи дані представлені у Таблиці 3 зрозумілим є те, що ВАШ під час поступлення до ВМКЦ має найбільше значення у грі пацієнтів, де методом вибору анестезіологічного забезпечення була загальна анестезія. Така ж ситуація спостерігається і після знеболення.

На рисунку 1 наведено динаміку даних ВАШ для пацієнтів з вогнепальними пораненнями.

При проведенні аналізу виявлено, що при вогнепальних пораненнях дані ВАШ суттєво залежать від виду анестезії та має найнижчі значення ($p < 0.05$) при використанні загальної анестезії, практично у всі дні спостереження у ВМКЦ і до моменту виписки. Під час вико-

ристання регіонарної анестезії з седацією дані ВАШ майже у всі моменти вимірювання має найнижчі значення ($p < 0.05$), також практично у всі дні спостереження у ВМКЦ. Це наводить на думку, що використання загальної анестезії під час поступлення пацієнта у ВМКЦ з подальшим знеболенням шляхом регіонарних блокад потенційно може мати найкращий результат щодо лікування та контролю над болем.

Динаміка даних ВАШ для пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями представлена у Таблиці 4. При проведенні аналізу даних співставлень три групи – це пацієнти у яких методом вибору була загальна анестезія, регіонарна анестезія та регіонарна анестезія з седацією. Закон розподілу відрізняється від нормального, тому в Таблиці 4 представлено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII).

Таблиця 3

Динаміка показників ВАШ протягом спостереження у пацієнтів з вогнепальними пораненнями відповідно до виду анестезії

Показник	ЗА (n=59)	РА (n=240)	РА+С (n=487)	Рівень значимості відмінності, р
ВАШ при поступленні до ВМКЦ	7 (7-8) ³	7 (7-8)	7 (7-7) ¹	0.006
ВАШ після знеболення в ВМКЦ	3 (3-3) ^{2,3}	3 (3-3) ¹	3 (2-3) ¹	<0.001
ВАШ під час 1 доби спостереження	3 (3-3) ^{2,3}	3 (3-4) ^{1,3}	4 (3-4) ^{1,2}	<0.001
ВАШ під час 2 доби спостереження	3 (3-3) ^{2,3}	3 (3-4) ^{1,3}	3 (3-4) ^{1,2}	<0.001
ВАШ під час 3 доби спостереження	3 (3-3) ^{2,3}	3 (3-4) ^{1,3}	3 (3-4) ^{1,2}	<0.001
ВАШ під час 4 доби спостереження	3 (3-3) ³	3 (3-3)	3 (3-4) ¹	0.004
ВАШ під час 5 доби спостереження	3 (3-3) ³	3 (3-3)	3 (3-4) ¹	0.004
ВАШ під час 6 доби спостереження	3 (2-3) ^{2,3}	3 (3-3) ^{1,3}	3 (3-4) ^{1,2}	<0.001
ВАШ під час 7 доби спостереження	3 (2-3) ^{2,3}	3 (3-3) ^{1,3}	3 (3-4) ^{1,2}	<0.001
ВАШ під час 8 доби спостереження	3 (2-3) ^{2,3}	3 (3-3) ^{1,3}	3 (3-4) ^{1,2}	<0.001
ВАШ під час 9 доби спостереження	3 (2-3) ^{2,3}	3 (3-3) ^{1,3}	3 (3-4) ^{1,2}	<0.001
ВАШ під час 10 доби спостереження	3 (2-3) ^{2,3}	3 (3-3) ^{1,3}	3 (3-4) ^{1,2}	<0.001
ВАШ під час 11 доби спостереження	2 (2-2) ^{2,3}	3 (2-3) ^{1,3}	3 (3-3) ^{1,2}	<0.001
ВАШ під час 12 доби спостереження	2 (2-2) ^{2,3}	3 (2-3) ^{1,3}	3 (3-3) ^{1,2}	<0.001
ВАШ під час 13 доби спостереження	1 (1-1) ^{2,3}	2 (1-2) ^{1,3}	2 (1-3) ^{1,2}	<0.001
ВАШ під час 14 доби спостереження	1 (1-1) ^{2,3}	2 (1-2) ^{1,3}	2 (1-2) ^{1,2}	<0.001
ВАШ під час виписки з ВМКЦ	1 (1-2) ^{2,3}	2 (1-2) ¹	2 (1-2) ¹	0.013

Примітки: Порівняння проводилося за критерієм Крускала-Уолліса, апостеріорні порівняння за критерієм Данна:

- 1 – відмінність від групи ЗА статистично значима, $p < 0,05$;
 2 – відмінність від групи РА статистично значима, $p < 0,05$;
 3 – відмінність від групи РА+С статистично значима, $p < 0,05$.

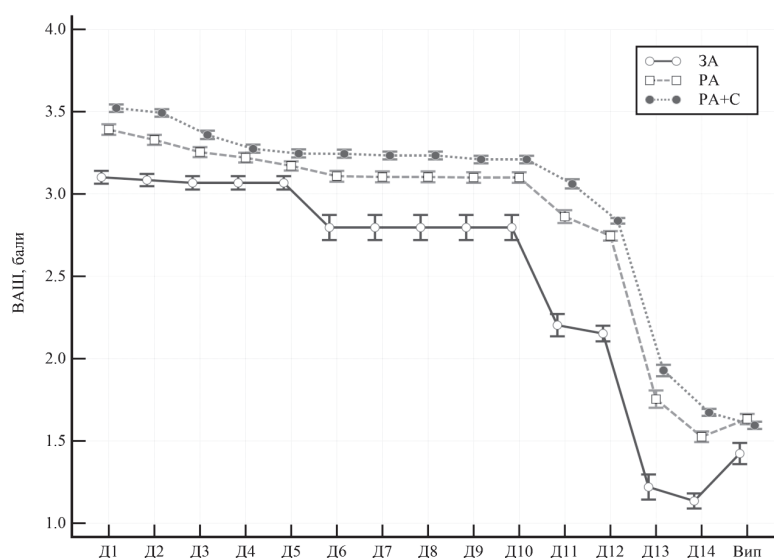


Рис. 1. Динаміка даних ВАШ у пацієнтів з вогнепальними пораненнями для різних видів анестезії (вказане середнє значення та стандартна помилка)

Таблиця 4

**Динаміка показників ВАШ протягом спостереження у пацієнтів з вогнепальними пораненнями
відповідно до виду анестезії**

Показник	ЗА (n=154)	РА (n=111)	РА+С (n=115)	Рівень значимості відмінності, p
ВАШ при поступленні до ВМКЦ	7 (7-7)	7 (7-7)	7 (7-7)	0.255
ВАШ після знеболення в ВМКЦ	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0.096
ВАШ під час 1 доби спостереження	4 (3-4) ³	4 (3-4)	3 (3-4) ¹	0.011
ВАШ під час 2 доби спостереження	4 (3-4)	4 (3-4)	3 (3-4)	0.079
ВАШ під час 3 доби спостереження	4 (3-4) ¹	3 (3-4)	3 (3-4) ³	0.029
ВАШ під час 4 доби спостереження	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	0.050
ВАШ під час 5 доби спостереження	3 (-4)	3 (3-4)	3 (3-3.75)	0.285
ВАШ під час 6 доби спостереження	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-3.75)	0.285
ВАШ під час 7 доби спостереження	3 (3-4)	3 (3-3)	3 (3-3.75)	0.690
ВАШ під час 8 доби спостереження	3 (3-4)	3 (3-3)	3 (3-3.75)	0.690
ВАШ під час 9 доби спостереження	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0.645
ВАШ під час 10 доби спостереження	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0.645
ВАШ під час 11 доби спостереження	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0.847
ВАШ під час 12 доби спостереження	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0.361
ВАШ під час 13 доби спостереження	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (1.25-2)	0.177
ВАШ під час 14 доби спостереження	2 (2-2) ³	2 (2-2)	2 (1.25-2) ¹	0.003
ВАШ під час виписки з ВМКЦ	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	0.765

Примітки: Порівняння проводилося за критерієм Крускала-Уолліса, а постеріорні порівняння за критерієм Данна:

¹ – відмінність від групи ЗА статистично значима, $p < 0.05$;

² – відмінність від групи РА статистично значима, $p < 0.05$;

³ – відмінність від групи РА+С статистично значима, $p < 0.05$.

Для групи пацієнтів, які отримали мінно-вибухові поранення за результатами аналізу ми бачимо кардинально іншу картину: на 1, 3 та 14 добу у групі пацієнтів, де методом вибору анестезіологічного забезпечення була загальна анестезія ситуація гірша ніж у групі, де використовували регіонарну анестезію з сесдацією. В інші дні спостереження дані ВАШ у всіх групах не відрізняються (таблиця 4).

На рисунку 2 наведено динаміку даних ВАШ для пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями.

Аналізуючи отримані дані виявлено, те що у пацієнтів, які отримали мінно-вибухові поранення дані ВАШ слабо залежать від вибору анестезіологічного забезпечення про те цей показник має вищі значення ($p < 0.05$) при ви-

користанні загальної анестезії. Це свідчить про те, що відсутність якісного контролю над болем під час всього періоду лікування є причиною таких результатів, а застосування регіонарних методів знеболення надає можливість більш ефективного лікування болю.

У даному випадку логічним є проведення подальшого двофакторного аналізу. В якості факторних ознак ми обрали тип поранення та вид анестезії. Результатом аналізу виявилось підтвердження того, що є зв'язок динаміки даних ВАШ із типом поранення ($p < 0.001$), видом анестезії ($p < 0.001$), а також відмінність ($p < 0.001$) у залежності зв'язку даних ВАШ із видом анестезії та типу поранення.

На рисунках 3, 4, 5 наведено співставлення динаміки даних ВАШ в групах пацієнтів з вог-

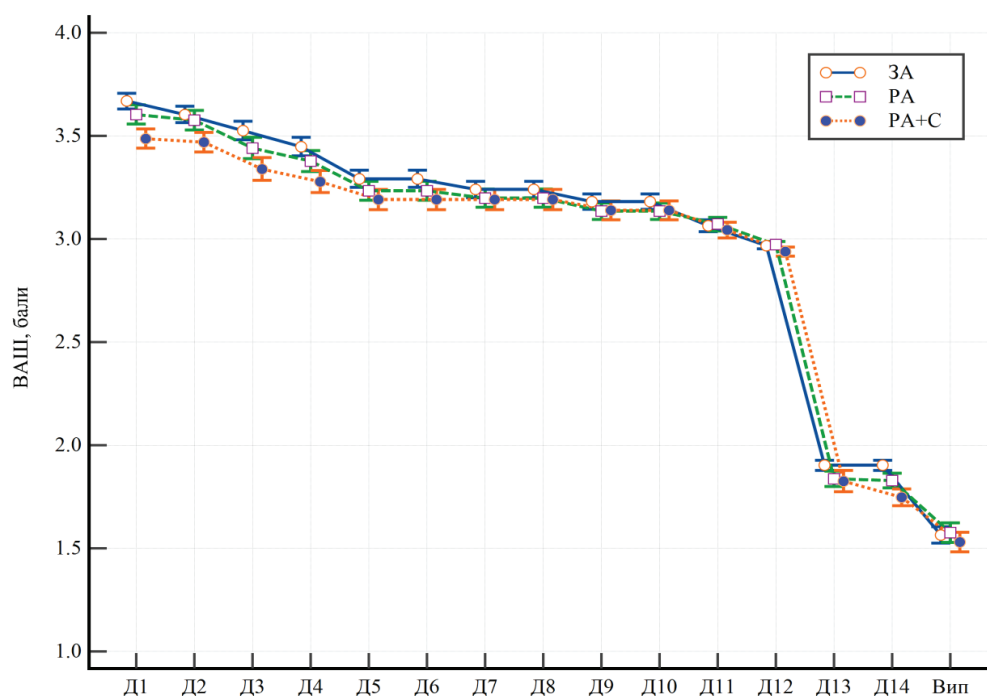


Рис. 2. Динаміка даних ВАШ у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями для різних видів анестезії (вказане середнє значення та стандартна помилка)

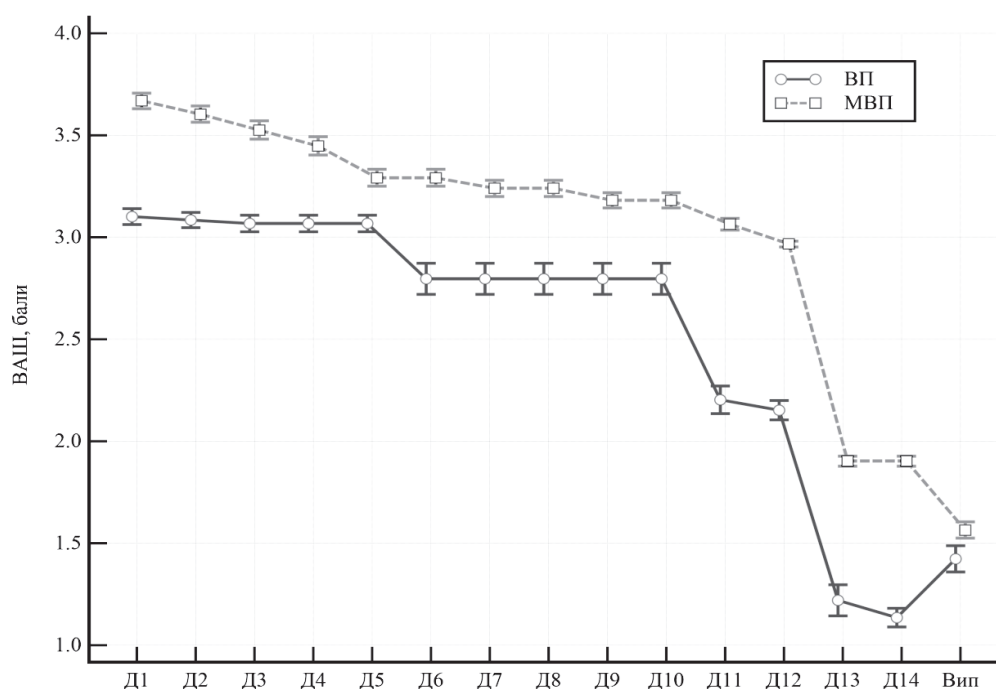


Рис. 3. Динаміка даних ВАШ у пацієнтів з вогнепальними та мінно-вибуховими пораненнями, де методом вибору анестезіологічного забезпечення була загальна анестезія (вказане середнє значення та стандартна помилка)

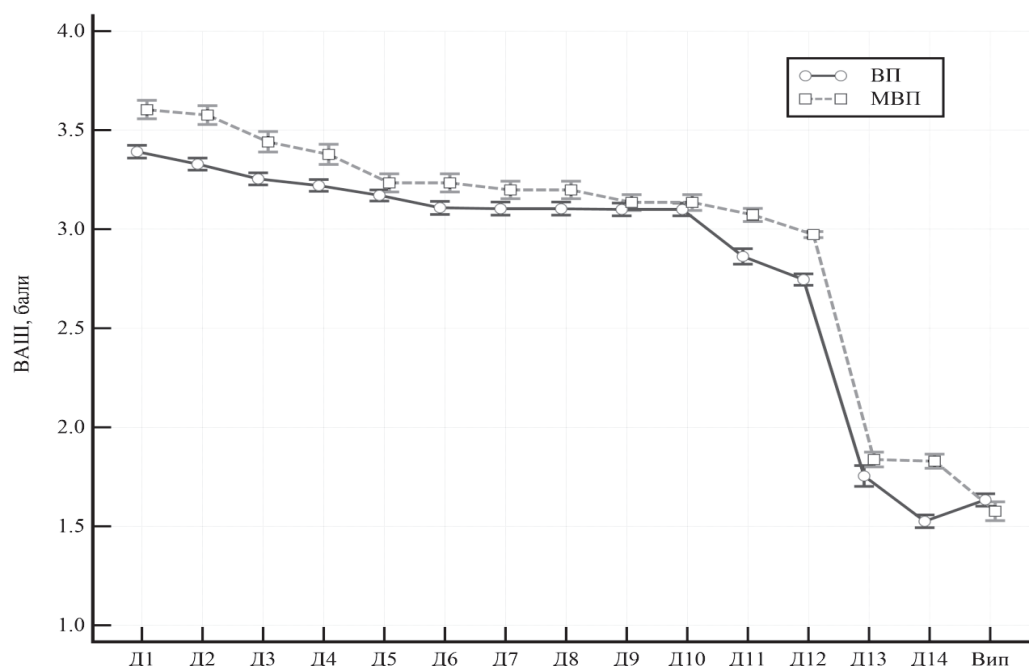


Рис. 4. Динаміка даних ВАШ у пацієнтів з вогнепальними та мінно-вибуховими пораненнями, де методом вибору анестезіологічного забезпечення була регіонарна анестезія (вказане середнє значення та стандартна помилка)

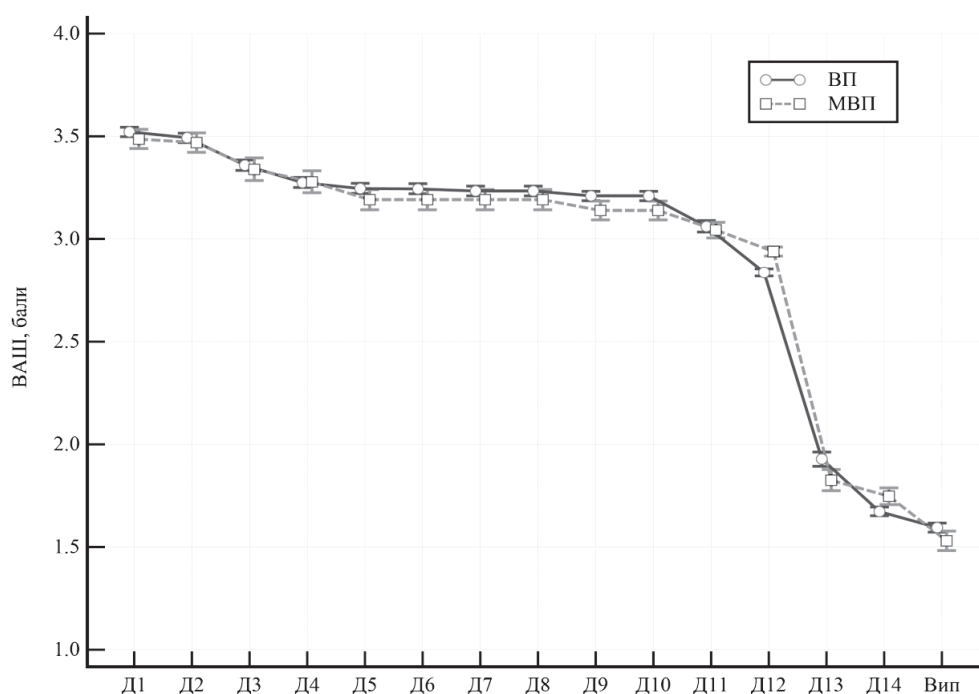


Рис. 5. Динаміка даних ВАШ у пацієнтів з вогнепальними та мінно-вибуховими пораненнями, де методом вибору анестезіологічного забезпечення була регіонарна анестезія з седацією (вказане середнє значення та стандартна помилка)

непальними та мінно-вибуховими поранення-ми при різних видах анестезії.

Так на наших рисунках добре видно, те що, якщо у пацієнтів з вогнепальними та мінно-вибуховими пораненнями використовувати загальну анестезію, то значення показника ВАШ для пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями вище, ніж з вогнепальними, а, якщо використовувати регіонарну анестезію, то ця відмінність стає меншою, а для регіонарної анестезії із седацією й зовсім зникає. Це іще раз підтверджує те, що використання регіонарних методів знеболення має суттєву перевагу над загальною анестезією для лікування болю у пацієнтів з вогнепальними та мінно-вибуховими пораненнями.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з вогнепальними пораненнями, при проведенні аналізу виявлено, що дані ВАШ суттєво залежать від виду анестезії. Використовуючи регіонарну анестезію дані ВАШ, у всі моменти вимірювання, є найнижчими ($p < 0.05$). Тобто, під час поступлення пацієнта у ВМКЦ з подальшим знеболенням шляхом використання регіонарних технік має найкращий результат щодо лікування та контролю над болем.
2. У пацієнтів, які отримали мінно-вибухові поранення виявлено, те що дані ВАШ слабо залежать від вибору анестезіологічного забезпечення, проте, цей показник має вищі значення ($p < 0.05$) при використанні загальної анестезії.
3. Результатом проведення двофакторного аналізу виявилось підтвердження того, що є зв'язок динаміки даних ВАШ із типом поранення ($p < 0.001$), видом анестезії ($p < 0.001$), а також відмінність ($p < 0.001$) у залежності зв'язку даних ВАШ із видом анестезії та типу поранення.

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. Schappert SM, Burt CW. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001–02. Vital Health Stat. 2006;13:1–66.
2. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being. A World Health Organization study in primary care. JAMA. 1998;280:147–51. DOI: 10.1001/jama.280.2.147
3. Smith BH, Elliott AM, Chambers WA, Smith WC, Hannaford PC, Penny K. The impact of chronic pain in the community. Fam Pract. 2001;18:292–9. DOI: 10.1093/fampra/18.3.292
4. Institute of Medicine. Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research. Washington, DC: National Academies Press. 2011. DOI: 10.17226/13172
5. Interagency Pain Research Coordinating Committee. National pain strategy: a comprehensive population health-level strategy for pain. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. 2016.
6. Kuchyn IuL, Horoshko VR. Predictors of treatment failure among patients with gunshot wounds and post-traumatic stress disorder. BMC Anesthesiol. 2021, 263. DOI: 10.1186/s12871-021-01482-8
7. Kuchyn IuL, Horoshko VR. Pain syndrome in patients with gunshot wounds of the limbs and post-traumatic stress disorders. EMERGENCY MEDICINE. 2021. DOI: 10.22141/2224-0586.17.7.2021.244591

Article history:

Received: 26.01.2023

Revision requested: 17.02.2023

Revision received: 21.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

EFFECTIVENESS OF THERAPEUTIC TACTICS FOR ANALGESIA OF PATIENTS WITH GUNSHOT AND
MINE-EXPLOSIVE WOUNDS AT THE STAGES OF TREATMENT

¹ Kuchyn Iu.L., ² Horoshko V.R.

¹ National medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

² National military medical clinical center «Main military clinical hospital», Kyiv, Ukraine

dr.horoshko@ukr.net

Background. The effectiveness of the use of therapeutic tactics for pain relief at the stages of treatment is important considering the fact that chronic pain is diagnosed in 83.3% of patients with mine-explosive wounds, and in 70% of cases with gunshot wounds. In civilian life, among injured patients, this diagnosis occurs in 11-40% of cases. There is not enough data on the reasons for such a high frequency of chronicity. Thus, the study of the effectiveness of treatment tactics for pain relief in patients with gunshot and mine-explosive wounds at the stages of treatment will play an important role and contribute to improving the results of treatment of this category of patients.

Aim: To investigate the effectiveness of therapeutic tactics of analgesia in patients with gunshot and mine-explosive wounds at the stages of treatment.

Materials and methods. The treatment of 1166 patients with injuries was analyzed. Pain intensity was diagnosed using a visual analog scale. Group comparisons were performed using the Mann-Whitney test and the chi-square test with allowance for continuity correction, Kruskal-Wallis, and post hoc comparisons were performed using Dunn's test.

Results. In patients with gunshot wounds, during the analysis, it was found that VAS data significantly depend on the type of anesthesia. Using regional anesthesia, VAS data are the lowest at all measurement points ($p < 0.05$). In patients who received landmine-explosive injuries, VAS data are weakly dependent on the choice of anesthetic support, however, this indicator still has higher values ($p < 0.05$) when using general anesthesia. Two-factor analysis showed a relationship between the dynamics of VAS data and the type of injury ($p < 0.001$), type of anesthesia ($p < 0.001$).

Conclusion. Admission of a patient with a wound to a medical center with subsequent analgesia using regional anesthesia methods has the best outcome in terms of pain management and pain control in such patients.

Key words: pain treatment, therapeutic tactics of pain relief, gunshot wounds, mine-explosive wounds, stages of treatment.

PREVALENCE OF SENSITIZATION TO AIRBORNE ALLERGENS IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND ASTHMA IN UKRAINE

Mozyrskaya O.V. <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

elenmoz85@gmail.com

Background. The distribution of sensitization among children and adolescence with allergic rhinitis (AR) and asthma and their impact on various allergic symptoms have been analyzed.

Aim: investigate the distribution of sensitization among children with AR and asthma of the Ukrainian population.

Material and methods. The study involved 280 children with AR and asthma aged 2–18 years. They were tested for sIgE on the most common allergens among Ukrainians - Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, dog, cat, cockroach, birch (t03, Bet v1, Bet v2, Bet v4), plane tree, timothy (g06, Phl p1, Phl p6, Phl p7, Phl p12), ragweed, mugwort and Alternaria. Measurements of sIgE were performed by Western blotting according to the manufacturer's protocol (Simesta-Medivis, Ukraine-Germany).

Results. Among the sensitized subjects, 165 were sensitive to pollen allergens, sIgE was positive to birch in 64 subjects (22.5%), to mugwort - 65 subjects (25.4%), ragweed - 110 subjects (42.5%), timothy - 69 subjects (24.6%), plane tree - 12 subjects (5%). Positive sIgE to feline allergen was found in 114 (43.3%), dogs - 77 (32.1%), Dermatophagoides pteronyssinus - 66 (24.6%), Dermatophagoides farinae - 32 (12%), Alternaria - 38 (15 %), cockroaches - 25 (10%).

Conclusions. Sensitization to airborne allergens is significantly associated with asthma and AR. The most important inhaled allergens consist of pollens (trees, grasses, and weeds), house dust mites, molds and animal dander. Among sensitive subjects to pollen allergens, allergy to ragweed was most spread.

Key words: allergic rhinitis, asthma, airborne allergens, sensitization.

Background. Allergic rhinitis (AR) and asthma constitute major IgE-mediated allergic disorders in children and adults, with an increasing prevalence worldwide [1,2]. Asthma is the most severe disease among all chronic respiratory pathologies. The incidence of asthma in the world is from 4 to 10% of the population [3,4]. According to epidemiological studies conducted under the international standardized program ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, Northern Standards and International Study of Asthma and Allergy among Children) in different regions of Ukraine on average the incidence of asthma is 20–40 per 1000 population [5]. In particular, according to the results of a study conducted in Kyiv in 1999–2000, the prevalence of asthma in children reached 6.1–8.1% [6]. According to the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, the incidence of asthma in children aged 0–17 years in 2017 was 4513 new cases of asthma or 0.59 per 1 thousand children, and the prevalence was 37246 or 4.91 per 1000

children [6]. Untimely verification of the diagnosis of asthma in children further determines the unfavorable prognosis of its course with the formation of severe forms of the disease and early disability [7–10]. The complexity of the diagnosis of asthma in children is due to the lack of reliable monopredictors of development, multifactorial disease and various clinical variants of its course - phenotypes.

Diagnosis of AR and asthma in particular in the early stages of its development, ie mild intermittent and persistent course, is especially relevant in childhood. Disability, mortality, low treatment efficiency, economic costs depend on the timeliness of allergic diseases detection [11,12]. Today the general principles of diagnosis of allergic diseases aims detection of various causally significant allergens in children, which are food, pollen, house dust mites (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), animals, mold spores [9,12].

IgE sensitization is not always consistent with allergy symptoms, but also it may serve as a pre-

dicator in occurrence and precede some allergic diseases [14]. Polysensitization is common, with over 50% of patients with a respiratory allergy sensitized to two or more allergens [14,15]. IgE allergen-specific multiplex panels evaluate allergen-specific IgE against several allergens simultaneously.

Regarding different models of sensitization in different geographical regions of Ukraine and their significance in allergic diseases, the aim of this study was to investigate the distribution of sensitization among children and adolescence with AR and asthma and their impact on various allergic symptoms.

MATERIALS AND METHODS

This study was conducted in Kyiv, Ukraine, from June 2020 to November 2020. Children applying for medical help at the Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 2 were involved in the study. A total of 280 serum samples were collected from children with AR and asthma. All tests were performed at the Allergist Medical Center, Kyiv, Ukraine. This study was approved by the ethics committee of the Bogomolets National Medical University. Written informed consent was obtained from a parent or caregiver before collecting samples.

The study involved 280 children aged 2–18 years, 125 male and 155 female. The diagnosis of AR in 255 patients was determined on the basis of clinical history and a positive physical examination and one or more of the following nasal symptoms: rhinorrhea, nasal congestion, sneezing and itching for 3 months. Among them, 84 had symptoms of year-round AR, 171 - had symptoms only in the pollination season, in particular 30 patients had symptoms only in spring, 120 - in summer, among them 98 - had symptoms mainly from August to October, 21 patients had symptoms in spring and summer. 105 patients reported symptoms related to contact with animals, among them - 86 after contact with a cat, 50 - with a dog, 21 patients - with several animals.

73 patients were diagnosed with asthma, which was determined based on a history of self-reported diagnosis or wheezing symptoms in the last 12

months. 48 patients had combination of AR and asthma. 47 children had accompanying atopic dermatitis, established on the basis of Hanifin and Rajka criteria.

Subjects were tested for sIgE on the most common allergens among Ukrainians - *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, dog, cat, cockroach, birch tree (t03, Bet v1, Bet v2, Bet v4), plane tree (*Platanus*), Timothy grass (*Phleum pratense*) (g06, Phl p1, Phl p2, Phl p6, Phl p7, Phl p12), ragweed (*Ambrosia*), mugwort (*Artemisia vulgaris*) and *Alternaria* (*Alternaria alternata*). Measurements of sIgE were performed by Western blotting according to the manufacturer's protocol (Simesta-Medivis, Ukraine-Germany). The results were classified by classes: 0 (less than 0.35 kU / l), 1 (0.35–0.7 kU / l), 2 (0.7–3.5 kU / l), 3 (3.5–17.5 kU / l), 4 (17.5–50 kU / l), 5 (50–100 kU / l) and 6 (100 kU / l). Class 1 or higher was defined as positive.

RESULTS

Among 280 people, 258 (92.1%) showed positive serum tests, 23 (8.2%) showed positive sIgE for at least one allergen, and 205 (83.9%) had polysensitization. Among the sensitized subjects, 165 (63.9%) were sensitive to pollen allergens, sIgE was positive to birch - in 64 subjects (24.8%), to plane tree in 12 subjects (4.6%), to mugwort - 65 subjects (25.2%), ragweed - 110 subjects (42.6%), timothy - 69 subjects (26.7%). Detection of sensitization to birch allergens showed that 40 people had elevated sIgE to Bet v1 (15.5%), 14 patients - to Bet v2 (5.4%), 24 patients - to Bet v4 (9.3%). In the study of sensitization to timothy allergens, 38 patients had positive sIgE to Phl p1 (14.7%), 8 subjects - to Phl p2 (3.1%), 40 - to Phl p5 (15.5%), 20 - to Phl p6 (7.7%), 4 - Phl p7 (1.5%), 7 - Phl p12 (2.7%). Most of subjects had polymolecular sensitization. Positive sIgE to feline allergen was found in 114 (44.2%), dogs - 77 (29.8%), *Dermatophagoides pteronyssinus* - 66 (25.6%), *Dermatophagoides farinae* - 32 (12.5%), *Alternaria* - 38 (14.7%), cockroaches - 25 (9.7%).

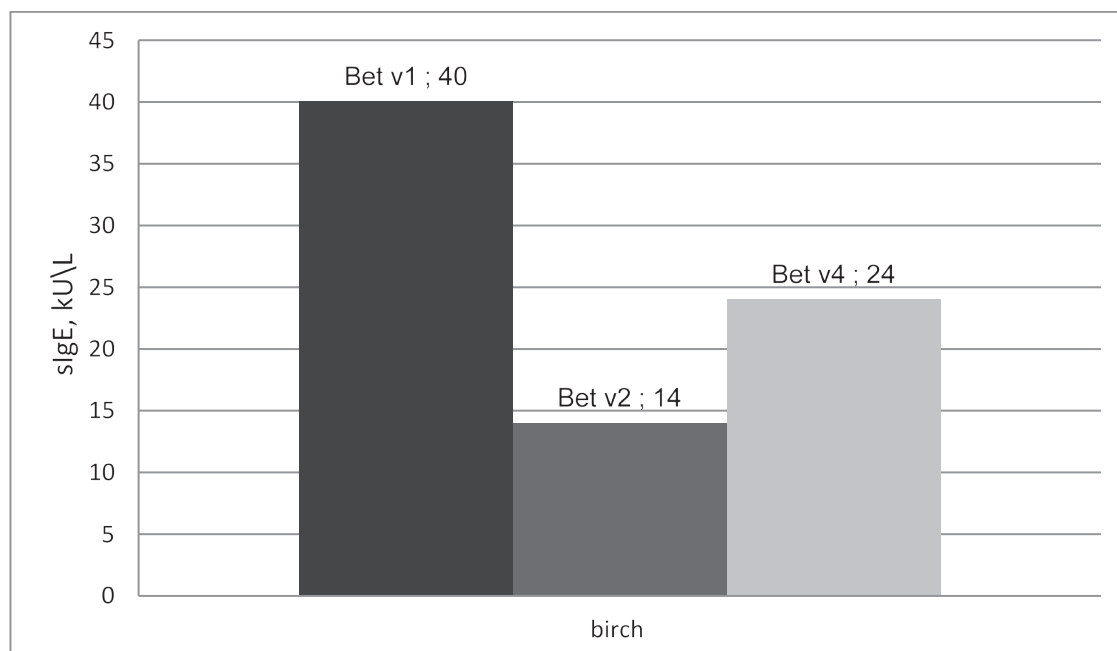


Fig. 1. Number of sIgE positive subjects (n) to birch tree molecules

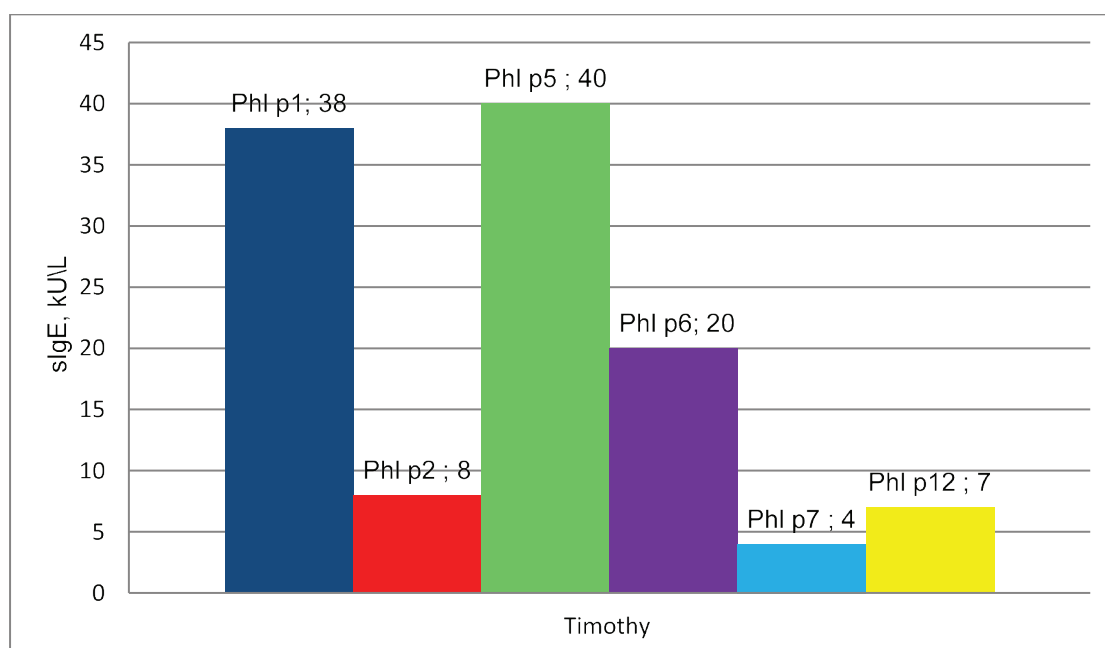


Fig. 2. Number of sIgE positive subjects (n) to Timothy grass molecules

In total, 62 patients showed clinically not significant sensitization to allergens, and patients reported no symptoms after contact with allergen. In particular, 45 patients had sensitization to cat and/or dog, and had no symptoms. The value of sIgE probably did not reach the cut-off point. Also, many patients had polysensitization but mono-allergy.

CONCLUSIONS

The most important inhalant allergens consist of pollens (trees, grasses, and weeds), house dust mites, molds and animal dander. Increasing temperatures and pollination periods lead to changes in the rate of inhalant allergens. Among 280 patients with AR and asthma, 218 (92.1 %)

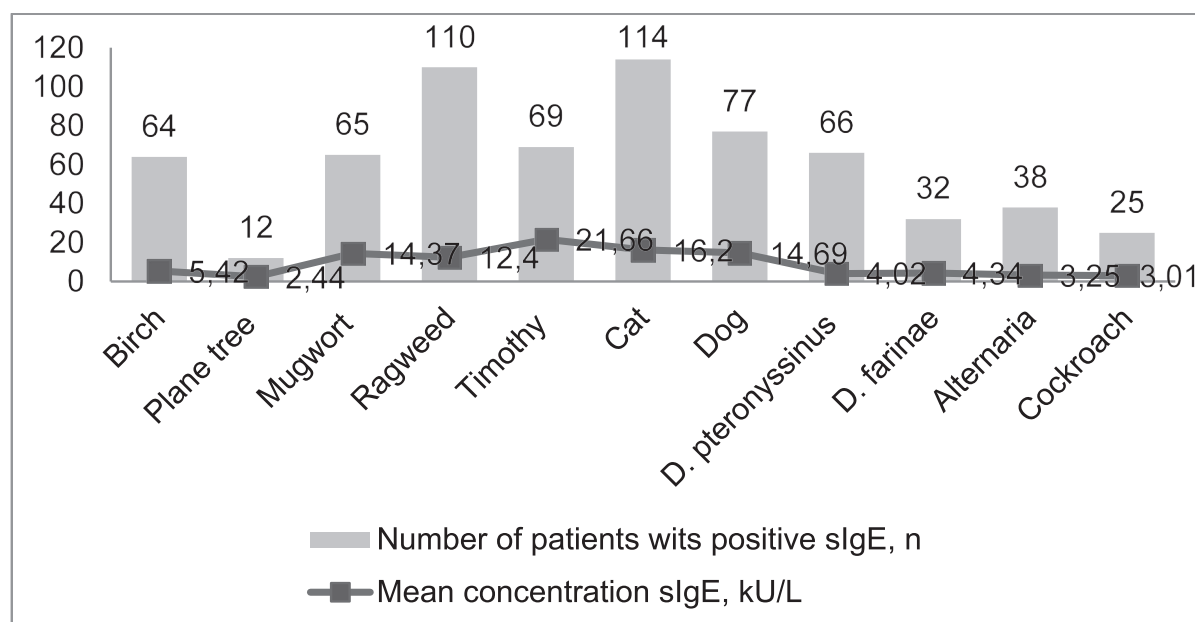


Fig. 3. Number of sIgE positive subjects (n) with mean sIgE concentration (kU/L)

had a positive test for the most common allergens in Ukraine. Among sensitive subjects to pollen allergens, allergy to ragweed was most spread. Patients whose blood testing was negative but who have a history suggestive of allergic sensitization, may have local AR, and nasal allergen provocation test with some other tests may be helpful in revealing the diagnose.

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 study was financed at the expense of the state budget of the SRW Department of Pediatrics No. 2 of the O.O. Bogomolets National Medical University. State registration code 0120U100804.

REFERENCES

1. Volosovets OP, Bolbot YK, Kryvopustov SP, Mozyrska OV, Kryvopustova MV, Prokhorova MP, Kupkina AV. [Bronchial asthma in children of Ukraine: medical and environmental parallels of morbidity and prevalence]. *Med. perspekt.* 2020. DOI: 10.26641/2307-0404.2020.3.214861
2. Global Asthma Network [http:// www.globalasthmanetwork.org](http://www.globalasthmanetwork.org), accessed December 01, 2020
3. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2007;62:758-766 DOI: 10.1136/thx.2006.070169
4. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017;5:691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
5. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001. Epub. 2012. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001
6. Українська база медико-статистичної інформації «Здоров'я для всіх» [Електронний ресурс]. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: [http:// medstat.gov.ua/ukr/ normdoc.html](http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html).
7. V. P. Kostromina, O. O. Rechkina, K. O. Melnik, A. S. Doroshenkova, V. O. Strizh, L. B. Yaroshchuk. [Risk factors of bronchial asthma in chil-

- dren]. Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2013, 2: 21-23. http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/13/pdf13-2/eng/21_en.pdf
8. Umanets T, Pineda F, Antipkin Y, Barzylovich V, Lapshyn V. Sublingual immunotherapy to house dust mites in pediatric patients with co-morbid asthma. *World Allergy Organization Journal*. 017;10:A7.
 9. Niespodziana K, Borochova K, Pazderova P, Schleder T, Astafyeva N, Baranovskaya T, Barbouche MR, Beltyukov E, Berger A, Borzova E, Bousquet J, Bumbacea RS, Bychkovskaya S, Caraballo L, Chung KF, Custovic A, Docena G, Eiwegger T, Evsegneeveva I, Emelyanov A, Errhalt P, Fassakhov R, Fayzullina R, Fedenko E, Fomina D, Gao Z, Giavina-Bianchi P, Gotua M, Greber-Platzer S, Hedlin G, Ilina N, Ispayeva Z, Idzko M, Johnston SL, Kalayci Ö, Karaulov A, Karsonova A, Khaitov M, Kovzel E, Kowalski ML, Kudlay D, Levin M, Makarova S, Matricardi PM, Nadeau KC, Namazova-Baranova L, Naumova O, Nazarenko O, O'Byrne PM, Osier F, Pampura AN, Panaitescu C, Papadopoulos NG, Park HS, Pawankar R, Pohl W, Renz H, Riabova K, Sampath V, Sekerel BE, Sibanda E, Siroux V, Szyrakina LP, Sun JL, Szepfalusi Z, Umanets T, Van Bever HPS, van Hage M, Vasileva M, von Mutius E, Wang JY, Wong GWK, Zaikov S, Zidarn M, Valenta R. Toward personalization of asthma treatment according to trigger factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1529-1534. Epub. 2020. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.02.001.
 10. Silverwood RJ, Rutter CE, Mitchell EA, Asher MI, Garcia-Marcos L, Strachan DP, et al. Are environmental risk factors for current wheeze in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three due to reverse causation? *Clin Exp Allergy*. 2019;49:430-441. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487816/> DOI: 10.1111/cea.13325
 11. Schuler Iv CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. Epub. 2019. DOI: 10.1016/j.pcl.2019.06.004.
 12. Sharikadze, O. V. (2016). Efektyvnist suchasnoi alerhodiahnostyky ta alerhen-specyfichnoi imunoterapii u ditei [The efficacy of modern allergy diagnostic and allergen specific immunotherapy in children]. *Astma ta alerhiia*, 2, 39-44. [in Ukrainian]. http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/16/pdf16-2/eng/39_en.pdf
 13. Hoyte FCL, Nelson HS. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res*. 2018. DOI: 10.12688/f1000research.15367.1.
 14. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA 2008). *Allergy* 2008; 68 (Suppl 86): 8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
 15. Shoormasti RS, Fazlollahi MR, Kazemnejad A, et al. IgE sensitization to inhalant allergens and its association with allergic diseases in adults. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2018; 17: 123-33.

Article history:

Received: 14.03.2023

Revision requested: 20.03.2023

Revision received: 21.03.2023

Accepted: 23.03.2023

Published: 30.03.2023

ПОШИРЕНІСТЬ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО ІНГАЛЯЦІЙНИХ АЛЕРГЕНІВ
У ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ ТА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В УКРАЇНІ

О.В. Мозирська

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

elenmoz85@gmail.com

Актуальність. Проаналізовано розподіл сенсibilізації серед дітей та підлітків з алергічним ринітом та бронхіальною астмою та їх вплив на різні симптоми алергії.

Ціль: вивчити розподіл сенсibilізації серед дітей з алергічним ринітом та бронхіальною астмою в українській популяції.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 280 дітей з алергічним ринітом та бронхіальною астмою віком 2–18 років. Було визначено sIgE до найпоширеніших серед українців алергенів – Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, собаки, кішки, таргана, берези (t03, Bet v1, Bet v2, Bet v4), платану, тимофіївки (g06, Phl p1, Phl, Phl p6, Phl p7, Phl p12), амброзії, полину та альтернативі. Вимірювання sIgE проводили методом вестерн-блоттингу згідно з протоколом виробника (Simesta-Medivis, Україна-Німеччина).

Результати. Серед сенсibilізованих дітей 165 були чутливі до пилоквіх алергенів, sIgE був позитивним до берези у 64 осіб (22,5%), до полину – у 65 осіб (25,4%), амброзії – 110 осіб (42,5%), тимофіївки – 69 осіб (24,6%), платану – 12 досліджуваних (5 %). Позитивний sIgE на котячий алерген виявлено у 114 (43,3%), собаки – у 77 (32,1%) дітей, Dermatophagoides pteronyssinus – 66 (24,6%), Dermatophagoides farinae – 32 (12%), Alternaria – 38 (15 %), тарганів – 25 (10%).

Висновки. Сенсibilізація до інгаляційних алергенів значною мірою пов'язана з алергічним ринітом та бронхіальною астмою. Найважливішими інгаляційними алергенами є пилок (дерев, трав і бур'янів), кліщі домашнього пилу, цвіль і шерсть тварин. Серед чутливих до пилоквіх алергенів дітей найбільш поширеною була алергія на амброзію.

Ключові слова: алергічний риніт, бронхіальна астма, інгаляційні алергени, сенсibilізація.

СТАН ЗСІДАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ТА РИЗИК ТРОМБОЗІВ ТА ЕМБОЛІЙ ПРИ ГОСТРОМУ КАЛЬКУЛЬОЗНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕННЯХ

¹ **Матвійчук Б.О.** <https://orcid.org/0000-0001-5749-0643>

^{1,2} **Кавка М.Р.** <https://orcid.org/0000-0001-5137-4668>

^{1,2} **Матвійчук О.Б.** <https://orcid.org/0000-0002-5864-1535>

^{1,2} **Самчук О.О.** <https://orcid.org/0000-0002-8710-1271>

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

² Комунальне некомерційне підприємство «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»
«Лікарня Святого Пантелеймона», Львів, Україна

kavka.maria89@gmail.com

Актуальність. Гострий калькульозний холецистит (ГКХ) є однією з найчастіших причин ургентної госпіталізації у загальнохірургічні відділення. Відомо, що шляхи запалення і коагуляції тісно пов'язані між собою. Найбільш яскравим проявом порушення гемостазу та реології під впливом запального процесу є розвиток гіперкоагуляції при гострому холециститі.

Ціль: з'ясування стану зсідальної системи крові та оцінка ризику виникнення венозних тромбозів та емболій за ходом лікування пацієнтів з гострим калькульозним холециститом та його ускладненнями.

Матеріали та методи. Дизайн дослідження склав ретроспективний аналіз результатів лікування 206 пацієнтів з ГКХ та його ускладненнями у клініці кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького («Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова») за період з 2014-2018 р. р. Серед вибірки за гендерним складом переважали жінки – 135 (65,5%) осіб. Віковий розподіл пацієнтів був від 18 до 90 років (середній вік – 60,8±15,83 років). Тривалість перебування хворих у стаціонарі становила від 1 до 41 діб. В усіх випадках виявлено форми гострого калькульозного холециститу: флегмонозний – 86 (41,7%), гангренозний – 115 (55,8%), перфоративний – 5 (2,4%) хворих.

Результати. З усієї вибірки операцію на жовчному міхурі виконано у 190 (92,2%) пацієнтів, з них у 129 (62,6%) – лапароскопічну холецистектомію, у 61 (29,6%) – конвенційну холецистектомію. Операція холецистектомії тривала від 15 хвилин до 1,5 годин (середня тривалість 65±46,15 хв.). За ходом лабораторного обстеження у пацієнтів з ускладненим ГКХ досліджено стан зсідальної системи, при якому виявлено наявність нормокоагуляції у 19,2% хворих, гіпокоагуляції – у 30,4% та гіперкоагуляції – у 50,4%. Дослідження гемостазіограми у хворих з ускладненим ГКХ виявило гіпокоагуляцію з такими параметрами: протромбіновий час – 17", протромбіновий індекс – 74,2%, фібриноген – 2,63 г/л; гіперкоагуляцію з наступними показниками: протромбіновий час – 6,5", протромбіновий індекс – 130,2 %, фібриноген – 6,5 г/л. Ризик виникнення ВТЕ при лікуванні хворих з ГКХ та його ускладненнями оцінено за шкалою J. Caprini і виявлено, що переважна більшість (понад 71,8%) осіб має високий та дуже високий ризик тромбоемболічних ускладнень, а саме: низький ризик – 5,8%; середній – 12,6%; високий – 45,2%; дуже високий – 36,4%.

Висновки. Гіперкоагуляція наявна у 79,3% у хворих з неускладненим і ускладненим ГКХ. Поява ускладнень ГКХ призводить до розвитку гіперкоагуляції у 50,4% хворих. Число пацієнтів з ускладненим ГКХ із вкрай високим ризиком виникнення ВТЕ за шкалою J. Caprini суттєво перевищує ($p<0,05$) відповідне без ускладнень і становить 52,2%. Внесення в протокол обстеження визначення D-димерів крові та ультразвукографічне сканування вен нижніх кінцівок сприятиме ранньому виявленню, профілактиці та лікуванню ВТЕ.

Ключові слова: гострий калькульозний холецистит, форми холециститу, ризик венозних тромбозів та емболій.

Актуальність. Гострий калькульозний холецистит (ГКХ) є однією з найчастіших причин ургентної госпіталізації у загальнохірургічні відділення, становлячи 10-15% хворих у США [1, 12]. Гострий калькульозний холецистит трапляється у будь-якому віці, однак пік захворюваності припадає на 40-60 років; співвідношення чоловіків і жінок становить 1:3. Захворюваність на гострий холецистит в Україні, як і в цілому світі, за останні роки зросла і сягає у середньому 6,27 на 10 тис. населення [4, 6]. Летальність становить 5-10%, в основному у пацієнтів віком понад 60 років із тяжкою супутньою патологією, що обумовлює розвиток ускладнених форм холециститу [2, 4]. Несвоєчасне звернення за медичною допомогою хворих на ГКХ залишається головною причиною виникнення ускладнень: холедохолітазу, механічної жовтяниці, холангіту, біліарного панкреатиту, перитоніту, що створює вагому загрозу для життя оперованих пацієнтів. Частота ускладнень ГКХ за даними авторів коливається приблизно 35% [4]. Летальні випадки головним чином зумовлені тяжкими гнійно-септичними ускладненнями, зокрема абдомінальним сепсисом [2].

Зсідальна система крові є однією з найважливіших у життєдіяльності організму, оскільки забезпечує структурну цілісність судинної стінки в нормі та при її пошкодженні, підтримує замкнутість кров'яного русла та попереджує кровотечі, підтримує стабільний агрегантний стан крові – створює оптимальні умови для кровоплину і обмінних процесів, запобігає внутрішньосудинному зсіданню крові, забезпечує лізис тромбів з відновленням кровоплину та створенням передумов для оптимальної регенерації пошкоджених тканин. У плазмі крові у вільному стані міститься багато сполук, що беруть участь у процесі зсідання крові.

Відомо, що шляхи запалення і коагуляції тісно пов'язані між собою. Найбільш яскравим проявом порушення гемостазу та реології під впливом запального процесу може бути розвиток гіперкоагуляції, зокрема при гострому холециститі [8, 9].

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) – це життєзагрозливе ускладнення, що об'єднує тром-

боз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). Частота ВТЕ у хірургічних хворих знаходиться у широких межах – 28-65%, що обумовлено різними можливостями їх діагностики в кожній лікувальній установі [17]. Саме масивна ТЕЛА є частою причиною летальності, особливо будучи своєчасно не діагностованою [3, 7].

Враховуючи, що особливістю флеботромбозу є його асимптомний перебіг, який у 10-40% ускладнює хірургічну хворобу, проблема профілактики та лікування венозних тромбоемболічних ускладнень залишається актуальною і дотепер невирішеною проблемою сучасної клінічної медицини. Раннє виявлення та пошук ефективних профілактичних заходів попередження тромбоемболічних ускладнень у хворих з гострим холециститом є складною і досі не розв'язаною проблемою. З'ясування гемостазіологічного статусу у хворих з ГКХ і його ускладнення викликає поглиблений інтерес.

Ціль: з'ясування стану зсідальної системи крові та оцінка ризику виникнення ВТЕ за ходом лікування пацієнтів з ГКХ та його ускладненнями.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження склав ретроспективний аналіз результатів лікування 206 пацієнтів з ГКХ та його ускладненнями у клініці кафедри хірургії та ендоскопії ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького (Комунальне некомерційне підприємство «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова», ВП «Лікарня Святого Пантелеймона») за період 2014-2018 р. р. Серед вибірки за гендерним складом переважали жінки – 135 (65,5%) осіб. Віковий розподіл пацієнтів був від 18 до 90 років (середній вік – $60,8 \pm 15,83$ років). Тривалість перебування хворих у стаціонарі становила від 1 до 41 діб. В усіх випадках виявлено форми гострого калькульозного холециститу: флегмонозний – 86 (41,7%), гангренозний – 115 (55,8%), перфоративний – 5 (2,4%) хворих.

Всю вибірку розділено на дві групи: пацієнти з неускладненим ГКХ – 77,7% та ускладненими його формами – 22,3%. Основні параметри цих груп показано на Табл. 1.

Таблиця 1

Основні характеристики вибірки хворих

Групи ГКХ	неускладнений		ускладнений		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вік (роки)						
до 44	28	17,5	2	4,3	30	14,6
44 - 60	55	34,4	7	15,2	62	30,1
61 - 75	58	36,3	20	43,5	78	37,8
понад 75*	19	11,8	17	37,0	36	17,5
середній (СД)	58,3±15,53	69,5±13,78	60,8±15,83			
Стать						
чоловіки	54	33,7	17	37,0	71	34,5
жінки	106	66,3	29	63,0	135	65,5
Кількість ліжко-днів						
до 5	16	10,0	5	10,9	21	10,2
5 - 10*	89	55,6	14	30,4	103	50,0
понад 10	55	34,4	27	58,7	82	39,8
Форми ГКХ						
флегмонозний	57	35,4	31	67,4	88	42,7
гангренозний	103	64,6	15	32,6	118	57,3
Супровідна патологія						
відсутня	62	38,8	12	26,1	74	35,9
наявна	98	61,2	34	73,9	132	64,1
Проведене лікування						
оперовано	152	95,0	42	84,0	190	92,2
Результат лікування						
виписано	157	98,1	42	91,3	199	96,6
померло*	3	1,9	4	8,7	7	3,4
Всього	160	77,7	46	22,3	206	100

Примітка: * Різниця між групами істотна ($p < 0,05$).

Як бачимо з Табл. 1, кількість ускладнень ГКХ значимо перевищує у хворих понад 75 років та призводить до істотного збільшення тривалості ліжко-дня порівняно з неускладненим перебігом захворювання, а також обумовлює істотне зростання післяопераційної летальності.

Найчастіші ускладнення у пацієнтів з ГКХ були пов'язані з транзитом конкрементів у загальну жовчну протоку (29 хворих – 14,1%): холедохолітиаз з механічною жовтяницею та

гострим гнійним холангітом – у 22 (10,7%), холедохолітиаз з механічною жовтяницею – у 5 (2,4%) та холедохолітиаз – у 2 (0,97%). У 14 (6,8%) хворих виражені запально-деструктивні зміни стінки міхура призвели до виникнення перивезикального абсцесу – у 11 (5,3%), перфорації стінки міхура з дифузним жовчним перитонітом – у 3 (1,5%) та біліодигестивної нориці – у 1 (0,5%). У 2 (1%) пацієнтів діагностовано поєднання міхурових та протокових ускладнень, а саме перивезикального абсцесу з

холедохолітіазом, механічною жовтяницею та гострим гнійним холангітом.

Тяжкість стану хворих, окрім вираженості ГКХ та його ускладнень, поглиблювалась наявністю у більшості пацієнтів супровідної патології (132 хворих – 64,1%). Серед них переважали серцево-судинні захворювання: ішемічна хвороба серця (97 – 47,1%) та гіпертонічна хвороба (99 – 48,1%). Загострення хронічного гастриту виявлено у 15 (7,3%), хронічні обструктивні захворювання легень – у 5 (2,4), цукровий діабет – у 3 (1,5%), цереброваскулярна хвороба з перенесеним в минулому гострим порушенням мозкового кровообігу – у 2 (0,97%) та автоімунний тиреоїдит – в 1 (0,5%) хворого.

Особливу увагу приділено дослідженню гемостазіологічного потенціалу крові. Оскільки рутинні загально-лабораторні показники крові в більшості не дають можливості оцінити стан системи гемостазу, поглиблено досліджено показники зсідання крові з метою скринінг-діагностики розладів гемостазу у хворих з ГКХ та його ускладненнями. Окрему зацікавленість приділено маркерам зсідальної системи – протромбіновому часу, протромбіновому індексу, фібриногену. Забір крові здійснювали тричі (в 1-й, 3-й день та при виписці).

За допомогою ультразвукової діагностики можна оцінити стан кровоносних судин та своєчасно виявити небезпечні захворювання. Одне з них – варикозне розширення вен, яке може загрожувати серйозними наслідками. Незважаючи на високий відсоток пацієнтів з ГКХ із високим ризиком виникнення ВТЕ, ультразвукове сканування судин нижніх кінцівок було виконане лише у окремих (4) хворих, причому в усіх виявлено судинну патологію, зокрема, у 2-х – варикозне розширення вен нижніх кінцівок, у 1 – тромбофлебіт та у 1 – артерійну оклюзію. Всім іншим пацієнтам УЗД обстеження судин нижніх кінцівок не проводилось.

D-димери є маркером тромбоутворення і фібринолізу, їхнє визначення дозволяє виявити активацію системи зсідання, а також інтенсивність патологічних процесів, що про-

тікають з фібринолізом. Тому важливу роль в діагностиці розвитку ВТЕ має дослідження D-димерів крові, однак дана методика не проводилась пацієнтам ретроспективної групи хворих з гострим холециститом у зв'язку з відсутністю даного обстеження в протоколі лікування хворих з гострим калькульозним холециститом.

Загалом, оцінювали клінічні характеристики, лабораторні показники та результати інструментальних досліджень, які могли б бути потенційними предикторами виникнення ВТЕ при лікуванні хворих з ГКХ та його ускладненнями. Отримані результати обробляли за допомогою пакету програм "STATISTICA FOR WINDOWS 5.5" (StatSoft USA, 1998). Для оцінки таблиць спряженості застосовували точний критерій Фішера у разі таблиць 2x2, критерій Манна-Уїтні для рангових показників та непарний t-критерій для параметричного показника (віку).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З усієї вибірки операцію на жовчному міхурі виконано у 190 (92,2%) пацієнтів, з них, у 129 (62,6%) – лапароскопічну холецистектомію, у 61 (29,6%) – конвенційну холецистектомію. Операція холецистектомії тривала від 15 хв. до 1,5 год. (середня тривалість $65 \pm 46,15$ хв.).

У зв'язку з протоковими ускладненнями 25 (13,2%) пацієнтам з ГКХ в доповнення основного лікування виконано різні види санації позапечінкових жовчних протоків: ЕРХПГ + папілосфінктеротомія + літоекстракція – у 18 (9,5), ЕРХПГ + папілосфінктеротомія + літоекстракція + стентування протоки – у 1 (0,5%), холедохостомія за Робсоном – у 3 (1,5%), холедохостомія за Піковським – у 2 (1%), холедохостомія за Холстедом – у 1 (0,4%).

Також у 8 неоперованих хворих з тяжкою супутньою патологією та високим операційним ризиком було проведено тільки ЕРХПГ з папілосфінктеротомією та літоекстракцією, що стало остаточним методом лікування цих осіб.

Коагуляційні порушення, які проявляються тромбофіліями, є супутником багатьох захво-

рювань, а невчасно діагностовані та некореговані передтромботичні стани призводять до тромбозів і тромбоемболій, що часто закінчується інвалідизацією або смертю хворого, тому лабораторна оцінка гемостазу є обов'язковою у хворих з гострим холециститом. Здійснено дослідження зсідальної системи крові та виявлено, що наявна гіперкоагуляція у значній кількості хворих з ГКХ (Табл. 2).

З усієї вибірки за ходом лабораторного обстеження у пацієнтів з ускладненим ГКХ досліджено стан зсідальної системи, при якому виявлено наявність нормокоагуляції у 19,2% хворих, гіпокоагуляції – у 30,4% та гіперкоагуляції – у 50,4%. Дослідження гемостазіограми у хворих із ускладненим ГКХ виявило гіпокоагуляцію з такими параметрами: протромбіновий час – 17", протромбіновий індекс – 74,2%, фібриноген – 2,63 г/л, гіперкоагуляцію з наступними показниками: протромбіновий час – 6,5", протромбіновий індекс – 130,2 %, фібриноген – 6,5 г/л.

Ризик виникнення ВТЕ при лікуванні хворих з ГКХ та його ускладненнями оцінено за

шкалою J. Caprini [1] і виявлено, що більшість (понад 71,8%) осіб має високий та дуже високий ризик тромбоемболічних ускладнень, а саме: низький ризик – 5,8%, середній – 12,6%, високий – 45,2%, дуже високий – 36,4%.

Проведено порівняльну характеристику щодо цього показника при наявності ускладнень ГКХ та без них (Табл. 3).

З Табл. 3 випливає, що число пацієнтів з ускладненим ГКХ із вкрай високим ризиком виникнення ВТЕ, суттєво перевищує ($p < 0,05$) відповідне без ускладнень. Це у подальшому може призводити до появи ВТЕ у хворих з ГКХ.

Враховуючи характер патології, тривалість операційного втручання та стан пацієнтів, 40 (19,4%) осіб отримали специфічну профілактику ВТЕ, а саме: еноксапарин 0,2 – 12 пацієнтів, еноксапарин 0,4 – 24, еноксапарин 0,2 – 2, надропарин 0,3 – 1.

У результаті лікування пацієнтів з ГКХ та його ускладненнями помер 1 хворий, загальна летальність – 0,5%. Причиною летального наслідку стало виникнення гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом із

Таблиця 2

Показники зсідальної системи крові у хворих з ГКХ

Показники коагуляції	неускладнений ГКХ	ускладнений ГКХ
гіпокоагуляція	19,5%	30,4%
нормокоагуляція	51,6%	19,2%
гіперкоагуляція	28,9%	50,4%*

Примітка: * Різниця між групами істотна ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Показники ризику ВТЕ за шкалою J. Caprini

Ризик ВТЕ	неускладнений ГКХ		ускладнений ГКХ	
	абс.	%	абс.	%
низький	10	6,2	2	4,3
середній	24	15,0	2	4,3
високий*	75	46,9	18	39,1
дуже високий*	51	31,9	24	52,3
Разом	160	100	46	100

Примітка: * Різниця між групами істотна ($p < 0,05$).

тромбоемболією гілок мозкової артерії, флєботромбозом вен нижніх кінцівок та тяжкого септичного процесу (гострий гангренозний, перфораційний холецистит, дифузний жовчний перитоніт) і вираженої супровідної патології (ІХС, миготлива аритмія).

ВИСНОВКИ

1. Гіперкоагуляція наявна у 79,3% у хворих з неускладненим і ускладненим ГКХ.
2. Поява ускладнень ГКХ призводить до розвитку гіперкоагуляції у 50,4% хворих.
3. Число пацієнтів з ускладненим ГКХ із вкрай високим ризиком виникнення ВТЕ за шкалою J. Caprini суттєво перевищує ($p < 0,05$) відповідне без ускладнень і складає 52,2%.
4. Внесення в протокол обстеження визначення D-димерів крові та ультрасонографічне сканування вен нижніх кінцівок сприятиме ранньому виявленню, профілактиці і лікуванню ВТЕ.

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. Caprini JA. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2010; 16: 448-52. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32833c3d3e.
2. Chen CH, Lin CL, Kao CH. The Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Gallstones. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(8): 2930. DOI: 10.3390/ijerph17082930.
3. Di Nisio M, van Ec N, Biller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary Lancet. 2016; 388: 3060-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
4. Fan LL, Chen BH, Dai ZJ. The relation between gallstone disease and cardiovascular disease. *Sci. Rep*. 2017; 7: 15104. DOI: 10.1038/s41598-017-15430-5.
5. Kearon C, Ageno W, Cannegieters SC. Categorization of patients as having provoked or unprovoked VTE: Guidance from the SSC of ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14: 1480-3. DOI: 10.1111/jth.13336.
6. Upala S, Sanguankeo A, Jaruvongvanich V. Gallstone disease and the risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Scand. J. Surg.* 2017; 106: 21-7. DOI: 10.1177/1457496916650998.
7. Comitalo JB. Laparoscopic cholecystectomy and newer techniques of gallbladder removal. *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2018; 3: 406. DOI: 10.4293/108680812X13427982377184.
8. Stein PD, Matta F, Sabra MJ. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis following laparoscopic cholecystectomy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014; 3: 233-7. DOI:10.1177/1076029613502255.
9. Güleç B. Lower extremity venous changes in pneumoperitoneum during laparoscopic surgery. *ANZ journal of surgery*. 2006; 10: 904-6. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03906.x.
10. Milic DJ. Coagulation status and the presence of postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surgical endoscopy*. 2007; 9: 1588-92. DOI: 10.1007/s00464-006-9179-3.
11. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *The American Journal of Surgery*. 2010; 1: S3-S10. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.10.006.
12. Imamura, Hajime. The impact of antithrombotic therapy in patients undergoing emergency laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis - A single center experience. *Asian journal of endoscopic surgery*. 2020; 359-65. DOI: 10.1111/ases.12751.
13. Yoshimoto, Masashi. Emergent cholecystectomy in patients on antithrombotic therapy. *Scientific reports*. 2020; 10.1: 1-9. DOI: 10.1038/s41598-020-67272-3.
14. Okamoto, Kohji. Tokyo Guidelines 2018: flow-chart for the management of acute cholecystitis. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences*. 2018; 25.1: 55-72. DOI: 10.1002/jhbp.516.

15. Yoshimoto, Masashi. Emergent cholecystectomy in patients on antithrombotic therapy. *Scientific reports* 10.1. 2020: 1-9. DOI: 10.1038/s41598-020-67272-3.
16. Joseph, Bellal. An acute care surgery dilemma: emergent laparoscopic cholecystectomy in patients on aspirin therapy. *The American Journal of Surgery*. 2015; 209.4: 689-94. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.04.014.
17. Imamura, Hajime. The impact of antithrombotic therapy in patients undergoing emergency laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis -A single center experience. *Asian journal of endoscopic surgery*. 2020; 13.3: 359-65. DOI: 10.1111/ases.12751.

Article history:

Received: 17.02.2023

Revision requested: 25.02.2023

Revision received: 10.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

CONDITION OF THE BLOOD COAGULATION SYSTEM AND RISK OF VENOUS THROMBOSIS AND EMBOLISM IN ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS AND ITS COMPLICATIONS

¹ Matviychuk B.O., ^{1,2} Kavka M.R., ^{1,2} Matviychuk O.B., ^{1,2} Samchuk O.O.

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Municipal non-profit enterprise «1st Territorial medical association of Lviv»
St. Panteleimon Hospital, Lviv, Ukraine.

kavka.maria89@gmail.com

Background. Acute calculous cholecystitis (ACC) is one of the most frequent causes of urgent hospitalization in general surgical departments. It is known that the pathways of inflammation and coagulation are closely related. The most striking manifestation of a violation of hemostasis and rheology under the influence of the inflammatory process is the development of hypercoagulation in acute cholecystitis.

Aim: determine the condition of the blood coagulation system and assessing the risk of venous thrombosis and embolism (VTE) during treatment of patients with acute calculous cholecystitis and its complications.

Materials and methods. The design of the study was retrospective analysis of the results of treatment of 206 patients with acute calculous cholecystitis (ACC) and its complications in the Department of surgery and endoscopy of Postgraduate education faculty, Lviv Danylo Halytsky national medical university (at Municipal non-profit enterprise «1st Territorial medical association of Lviv», St. Panteleimon hospital) for the period 2014-2018. Women predominated – 135 (65.5%). Age distribution of patients ranged 18-90 (average – 60.8±15.83). The length of stay of patients in the hospital ranged 1-41 days. Following forms of ACC were: phlegmonous – 86 (41.7%), gangrenous – 115 (55.8%), perforated – 5 (2.4%) patients.

Results. Of the entire cohort, cholecystomy was performed in 190 (92.2%) patients, of which 129 (62.6%) underwent laparoscopic and 61 (29.6%) – conventional. Cholecystectomy lasted from 15 min to 1.5 hours (average duration 65±46.15 min). During the laboratory examination in patients with complicated ACC, coagulation system was studied, in which the presence of normocoagulation was detected in 19.2% of patients, hypocoagulation – in 30.4% and hypercoagulation – in 50.4%. Examination of the hemostasiogram in patients with complicated ACC revealed hypocoagulation with the following parameters: prothrombin time – 17", prothrombin index – 74.2%, fibrinogen – 2.63 g/L; hypercoagulation with the following indicators: prothrombin time – 6.5", prothrombin index – 130.2%, fibrinogen – 6.5 g/L. The risk of VTE in the treatment of patients with ACC and its complications was assessed by the J. Caprini scale and found that the vast majority (over 71.8%) of patients have a high and very high risk of thromboembolic complications, namely: low risk – 5.8%; average – 12.6%; high – 45.2%; very high – 36.4%.

Conclusion. Hypercoagulation is present in 79.3% of patients with uncomplicated and complicated ACC. The appearance of complications of ACC leads to the development of hypercoagulation in 50.4% of patients. Number of patients with complicated ACC with an extremely high risk of VTE according to J. Caprini scale significantly exceeds ($p < 0.05$) the number without complications and is 52.2%. Inclusion of test for blood D-dimers in the examination protocol and ultrasonographic scanning of the veins of the lower extremities will facilitate the early detection, prevention and treatment of VTE.

Key words: acute calculous cholecystitis, forms of cholecystitis, risk of venous thrombosis and embolism.

ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО МОНІТОРИНГУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ РІЗНИХ ПРОФІЛЯХ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЕДНЬОГО ТА ПОХИЛОГО ВІКУ

Пасько В. С. <https://orcid.org/0000-0002-4124-3100>

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, Україна

victoriapasko@ukr.net

Актуальність. Недостатнє нічне зниження артеріального тиску (АТ) й нічна гіпертонія асоціюються зі збільшенням ризику смерті незалежно від рівня середньодобового АТ. Через що вивчення добових профілів АТ у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) різних вікових категорій з огляду на високий ризик тромботичних ускладнень є вельми актуальним.

Ціль: визначення особливостей показників добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) в хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії середнього та похилого віку при різних профілях АТ.

Матеріали та методи. Показники ДМАТ визначені у 125 пацієнтів, яких розділили на 2 групи. 1 група (n=82) – пацієнти з ГХ середнього віку (45-59 років); 2 група (n=43) – пацієнти з ГХ похилого віку (60-74 роки). В групах обстежених середнього і похилого віку виділяли 2 групи добового профілю АТ: “dipper” і “non-dipper”.

ДМАТ проводили за допомогою портативного реєстратора ABPM-04 (Meditech, Угорщина). АТ вимірювали кожні 15 хвилин вдень (з 6 до 22 години) та через кожні 30 хвилин вночі (з 22 до 6 години). Визначали середньодобові систолічний АТ (САТ), діастолічний АТ (ДАТ) і середній АТ; максимальні САТ і ДАТ протягом доби. Також розраховували добовий індекс (ДІ) – процент зниження нічного АТ у порівнянні із денним, обчислювали у % ДІ САТ, ДІ ДАТ, ДІ середнього АТ.

Результати. Вихідний рівень АТ за величиною середньодобового САТ та ДАТ у хворих середнього віку групи dipper був значуще вищий на 49,6% і відповідав $155,9 \pm 12,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) та 50,4% і був $97,3 \pm 6,1$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Аналогічні результати відмічаються у показників середнього АТ і максимального САТ та ДАТ, які були значуще більші за контрольну групу на 21,5% ($p < 0,05$) і дорівнював $110,0 \pm 3,6$ мм рт. ст. і 21,3% і склав $176,3 \pm 23,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) та 23,6% і становив $117,0 \pm 19,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Вихідний рівень АТ за величиною середньодобового і максимального САТ, середньодобового ДАТ і середнього АТ у хворих групи non-dipper також був значуще вищий на 50,8% ($p < 0,01$) і відповідав значенню $157,1 \pm 12,9$ мм рт. ст. і 27,4% і дорівнював $176,9 \pm 24,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), 63,8% і склав $106,0 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) і 44% і становив $124,3 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). В обстежених хворих похилого віку тільки середньодобовий рівень ДАТ значуще відрізнявся від відповідного показника контролю і був нижчим на 21,4% ($p < 0,05$) і склав $91,5 \pm 0,7$ мм рт. ст. у групі dipper і на 23,1% ($p < 0,01$) і становив $93,5 \pm 0,7$ мм рт. ст. у групі non-dipper.

Висновки. У хворих похилого віку на ГХ II стадії в структурі добового ритму АТ переважає група non-dipper (62,8% проти 37,2%). У хворих похилого віку групи non-dipper середній АТ на 11,1% ($p < 0,05$) є меншим щодо хворих середнього віку.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, артеріальний тиск, добовий моніторинг артеріального тиску, добовий профіль артеріального тиску.

Актуальність. Взаємозв'язок недостатнього зниження АТ й розвитку ускладнень чітко продемонстрований для літніх хворих, зокрема із цукровим діабетом, у яких порушення двофазного ритму АТ відбиває дисфункцію автономної нервової системи [3, 8]. У дослідженні Syst-Eur кожні 10% збільшення відношення

рівня нічного до денного АТ супроводжувалися збільшенням ризику розвитку всіх кінцевих точок на 41%; а відносний ризик смерті при наявності інвертованого добового ритму АТ більш, ніж в 20 разів вищий, ніж у пацієнтів групи dipper. Недостатнє нічне зниження АТ й нічна гіпертонія асоціюються зі збільшенням

ризик смерті незалежно від рівня середньодобового АТ [2, 4, 5, 6, 9, 11, 12]. Через що вивчення добових профілів АТ у хворих на АГ різних вікових категорій з огляду на високий ризик тромботичних ускладнень є вельми актуальним.

Пацієнти з типом добового профілю non-dipper мають втричі вищий ризик атеросклеротичних подій, ніж dipper: підвищеної активності тромбоцитів та запальної відповіді [2, 4, 5, 6, 9, 11, 12].

Ціль: визначення особливостей показників ДМАТ в хворих на ГХ II стадії середнього та похилого віку при різних профілях АТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Показники ДМАТ були визначені у 125 пацієнтів, яких розділили на 2 групи. 1 група (n=82) – пацієнти з ГХ середнього віку (45-59 років); 2 група (n=43) – пацієнти з ГХ похилого віку (60-74 роки). Пацієнти з ГХ 1-ї та 2-ї груп знаходились на стаціонарному двохтижнево-му лікуванні з приводу ГХ II стадії. Крім того, в групах обстежених середнього і похилого віку виділяли 2 групи добового профілю АТ: “dipper” – при достатньому зниженні АТ вночі (ДІ – 10-20 %); “non-dipper” – при недостатньому зниженні АТ в нічний час (ДІ – 0-10 %) [1, 10]. Контрольну групу склали по 15 хворих для кожної з обстежених категорій, співставимих з основними за віком та статтю. До контрольної групи були залучені хворі без АГ, які знаходились на стаціонарному лікуванні з діагнозами хронічного гастриту, дуоденіту, холециститу, атеросклеротичного кардіосклерозу зі стенокардією напруги ФК не вище I, без порушень серцевого ритму і недостатності кровообігу не вище II А стадії за Стражеском М.Д. – Василенком В.Х.

Діагноз та стадію ГХ встановлювали згідно з критеріями ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензій (2013). Для участі в дослідженні не залучали хворих із значними порушеннями серцевого ритму, стабільною стенокардією напруги понад I ФК, недостатністю кровообігу понад II А стадії за Стражеском-Василенком. Не включались також хворі із симптоматични-

ми АГ, а також пацієнти з ожирінням понад 2 ступеня.

Показники ДМАТ визначали за допомогою портативного реєстратора АВРМ-04 (Meditech, Угорщина), відповідно до стандартного протоколу. Вимірювання АТ та окремих інших показників здійснювали кожні 15 хвилин у період денної активності (з 6 до 22 години) та через кожні 30 хвилин у період нічного сну (з 22 до 6 години). Початкове вимірювання показників АТ проводили на обох руках пацієнта і подальшу реєстрацію здійснювали на руці з більшими вихідними значеннями тиску. Визначали і аналізували такі показники: середньодобовий САТ (мм рт. ст.), середньодобовий ДАТ (мм рт. ст.), середній АТ (мм рт. ст.), максимальний САТ протягом доби (мм рт. ст.), максимальний ДАТ протягом доби (мм рт. ст.). Також розраховували ДІ – процент зниження нічного АТ у порівнянні із денним, а саме: обчислювали ДІ САТ (%), ДІ ДАТ (%), ДІ середнього АТ (%).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні аналізу показників ДМАТ нами виявлені відмінності ступеню нічного зниження АТ у хворих на ГХ середнього віку (табл. 1). При аналізі даних показників виявлено, що вихідний рівень АТ за величиною середньодобового САТ та ДАТ у хворих групи dipper був значуще вищий на 49,6% і відповідав $155,9 \pm 12,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) та 50,4% і був $97,3 \pm 6,1$ мм рт. ст. ($p < 0,01$).

Аналогічні результати відмічаються у показників середнього АТ і максимального САТ та ДАТ, які були значуще більші за контрольну групу на 21,5% ($p < 0,05$) і дорівнював $110,0 \pm 3,6$ мм рт. ст. і 21,3% і склав $176,3 \pm 23,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) та 23,6% і становив $117,0 \pm 19,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Вихідний рівень АТ за величиною середньодобового і максимального САТ, середньодобового ДАТ і середнього АТ у хворих групи non-dipper також був значуще вищий на 50,8% ($p < 0,01$) і відповідав значенню $157,1 \pm 12,9$ мм рт. ст. і 27,4% і дорівнював $176,9 \pm 24,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), 63,8% і склав $106,0 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) і 44% і становив $124,3 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Таблиця 1

**Показники ДМАТ залежно від добового ритму АТ (dipper, non-dipper) у хворих на ГХ
середнього віку та контролю (M±σ)**

Показники	Розподіл обстежених групами			P
	Група Dipper (n=44)	Група non-dipper (n=40)	Контроль (n=15)	
Середньодобовий САТ (мм рт. ст.)	155,9±12,0	157,1±12,9	104,2±3,1	P1 > 0,05 P2 < 0,001 P3 < 0,01
Середньодобовий ДАТ (мм рт. ст.)	97,3±6,1	106,0±1,0	64,7±3,7	P1 > 0,05 P2 < 0,01 P3 < 0,001
Середній АТ (мм рт. ст.)	110,0±3,6	124,3±6,8	86,4±7,5	P1 > 0,05 P2 < 0,05 P3 < 0,05
Максимальний САТ (мм рт. ст.)	176,3±23,5	176,9±24,0	138,8±8,3	P1 > 0,05 P2 < 0,05 P3 < 0,05
Максимальний ДАТ (мм рт. ст.)	117,0±19,2	113,8±23,3	89,4±9,7	P1 > 0,05 P2 < 0,05 P3 > 0,05
Середня ЧСС (/хв.)	66,5±7,3	64,2±9,8	70,7±1,9	P1 > 0,05 P2 < 0,05 P3 > 0,05
ДІ САТ (%)	14,7±4,3	3,04±5,0	10,8±7,0	P1 < 0,001 P2 > 0,05 P3 < 0,05
ДІ ДАТ (%)	18,8±5,1	7,5±6,5	16,8±10,4	P1 < 0,001 P2 > 0,05 P3 > 0,05
ДІ середнього АТ (%)	17,1±4,5	5,4±5,7	14,2±8,7	P1 < 0,001 P2 > 0,05 P3 > 0,05

Примітки: P1 – статистична значущість різниці між хворими групи dipper та non-dipper,
P2 – статистична значущість різниці між обстеженими групи dipper та контролем,
P3 – статистична значущість різниці між обстеженими групи non-dipper та контролем.

Виразні зміни у хворих групи non-dipper порівняно з dipper відмічались з боку показника ДІ САТ, ДІ ДАТ та ДІ середнього АТ, які були значуще нижчими на 79,3% ($p < 0,001$) і склав $3,04 \pm 5,0\%$, на 60,1% ($p < 0,001$) і відповідав значенню $7,5 \pm 6,5\%$ та на 68,4% ($p < 0,001$) і дорівнював $5,4 \pm 5,7\%$.

В залежності від співвідношень даних добового ритму АТ (dipper і non-dipper) у хво-

рих похилого віку визначили особливості основних показників ДМАТ (табл. 2). В обстежених хворих похилого віку тільки середньодобовий рівень ДАТ значуще відрізнявся від відповідного показника контролю і був нижчим на 21,4% ($p < 0,05$) і склав $91,5 \pm 0,7$ мм рт. ст. у групи dipper та на 23,1% ($p < 0,01$) і становив $93,5 \pm 0,7$ мм рт. ст. у групи non-dipper.

Таблиця 2

Показники ДМАТ залежно від добового ритму АТ (dipper, non-dipper) у хворих на ГХ похилого віку та контролю ($M \pm \sigma$)

Показники	Розподіл обстежених групами			P
	Група Dipper (n=18)	Група non-dipper (n=27)	Контроль (n=15)	
Середньодобовий САТ (мм рт. ст.)	141,5±2,1	159,5±12,0	115,5±8,0	P1>0,05 P2>0,05 P3<0,05
Середньодобовий ДАТ (мм рт. ст.)	91,5±0,7	93,5±0,7	71,9±8,6	P1>0,05 P2 < 0,05 P3 < 0,01
Середній АТ (мм рт. ст.)	96,0±0	110,5±12,0	86,4±7,5	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05
Максимальний САТ (мм рт. ст.)	166,1±17,7	170,7±30,0	146,5±8,6	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05
Максимальний ДАТ (мм рт. ст.)	103,5±15,6	99,1±20,2	93,3±7,4	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05
Середня ЧСС (/хв.)	60,8±7,5	64,2±10,2	68,9±18,4	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05
ДІ САТ (%)	13,8±2,6	5,7±3,7	10,8±7,0	P1 < 0,001 P2 > 0,05 P3 > 0,05
ДІ ДАТ (%)	19,4±3,9	10,5±6,5	16,8±10,4	P1 < 0,01 P2 > 0,05 P3 > 0,05
ДІ середнього АТ (%)	15,8±4,3	8,2±5,0	14,2±8,7	P1 < 0,01 P2 > 0,05 P3 > 0,05

Примітки: P1 – статистична значущість різниці між хворими групи dipper та non-dipper,

P2 – статистична значущість різниці між обстеженими групи dipper та контролем,

P3 – статистична значущість різниці між обстеженими групи non-dipper та контролем.

Добовий профіль АТ у хворих на ГХ II стадії середнього віку характеризувався співвідношенням типів dipper і non-dipper 53,7% і 46,3% (табл. 3). У хворих на ГХ похилого віку ці співвідношення були 37,2% проти 62,8%. Це свідчить про переваження в структурі добового ритму АТ хворих похилого віку групи non-dipper порівняно з хворими середнього віку [7]. Таким чином, у 62,8% хворих похилого віку

та у 46,3% хворих середнього віку визначалося порушення циркадного профілю АТ протягом доби.

При порівнянні показників ДМАТ у хворих середнього та похилого віку групи non-dipper слід підкреслити, що між двома групами спостерігались зміни АТ, зокрема, у хворих старшого віку зменшується АТ, а саме середній на 11,1% ($p<0,05$) значуще до хворих середнього віку.

Таблиця 3

Порівняння показників ДМАТ у хворих різних вікових груп (М±σ)

Показники	Розподіл обстежених групами				Р
	Група dipper		Група non-dipper		
	1 група (n=44)	2 група (n=18)	1 група (n=40)	2 група (n=27)	
Середньодобовий САТ (мм рт. ст.)	155,9±12,0	141,5±2,1	157,1±12,9	159,5±12,0	P1>0,05 P2>0,05
Середньодобовий ДАТ (мм рт. ст.)	97,3±6,1	91,5±0,7	106,0±1,0	93,5±0,7	P1>0,05 P2>0,05
Середній АТ (мм рт. ст.)	110,0±3,6	96,0±0,1	124,3±6,8	110,5±12,0	P1 > 0,05 P2 < 0,05
Максимальний САТ (мм рт. ст.)	176,3±23,5	166,1±17,7	176,9±24,0	170,7±29,7	P1>0,05 P2>0,05
Максимальний ДАТ (мм рт. ст.)	117,0±19,2	103,5±15,6	113,8±23,3	99,1±20,2	P1 < 0,05 P2 > 0,05
Середня ЧСС (/хв.)	66,5±7,3	60,8±7,5	64,2±9,8	64,2±10,2	P1 < 0,05 P2 > 0,05
ДІ САТ (%)	14,7±4,3	13,8±2,6	3,0±0,5	5,7±3,7	P1>0,05 P2>0,05
ДІ ДАТ (%)	18,8±5,1	19,4±3,9	7,5±6,5	10,5±6,5	P1>0,05 P2>0,05
ДІ середнього АТ (%)	17,1±4,5	15,8±4,3	5,4±5,7	8,2±5,0	P1>0,05 P2>0,05

Примітки: P1 – статистична значущість різниці між хворими 1 та 2 групи dipper,
P2 – статистична значущість різниці між хворими 1 та 2 групи non-dipper.

ВИСНОВКИ

У хворих похилого віку на ГХ II стадії в структурі добового ритму АТ переважає група non-dipper (62,8% проти 37,2%). У хворих похилого віку групи non-dipper середній АТ на 11,1% (p<0,05) є меншим щодо хворих середнього віку.

REFERENCES

1. Araújo S., Rouxinol-Dias A., Mesquita-Bastos J., Silva J., Barbosa L., Polónia J. Ambulatory blood pressure monitoring profiles in a cross-sectional analysis of a large database of normotensive and true or suspected hypertensive patients. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(4):319-327. DOI: 10.1016/j.repc.2017.07.009.
2. Boos C. J., Toon L. T., Almahdi H. The relationship between ambulatory arterial stiffness, inflammation, blood pressure dipping and cardiovascular outcomes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):139. DOI: 10.1186/s12872-021-01946-2.
3. Chiriaco M., Sacchetta L., Forotti G., Leonetti S., Nesti L., Taddei S., Natali A., Solini A., Tricò D. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure patterns in diabetes: A 21-year longitudinal study. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(11):2127-2137. DOI: 10.1111/dom.14798.
4. Fabbian F., Tonelli L., De Giorgi A., Cappadona R., Pasin M., Manfredini R. Early prognostic value of nocturnal blood pressure: a single-centre experience. *Blood Press Monit*. 2019;24(3):120-122. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000375.

5. Gosse P, Doublet J, Gaudissard J, Boulestreau R., Cremer A. Long-term evolution of ambulatory blood pressure and cardiovascular events in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2022;36(6):517-523. DOI: 10.1038/s41371-021-00538-z.
6. Hoshida S., Tomitani N., Kario K. Maximum ambulatory daytime blood pressure and risk of stroke in individuals with higher ambulatory arterial stiffness index: the JAMP study. *Hypertens Res*. 2023;46(1):84-90. DOI: 10.1038/s41440-022-01048-2.
7. Kaul U., Omboni S., Arambam P., Rao S., Kapoor S., Swahney J. P. S., Sharma K., Nair T., Chopda M., Hiremath J., Ponde C. K., Oommen A., Srinivas B. C., Suvarna V., Jasuja S., Borges E., Verberk W. J. Blood pressure related to age: The India ABPM study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(12):1784-1794. DOI: 10.1111/jch.13744.
8. Kim Y-S., Davis S. C. A. T., Stok W. J., van Ittersum F. J., van Lieshout J. J. Impaired nocturnal blood pressure dipping in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res*. 2019;42(1):59-66. DOI: 10.1038/s41440-018-0130-5.
9. Nakanishi K., Jin Z., Homma S., Elkind M. S. V., Rundek T., Schwartz J. E., Lee T. C., Tugcu A., Yoshita M., De Carli C., Wright C.B., Sacco R. L., Di Tullio M. R. Night-time systolic blood pressure and subclinical cerebrovascular disease: the Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(7):765-771. DOI: 10.1093/ehjci/jej221.
10. O'Brien E., Kario K, Staessen J. A., de la Sierra A., Ohkubo T. Patterns of ambulatory blood pressure: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(7):1112-1115. DOI: 10.1111/jch.13277.
11. Tadic M., Cuspidi C., Celic V., Petrovic O., Pencic B., Mancia G., Grassi G., Ivanovic B. The prognostic importance of right ventricular remodeling and the circadian blood pressure pattern on the long-term cardiovascular outcome. *J Hypertens*. 2020;38(8):1525-1530. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002432
12. Turan T., Özderya A., Sahin S., Kul S., Konuş A. H., Kara F., Uzun G., Akyüz A. R., Sayin M. R. Abnormal circadian blood pressure variation is associated with SYNTAX scores in hospitalized patients with acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119 (1): 76-84. DOI: 10.36660/abc.20210546.

Article history:

Received: 09.03.2023

Revision requested: 12.03.2023

Revision received: 21.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

FEATURES OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING WITH DIFFERENT BLOOD PRESSURE
PROFILES IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE OF MIDDLE AND ELDERLY AGE

Pasko V.S.

*State institution of science «Research and practical center of preventive and clinical medicine» State administrative
department, Kyiv, Ukraine*

victoriapasko@ukr.net

Background. Insufficient night-time reduction of blood pressure (BP) and night hypertension are associated with an increased risk of death regardless of the average daily BP. The study of daily BP profiles is very relevant in patients with hypertension of different age categories due to the high risk of thrombotic complications.

Aim: of the study was to determine the peculiarities of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) indices in middle-aged and elderly hypertensive patients depending on the daily BP profile.

Materials and methods. ABPM indicators were determined in 125 patients who were divided into 2 groups. 1st group (n=82) – middle-aged hypertensive patients (45-59 years old); 2nd group (n=43) – elderly hypertensive patients (60-74 years old). In the groups of middle-aged and elderly subjects 2 groups of daily BP profiles were distinguished: «dipper» and «non-dipper».

Indices of ABPM were determined using a portable recorder ABPM-04 (company «Meditech», Hungary). Measurements of BP were performed every 15 minutes during the day (from 6 to 22 hours) and every 30 minutes at night (from 22 to 6 hours). We determined the following indices: the average daily systolic BP (SBP) (mm Hg), the average daily diastolic BP (DBP) (mm Hg), the average BP (mm Hg); the maximal daily SBP (mm Hg), the maximal daily DBP (mm Hg). The daily index (DI) was also calculated – the percentage of BP decrease at night compared to daytime BP calculated in % DI of SBP, DI of DBP, DI of average BP.

Results. The baseline BP level in the average daily SBP and DBP in middle-aged patients of dipper group was significantly higher by 49,6% and corresponded to $155,9 \pm 12,0$ mm Hg ($p < 0,001$) and 50,4% and was $97,3 \pm 6,1$ mm Hg ($p < 0,01$). Similar results are observed in the average BP and the maximal daily SBP and the maximal daily DBP values which were significantly higher than the control group by 21,5% ($p < 0,05$) and equaled $110,0 \pm 3,6$ mm Hg and 21,3% and amounted to $176,3 \pm 23,5$ mm Hg ($p < 0,05$) and 23,6% and amounted to $117,0 \pm 19,2$ mm Hg ($p < 0,05$). The baseline BP level in the average daily and maximal SBP, the average daily DBP and the average BP in patients of non-dipper group was significantly higher by 50,8% ($p < 0,01$) and corresponded to $157,1 \pm 12,9$ mm Hg and 27,4% and equal to $176,9 \pm 24,0$ mm Hg ($p < 0,05$), 63,8% and amounted to $106,0 \pm 1,0$ mm Hg ($p < 0,05$) and 44% and was $124,3 \pm 6,8$ mm Hg ($p < 0,05$) too. In the surveyed elderly patients only the average daily DBP was significantly different from the corresponding control indicator and was lower by 21,4% ($p < 0,05$) and amounted to $91,5 \pm 0,7$ mm Hg in dipper and 23,1% ($p < 0,01$) and was $93,5 \pm 0,7$ mm Hg in non-dipper group.

Conclusion. Non-dipper group predominates in the structure of daily BP rhythm in elderly hypertensive patients (62,8% versus 37,2%). The average BP decreases in elderly patients of non-dipper group by 11,1% ($p < 0,05$) reliably to patients of middle age.

Key words: arterial hypertension, essential hypertension, blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, daily blood pressure profile.

ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНСУЛЬТУ ТА ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

Слободян Ж.Г. <https://orcid.org/0009-0000-1608-3216>

Савицький І.В. <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», Київ, Україна

prof_s.i.v@ukr.net

Актуальність. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я на 2021 рік у 615 млн. осіб (близько 10 % населення світу) виявлено симптоми депресивних або тривожних розладів. Серед основних причин смертності населення перше місце продовжують посідати хвороби системи кровообігу, а прогнози вказують на збереження тенденції до зростання. Тому вивчення розвитку тривожно-депресивних розладів на тлі ішемічного інсульту є актуальним.

Ціль: дослідити особливості ТДР на тлі експериментального ішемічного інсульту у щурів.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведено на 30 нелінійних лабораторних щурах, які були розподілені на 3 групи: 1 група – інтактний контроль, 2 група – тварини групи зі змодельованим ішемічним інсультом; 3 група – щури зі змодельованим ішемічним інсультом та тривожно-депресивними розладами. Відтворення ішемічного інсульту у щурів проводили за допомогою моделі ендovasкулярної оклюзії середньої мозкової артерії (фокальна ішемія) за E. Z. Longa. Для поглибленого вивчення патофізіологічних ланок тривожно-депресивних розладів було обрано модель резерпін-індукованої депресії у щурів.

Для оцінки експериментальних поведінкових моделей депресії на лабораторних щурах були використані тести – «відкрите поле» та «піднесений хрестоподібний лабіринт».

Результати. Результати тесту «відкрите поле» показали, що як за умов експериментального ішемічного інсульту, так і при коморбідній патології у щурів достовірно знижуються показники локомоторної та орієнтовно-дослідницької активності експериментальних тварин, при цьому достовірно не впливаючи на показники вегетативного супроводу емоційних реакцій. Одержані дані тесту «піднесений хрестоподібний лабіринт» підтверджувалися вірогідним збільшення часу перебування щурів в темних рукавах лабіринту (маркер посилення тривожності) та зниженням часу перебування в освітлених ділянках. Зокрема, у групі тварин зі змодельованим ішемічним інсультом латентний період входу до темної камери зростає ($p < 0,05$), як і у щурів із коморбідною патологією ($p < 0,05$) порівняно із інтактною групою.

Відмічалось вірогідне зниження як часу перебування в освітлених рукавах, так і кількості відвідувань освітлених рукавів у обох експериментальних групах тварин.

Висновки. За умов ішемічного інсульту відмічали значні зміни психофізіологічних тестів, однак у тварин зі змодельованою коморбідною патологією спостерігалися більш виражені зміни всіх показників, що свідчило про посилення тривожності та змін емоційного статусу. Одержані результати потребують більшого поглибленого вивчення патофізіологічних механізмів депресивно-тривожних розладів на тлі цереброваскулярних змін.

Ключові слова: ішемічний інсульт, тривожно-депресивні розлади, патогенез.

Актуальність. XXI століття – час стресів і перевантажень, переважно психічних. За даними епідеміологічних досліджень Національного інституту психічного здоров'я, поширення психічних розладів в популяції становить 32,7 %, серед яких депресії складають 6 %, тривожні розлади – 8,3 %. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я на 2021 рік у 615 млн.

осіб (близько 10 % населення світу) виявлено симптоми депресивних або тривожних розладів [1]. Серед основних причин смертності населення перше місце продовжують посідати хвороби системи кровообігу, а прогнози вказують на збереження тенденції до зростання. Актуальність проблеми мозкового інсульту обумовлена частотою захворювання, тяжкими його наслідками та

недостатньою ефективністю лікування. Інсульт обумовлює 5,7 млн. смертей в усьому світі, і як причина смерті поступається лише ішемічній хворобі серця. Експерти вважають, що до 2025 року кількість хворих на інсульт зросте на 1/3, з яких більшість особи працездатного віку [2].

Встановлено, що інсульт є чинником розвитку депресії у літньому віці, однак існує і зворотній зв'язок: депресія підвищує ризик виникнення транзиторних ішемічних атак та інсульту, і ця кореляція залежить від численних факторів [3]. Тому встановлення особливостей розвитку тривожно-депресивних розладів (ТДР) на тлі ішемічного інсульту є актуальним та доцільним.

Ціль: дослідити особливості ТДР на тлі експериментального ішемічного інсульту у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проведено на 30 нелінійних лабораторних щурах, які були розподілені на 3 групи: 1 група – інтактний контроль (тварини отримували воду дистильовану), 2 група – тварини групи зі змодельованим ішемічним інсультом; 3 група – щури зі змодельованим ішемічним інсультом та ТДР.

Відтворення ішемічного інсульту у щурів проводили за допомогою моделі ендovasкулярної оклюзії середньої мозкової артерії (фокальна ішемія) за E. Z. Longa. Попередньо щурам проводили анестезію, операційне поле обробляли розчином хлоргексидину 0,05 %. Після цього виконували розріз в області шиї, із правого боку виділяли загальну сонну артерію, зовнішню сонну артерію та внутрішню сонну артерію. Загальну сонну артерію пережимали судинною кліпсою, на зовнішню сонну артерію накладали лігатуру із вікрилу № 3. Внутрішню сонну артерію перерізували ножицями на відстані 3-5 мм від біфуркації. Нейлонову нитку діаметром 0,25 мм, покриту силіконом та оброблену розчином гепарину, вводили через відрізок внутрішньої сонної артерії в зовнішню сонну артерію на глибину 19-21 мм та фіксували судинною кліпсою. Кровоток перекривали на 60 хв, після чого нитку видаляли. Після цього внутрішню сонну артерію закривали коагуля-

цією до повної герметичності та в подальшому знімали судинні кліпси. Наприкінці операції розріз ушивали вікрилом № 4 та обробляли 5 % розчином брильянтового зеленого. Після операції виконували безперервну термометрію із підтримкою температури на рівні фізіологічної норми за допомогою інфрачервоних ламп. Під час операції температуру тіла підтримували за допомогою грілки. Середня тривалість проведення операції складала 7-10 хв [4, 5, 7].

Для поглибленого вивчення патофізіологічних ланок ТДР було обрано модель резерпін-індукованої депресії у щурів. Резерпін вводили щурам внутрішньоочеревинно у вигляді суспензії, стабілізованої твіном-80, дозою 4 мг/кг [4, 6]. Визначали вихідні показники ректальної температури. Через 4 год після ін'єкції резерпіну повторно визначали ректальну температуру.

Для оцінки експериментальних поведінкових моделей депресії на лабораторних щурах були використані наступні тести [4].

Тест «Відкрите поле». Прилад для тесту відкрите поле представляє собою білу квадратну платформу на ніжках розмірами: 60×60 см (довжина×ширина), борти висотою 30 см. Підлога платформи розділена на 16 однакових квадратів (15×15 см) із отворами діаметром 4 см у центрі кожного квадрата. Впродовж 3 хв спостереження реєстрували наступні параметри поведінки тварин: кількість перетнутих квадратів, обстежених отворів, вертикальних стійок, активів гримінгу, фекальних болюсів, уринацій [4, 7].

Тест «Піднесений хрестоподібний лабіринт» використовували з метою вивчення тривожності у щурів. Прилад складається з двох відкритих скляних «рукавів» розміром 50×10 см (довжина×ширина) та двох розміщених навхрест непрозорих закритих «рукавів» розміром 50×10×10 см (довжина×ширина×висота), які зверху накриваються непрозорими панелями. Прилад розміщували на висоті 75 см над підлогою. Центральний майданчик та прозорі відсіки освітлювали зверху лампою потужністю 60 Вт. Тварин перед дослідженням витримували в затемненому місці протягом 5 хв, надалі розміщували в центрі лабіринту («зона прийняття рішення»), головою до одного з відкритих рукавів.

Протягом 5 хв реєстрували латентний час входу до темного рукава, кількість відвідувань темних та світлих рукавів, центрального майданчика, кількість фекальних болюсів та уринацій. За індивідуальним протоколом дослідження тварини розраховували загальний час перебування в освітлених та затемнених частинах лабіринту протягом 5 хв, кількість переходів між рукавами, час перебування в «зоні прийняття рішення» [4, 7].

Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [8].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$ [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку етапі було проведено вивчення змін ректальної температури у щурів на тлі резерпін-індукованої депресії (табл. 1).

Встановлено, що у тварин зі змодельованим ішемічним інсультом відмічалися вірогідні відмінності максимальної температури та ступінь її зниження. Аналогічні зміни ректальної температури, але більш вираженого характеру (однак вірогідно не відрізнялися від групи зі змодельованим ішемічним інсультом) було виявлено у тварин зі змодельованою коморбідною патологією.

Також нами проведено оцінку блефароптозу за ранжовою шкалою від 1 до 4 балів: 0 – відсутність опущення повік; 1 – опущення повік на 25%; 2 – опущення повік на 50 %; 3 – опущення повік понад 75 %; 4 – повністю закриті око (рис. 1).

Встановлено, що у щурів зі змодельованим ішемічним інсультом мав тенденцію розвиток блефароптозу, який підтверджувався вірогідним зниженням одержаних балів порівняно із інтактною групою тварин. У щурів, яким відтворювали коморбідну патологію розвивався характерний блефароптоз, який за ранжовою шкалою вірогідно відрізнявся від аналогічного показника групи інтактного контролю.

Дослідницька активність лабораторних тварин викликана потребою в отриманні нової

Таблиця 1

Динаміка змін ректальної температури у щурів на тлі резерпін-індукованої депресії

Експериментальні групи	Ректальна температура, °C		
	Вихідна	Максимальна зміна	Ступінь зниження
Інтактний контроль (n=10)	37,12±0,03	36,64±0,12	0,48±0,02
Ішемічний інсульт (n=10)	37,10±0,04	38,3±0,4*	-1,2±0,43*
Ішемічний інсульт+ ТДР (n=10)	37,08±0,04	38,6±0,6*	-1,52±0,2*

Примітки:

1. n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;
2. * – $p < 0,05$ порівняно із інтактними тваринами.

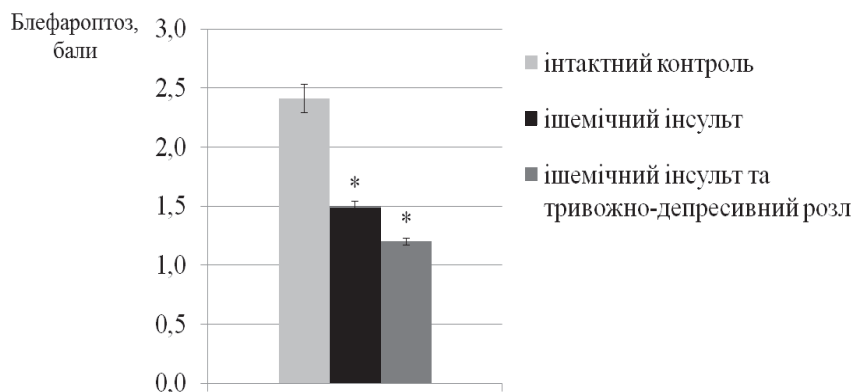


Рис. 1. Блефароптоз у експериментальних щурів на тлі резерпін-індукованої депресії (n=10)

Примітка:

* – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю;
n = 10 (кількість експериментальних тварин в кожній групі)

інформації і є самостійним і вираженим бажанням багатьох видів тварин, у тому числі і гризунів. Однак, інстинкт самозбереження викликає почуття тривоги, оскільки відкритий і освітлений простір викликає у тварини почуття потенційної небезпеки.

При дослідженні емоційно-поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле» встановлено, що у тварин інтактної групи (введення води та емульгатора твін-80) вірогідно не впливало

на психофізіологічні показники (час латентного періоду першого переміщення, кількість виходів до центру), вірогідно не змінювало дослідницьку поведінку тварин, тобто кількість перетнутих квадратів і вертикальних вставань на задні лапки та вегетативні реакції (кількість актів грумінгу і кількість болюсів) (табл. 2).

Стосовно показника кількість обстежених отворів одержано наступні результати: у тварин зі змодельованим ішемічним інсультом да-

Таблиця 2

Вивчення показників тесту «відкритого поля» у експериментальних тварин із ішемічним інсультом та тривожно-депресивними розладами

Показник	Експериментальні групи тварин		
	Інтактний контроль (n=10)	Ішемічний інсульт (n=10)	Ішемічний інсульт+ТДР (n=10)
Кількість перетнутих квадратів	26,1±5,1	5,6±0,9*	3,2±0,6*/**
Кількість обстежених отворів	8,4±1,3	1,7±0,5*	1,3±0,4*/**
Кількість вертикальних стійок	11,2±2,0	2,1±0,3*	1,5±0,2*/**
Сума показників орієнтовно-дослідницької діяльності	19,6±2,6	3,8±0,8*	2,8±0,5*/**
Кількість актів грумінгу	2,3±0,4	1,2±0,6*	0,8±0,1*/**
Кількість дефекацій (болюси)	0,6±0,3	1,8±0,7*	2,4±0,7*/**
Кількість уринацій	1,0±0,2	0,2±0,05*	0,1±0,04*
Сума показників емоційних реакцій	1,6±0,5	2,0±0,75*	2,5±0,74*/**

Примітки:

1. n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;
2. * – $p < 0,05$ порівняно із інтактними тваринами;
3. ** – $p < 0,05$ відносно групи тварин зі змодельованим ішемічним інсультом.

ний показник вірогідно знижувався в 4,9 рази ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами, в той час як у групі тварин із коморбідною патологією відмічалася аналогічне вірогідне зниження 6,5 разів ($p < 0,05$).

У тварин зі змодельованим ішемічним інсультом та ТДР встановлено вірогідне зниження показника кількості обстежених отворів у тесті «відкрите поле» порівняно із групою тварин зі змодельованим ішемічним інсультом.

Також нами одержано вірогідні відмінності показників кількості вертикальних стійок та активів грумінгу у всіх експериментальних групах тварин. Зокрема, відмічалася вірогідне зниження кількості вертикальних стійок в 5,3 рази ($p < 0,05$) у групі тварин зі змодельованим ішемічним інсультом та в 7,5 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами. Кількість активів грумінгу також вірогідно знижувалася в 1,9 рази ($p < 0,05$) та 2,9 рази ($p < 0,05$) відповідно.

У групах тварин із змодельованим ішемічним інсультом та коморбідною патологією відмічалася вірогідне підвищення кількості активів дефекації та зниження кількості уринацій.

Відомо, що за рухову та дослідницьку активність відповідають гіпокамп, кора, ретикулярна формація та їх зв'язки між собою. Деякі дослідники говорять про зниження рухової активності на фоні одночасного підвищення дослідницької активності. Аналіз одержаних результатів свідчить про зниження як рухової, так і дослідницької активності з віком у щурів.

При вивченні показників тесту «піднесений хрестоподібний лабіринт» у експериментальних тварин зі змодельованим ішемічним інсультом реєстрували посилення тривожної поведінки (табл. 3).

Встановлено, що введення води та емульгатора (твін-80) інтактній групі тварин вірогідно не впливало на емоційно-поведінкові реакції. У даній групі кількість виходів у освітлений рукав, зазирань та перебування в ньому переважала над аналогічними показниками в темних рукавах.

Одержані дані підтверджувалися вірогідним збільшення часу перебування щурів в темних рукавах лабіринту (маркер посилення тривожності) та зниженням часу перебування в освітлених ділянках.

Таблиця 3

Вивчення показників тесту «піднесений хрестоподібний лабіринт» у експериментальних тварин із ішемічним інсультом та тривожно-депресивними розладами

Показник	Експериментальні групи тварин		
	Інтактний контроль (n=10)	Ішемічний інсульт (n=10)	Ішемічний інсульт+ТДР (n=10)
Латентний період входу до темної камери, с	58,6±23,8	70,9±30,8*	72,5±29,6*/**
Час перебування в темних рукавах, с	141,7±24,2	172,8±26,4*	181,2±30,3*/**
Час перебування в освітлених рукавах, с	159,4±25,6	122,3±16,4*	117,8±12,7*/**
Кількість відвідувань темних рукавів	6,3±1,7	8,3±2,1*	9,0±2,2*/**
Кількість відвідувань освітлених рукавів	5,7±1,6	5,2±1,1*	4,8±0,8*/**

Примітки:

1. n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;
2. * – $p < 0,05$ порівняно із інтактними тваринами;
3. ** – $p < 0,05$ відносно групи тварин зі змодельованим ішемічним інсультом.

Зокрема, у групі тварин зі змодельованим ішемічним інсультом латентний період входу до темної камери зростав в 1,2 рази ($p < 0,05$), як і у щурів із коморбідною патологією ($p < 0,05$) порівняно із інтактною групою. Час перебування в темних рукавах у експериментальній групі тварин із ішемічним інсультом також вірогідно підвищувався в 1,2 рази ($p < 0,05$), а у щурів із коморбідною патологією – в 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно інтактних тварин.

Відмічалось вірогідне зниження як часу перебування в освітлених рукавах, так і кількості відвідувань освітлених рукавів у обох експериментальних групах тварин.

ВИСНОВКИ

1. За умов ішемічного інсульту відмічали значні зміни психофізіологічних тестів «відкритого поля» та «піднесений хрестоподібний лабіринт» – знижувалися показники локомоторної та орієнтовно-дослідницької активності, при цьому не змінювалися показники вегетативного супроводу емоційних реакцій.
2. У тварин зі змодельованою коморбідною патологією відмічалися більш виражені зміни всіх показників психофізіологічних тестів, що свідчило про посилення тривожності та змін емоційного статусу.
3. Одержані результати потребують більшого поглибленого та детального вивчення патофізіологічних механізмів депресивно-тривожних розладів на тлі цереброваскулярних змін.

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. Muratova T, Khramtsov D, Stoyanov A, Vorokhta Y. Clinical epidemiology of ischemic stroke: global trends and regional differences. Georgian Med News. 2020;(299):83-86.

2. Chun HY, Whiteley WN, Dennis MS, Mead GE, Carson AJ. Anxiety After Stroke: The Importance of Subtyping. Stroke. Epub 2018;49(3):556-564. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020078.
3. Göthe F, Enache D, Wahlund LO, Winblad B, Crisby M, Lökk J, Aarsland D. Cerebrovascular diseases and depression: epidemiology, mechanisms and treatment. Panminerva Med. 2012;54(3):161-70.
4. Doclinical investigation of medicines: metod. reccom. / by redaction of member-cor. National Academy of Sciences of Ukraine, Acad. O. V. Stefanov. K.: Avicenna, 2001. 528 p.
5. Taha A, Bobi J, Dammers R, Dijkhuizen RM, Dreyer AY, van Es ACGM, Ferrara F, Gounis MJ, Nitzsche B, Platt S, Stoffel MH, Volovici V, Del Zoppo GJ, Duncker DJ, Dippel DWJ, Boltze J, van Beusekom HMM. Comparison of Large Animal Models for Acute Ischemic Stroke: Which Model to Use? Stroke. Epub. 2022;53(4):1411-1422. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.036050.
6. Kneebone II, Neffgen LM, Pettyfer SL. Screening for depression and anxiety after stroke: developing protocols for use in the community. Disabil Rehabil. Epub 2012;34(13):1114-20. DOI: 10.3109/09638288.2011.636137.
7. Macrae IM. Preclinical stroke research--advantages and disadvantages of the most common rodent models of focal ischaemia. Br J Pharmacol. 2011;164(4):1062-78. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01398.x.
8. Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. Vol. 7. P. 47–61.
9. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistical methods in medical and biological investigations with using Excel. - K.: MORION, 2000. 320 p.

Article history:

Received: 27.02.2023

Revision requested: 01.03.2023

Revision received: 13.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

STUDY OF CHARACTERISTICS OF BEHAVIORAL REACTIONS OF RATS
UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL STROKE WITH
ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS

Slobodyan Zh.H., Savytskyi I. V.

International Academy of Ecology and Medicine, Kyiv, Ukraine

prof_s.i.v@ukr.net

Background. According to the estimates of the World Health Organization for 2021, 615 million people (about 10% of the population of the world) showed symptoms of depressive or anxious disorders. Among the main causes of death in the population, the first half of the year continues to suffer from diseases of the circulatory system, and forecasts indicate a savings trend to an increase. Therefore, the development of anxiety-depressive disorders on aphids of ischemic stroke is relevant.

Aim: to investigate the specificity of TDR on aphids of experimental ischemic stroke in the eyes.

Materials and methods. Experimental studies were carried out on 30 non-linear laboratory tests, which were divided into 3 groups: group 1 - contact control, group 2 - animals of the group with simulated ischemic stroke; 3rd group - blindness with modeled ischemic stroke and anxiety-depressive disorders. The recovery of ischemic stroke in juveniles was performed using an additional model of endovascular occlusion of the middle cerebral artery (focal ischemia) by E. Z. Longa. A model of reserpine-induced depression in the eyes was selected for the morbidized morbidity of pathophysiological lanquences of anxiety-depressive disorders. To assess the experimental behavioral models of depression on laboratory tests, we used tests - "open the field" and "apply a cross-like labyrinth".

Results. Achievements in the test «chrest-like labyrinth» were confirmed by an increase in the hour of turning the eyes in the dark sleeves of the labyrinth (a marker of increased anxiety) and a decrease in the hour of the change in the lighted cottages. Zokrema, in a group of animals with a modeled ischemic stroke, the latent period of entry to the dark chamber of growth ($p<0.05$), as well as in the eyes with comorbid pathology ($p<0.05$) was compared with the intact group.

There was a decrease in the hour of perebuvannya in clarified sleeves, as well as the number of clarified sleeves in both experimental groups of creatures.

Conclusion. Significant changes in psychophysiological tests were noted for the minds of an ischemic stroke, however, in animals with a modeled comorbid pathology, there were more manifestations of changes in all indications, which indicated a strengthening of the anxiety of that change. Obtained results require the destruction of pathophysiological mechanisms of depressive-anxious disorders on aphids of cerebrovascular changes.

Key words: ischemic stroke, anxiety-depressive disorder, pathogenesis.

ВИВЧЕННЯ РОЛІ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНИХ ЗСУВІВ ЯК КЛЮЧОВИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТОРІВ В ФОРМУВАННІ СИСТЕМНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

Гуцулюк В.Г. <https://orcid.org/0000-0002-9037-9346>
Савицький І.В. <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

ІЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», Київ, Україна

prof_s.i.v@ukr.net

Актуальність. Перитоніт в період сьогодення продовжує залишатись однією з найбільш складних проблем як абдомінальної хірургії, так і теоретичної патофізіології. Одним із провідних патогенетичних механізмів перитоніту є розлади в системі гемостазу та розвиток ДВЗ-синдрому. Блокада мікроциркуляції, викликана розвитком ДВЗ-синдрому, призводить до тканинної гіпоксії і, як наслідок, до дисфункції органів та систем організму.

Ціль: вивчення змін судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу за умов експериментального калового перитоніту у щурів.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведено на 24 нелінійних лабораторних щурах, які були розподілені на 2 групи: 1 група – інтактний контроль (тварини отримували воду дистильовану), 2 група – тварини групи контрольної патології. Відповідно до «Методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів» експериментальний перитоніт вивчали на моделі В. А. Лазаренка. Показники судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу визначали згідно загальноприйнятих методик.

Результати. У першу добу експериментального перитоніту відмічалось різке підвищення швидкості зсідання крові та зміни якісних властивостей тромбоцитів, що впливають на їх агрегаційну здатність та ретракцію вже сформованого згустку крові. На 4-у добу експерименту встановлено зміни судинно-тромбоцитарної ланки, що вказують на виснаження тромбоцитарного потенціалу, за рахунок зниження часу зсідання крові, агрегаційної здатності тромбоцитів та ретракції згустку крові на тлі вірогідного підвищення кількості кров'яних пластинок, які, ймовірно, за даний час встигли «попасти» до кровотоку із депо. Зміни системи коагуляційного гемостазу на тлі експериментального калового перитоніту свідчать про розвиток гіперкоагуляції вже в першу добу, яка змінюється гіпокоагуляційним станом, що вказує на виснаження ферментативних систем коагуляційного потенціалу крові (вже на 4-у добу), яке тривало до завершення експерименту.

Висновки. В розвитку розладів системи гемостазу при каловому перитоніті ключова роль належить як внутрішньому, так і зовнішньому механізму активації системи зсідання крові.

Ключові слова: перитоніт, гемостаз, агрегація тромбоцитів, гіперкоагуляція, ДВЗ-синдром.

Актуальність. Перитоніт в період сьогодення продовжує залишатись однією з найбільш складних проблем як абдомінальної хірургії, так і теоретичної патофізіології [1, 3, 6, 8, 19].

Актуальність проблеми визначається декількома факторами. По-перше, це широке розповсюдження як самого захворювання, так і його ускладнень, частота яких продовжує залишатись на рівні 60 %, летальність 14-27 %, а за умов поліорганної недостатності у термінальній стадії летальність досягає 80 %. Висока летальність обумовлена ендотоксикозом, поліорганною недостатністю та сепсисом

як результат складного каскаду патофізіологічних реакцій організму із порушенням всіх функцій та систем [3, 4, 10, 17].

Одним із провідних патогенетичних механізмів перитоніту є розлади в системі гемостазу та розвиток ДВЗ-синдрому. Блокада мікроциркуляції, викликана розвитком ДВЗ-синдрому, призводить до тканинної гіпоксії і, як наслідок, до дисфункції органів та систем організму [3]. За даними різних авторів частота ДВЗ-синдрому при перитоніті коливається від 14 до 100 %, що пояснюється відсутністю в клінічній практиці надійних критеріїв діагностики ДВЗ-син-

дрому [11]. Тому виявлення особливостей порушень системи гемостазу при експериментальному перитоніті є доцільним.

Ціль: вивчити зміни судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу за умов експериментального калового перитоніту у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проведено на 24 нелінійних лабораторних щурах, які були розподілені на 2 групи: 1 група – інтактний контроль (тварини отримували воду дистильовану), 2 група – тварини групи контрольної патології.

Відповідно до «Методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів» експериментальний перитоніт вивчали на моделі, запропонованій В. А. Лазаренком та співавт. (2008) [9]. Дана змодельована патологія близька за етіологічними чинниками, клінічними проявами і фазністю перебігу до аналогічного процесу в людини та є прийнятною для проведення динамічного дослідження протягом 10-ти діб. Дослідним щурам вводили 0,5 мл 10 % профільтрованої калової суспензії в черевну порожнину.

Суспензію отримували шляхом змішування ізотонічного розчину і калу зі сліпої кишки 2–3 інтактних тварин, потім її двічі фільтрували через подвійний шар марлі. Одержану суспензію не пізніше ніж через 20 хв після приготування вводили дослідній групі тварин. З метою уникнення пошкодження внутрішніх органів при введенні калової суспензії в черевну порожнину, щурів тримали вертикально, каудальним кінцем вгору. Методом пункції вентральної стінки в центрі середньої лінії живота, направляючи кінець голки по черзі у праве і ліве підребер'я, праву та ліву клубові ділянки, вводили однакову кількість калової суспензії [5, 9].

Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які

використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [18].

Про стан судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу свідчили за наступними показниками: час зсідання крові, кількість тромбоцитів, їх агрегація та ретракція кров'яного згустку; функціональну активність коагуляційної ланки вивчали за рівнем активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), часу рекальцифікації плазми, протромбінового часу (ПЧ), тромбінового часу (ТЧ) та рівнем фібриногену. Вивчення вищевказаних показників проводили за загальноприйнятими методиками [2].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$ [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першим етапом нашого дослідження було вивчення показників судинно-тромбоцитарного гемостазу у щурів із експериментальним перитонітом. З метою детального комплексного вивчення змін даної ланки гемокоагуляції нами були проаналізовані наступні показники: час зсідання крові, кількість тромбоцитів, агрегаційна здатність тромбоцитів, а також ретракція кров'яного згустку (табл. 1).

Встановлено, що у щурів із експериментальним перитонітом через 24 години після відтвореної модельної патології час зсідання крові складав $95,3 \pm 2,8$ с та був вірогідно нижчим в 1,6 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами; кількість тромбоцитів невірогідно підвищувалася до $596,7 \pm 13,4 \cdot 10^9/\text{л}$. Агрегації-

Таблиця 1

Показники судинно-тромбоцитарного гемостазу у щурів із експериментальним перитонітом

Показники	Інтактні тварини (n=6)	Гострий перитоніт (n=18)		
		через 24 год	4-а доба	10-а доба
Час зсідання крові, с	150,4±6,8	95,3±2,8*	205,3±5,1*	278,6±4,8*/**
Тромбоцити, 109/л	534,2±14,0	596,7±13,4	650,2±15,1*/**	345,4±10,7*/**
Агрегація тромбоцитів, с	12,4±1,4	56,3±2,4*	30,6±1,7*/**	10,5±1,2*
Ретракція згустку крові, %	38,7±3,5	85,8±4,1*	52,5±2,7*/**	26,4±1,6*/**

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
2. ** - $p < 0,05$ порівняно з даними, одержаними через 24 години;
3. n – кількість експериментальних тварин.

йна здатність тромбоцитів вірогідно підвищувалася в 4,5 разів ($p < 0,05$) та складала $56,3 \pm 2,4$ с. Також встановлено вірогідне збільшення ретракції згустку крові в 2,2 рази ($p < 0,05$). Одержані дані вказують на гіперкоагуляційний стан судинно-тромбоцитарного гемостазу в першу добу відтвореної патології.

На 4-у добу експериментального перитоніту відмічалось: вірогідне підвищення часу зсідання крові до $205,3 \pm 5,1$ с, кількості тромбоцитів до $650,2 \pm 15,1 \cdot 10^9/\text{л}$, їх агрегаційної здатності до $30,6 \pm 1,7$ с, а також ретракції кров'яного згустку, яка дорівнювала $52,5 \pm 2,7$ %.

Одержані дані свідчать про виснаження гемостатичних резервів крові, однак рівень тромбоцитів вірогідно підвищувався порівняно із інтактною групою тварин та щурами в першу добу експерименту, що вказує на надходження кров'яних пластинок із кісткового мозку та є компенсаторно-захисною реакції організму. Агрегаційна здатність тромбоцитів знижувалася в 1,8 разів ($p < 0,05$) порівняно із аналогічним показником в першу добу, що, ймовірно, за рахунок зниження тромбоцитарного потенціалу кров'яних пластинок (зниження рівня фактору Віллебранда, білків, пептидів плазми).

Також відмічалось зниження ретракції згустку крові в 1,6 разів порівняно із першою добою відтворення експерименту, що може свідчити про зниження кількості активованих тромбоцитів на стадії ущільнення сформованого згустку, оскільки дана реакція здійс-

нюється за рахунок скорочувальних білків тромбоцитів, які взаємодіють між собою та з нитками фібрину.

На 10-у добу спостереження у групі щурів зі змодельованим каловим перитонітом швидкість утворення згустку крові дорівнювала $278,6 \pm 4,8$ с, що і 1,9 разів ($p < 0,05$) перевищувало показник інтактних тварин та в 2,9 разів ($p < 0,05$) було нижчим за аналогічні дані в першу добу дослідження. Кількість тромбоцитів на 10-у добу експерименту вірогідно знижувалася в 1,5 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними щурами та в 1,7 разів ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології (в першу добу).

Агрегаційна здатність тромбоцитів на 10-у добу мала тенденцію до врівноваження (щодо даних інтактної групи тварин) та 5,6 разів ($p < 0,05$) знижувалася порівняно із показниками, отриманими в першу добу. Показника ретракції згустку крові вірогідно знижувався в 3,3 рази ($p < 0,05$) порівняно з першою добу експерименту та практично досягав рівня інтактних щурів.

Аналізуючи одержані дані можна зробити наступний висновок, що в першу добу експериментального перитоніту відмічалось різке підвищення швидкості зсідання крові та зміни якісних властивостей тромбоцитів, що впливають на їх агрегаційну здатність та ретракцію вже сформованого згустку крові. Можна стверджувати про наростання гіперкоагуляційного потенціалу за рахунок підвищення агрегаційних властивостей кров'яних пластинок

при не вірогідному підвищенні їх рівня в крові. На 4-у добу експерименту встановлено зміни судинно-тромбоцитарної ланки, що вказують на виснаження тромбоцитарного потенціалу, за рахунок зниження часу зсідання крові, агрегаційної здатності тромбоцитів та ретракції згустку крові на тлі вірогідного підвищення кількості кров'яних пластинок, які, ймовірно, за даний час встигли «попасти» до кровотоку із депо.

На 10-у добу змодельованого перитоніту встановлено виснаження судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, що характеризувалося підвищенням часу зсідання крові, різким зниженням кількості тромбоцитів, їх агрегаційної здатності та ретракції фібринового згустку.

Для моделювання *in vitro* внутрішнього шляху зсідання слугують тести визначення АЧТЧ та часу рекальцифікації [1]. Тест АЧТЧ є одним із найбільш інформативних скринінгових тестів, чутливих до дефіциту всіх факторів зсідання крові. Час рекальцифікації – проміжок часу, який необхідний для формування згустку після додавання солей кальцію. Встановлено, що у тварин із змодельованим перитонітом АЧТЧ через 24 години знижувався в 1,4 рази ($p < 0,05$) порівняно із інтактною групою тварин (табл. 2).

На 4-у добу даний показник вірогідно підвищувався в 1,8 разів ($p < 0,05$) порівняно із першою добою та був вірогідно нижчим в 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно інтактної групи тварин. На 10-у добу відмічалось невірогідне зниження АЧТЧ порівняно із 4-ою добою та вірогідне

підвищення в 1,6 разів ($p < 0,05$) порівняно із першою добою.

Час рекальцифікації у щурів із експериментальним перитонітом в першу добу складав $34,3 \pm 1,8$ с, що в 1,3 рази ($p < 0,05$) нижче за аналогічний показник в групі інтактних щурів. На 4-у добу відмічалось невірогідне підвищення даного показника, а на 10-у добу час рекальцифікації дорівнював $40,8 \pm 1,7$ с, що в 1,2 рази ($p < 0,05$) вище за дані, отримані в першу добу дослідження. Дані щодо динаміки АЧТЧ та часу рекальцифікації свідчать про зміни системи гемостазу за внутрішнім механізмом активації зсідання крові. Відомо, що скорочення ПЧ пов'язане з небезпекою виникнення тромботичних станів. Встановлено, що в першу добу відтвореного експерименту ПЧ скорочувався в 1,5 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами. На 4-у та 10-у добу вірогідних відмінностей між рівнем ПЧ у групі тварин контрольної патології та інтактною групою не виявлено, однак вірогідна різниця простежувалася порівняно із даними, одержаними в першу добу експерименту, зокрема, даний показник підвищувався в 1,3 рази ($p < 0,05$) та 1,4 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Основним компонентом, що забезпечує ефективне протікання кінцевого етапу зсідання крові є утворення фібриногену, однак не менш важливе значення для оцінки III фази гемокоагуляції відіграють такі показники, як ТЧ.

Встановлено, що у тварин із змодельованим каловим перитонітом вже в першу добу відміча-

Таблиця 2

Показники коагуляційної ланки гемостазу у щурів із експериментальним перитонітом

Показники	Інтактні тварини (n=6)	Гострий перитоніт (n=18)		
		через 24 год	4-а доба	10-а доба
АЧТЧ, с	$22,8 \pm 0,9$	$16,4 \pm 0,7^*$	$29,1 \pm 1,1^{**}$	$26,5 \pm 1,0^{**}$
Час рекальцифікації, с	$44,1 \pm 1,3$	$34,3 \pm 1,8^*$	$39,6 \pm 1,5^*$	$40,8 \pm 1,7^{**}$
ПЧ, с	$12,1 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,5^*$	$10,6 \pm 0,4^{**}$	$11,3 \pm 0,6^{**}$

Примітки:

- * - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- ** - $p < 0,05$ порівняно з даними, одержаними через 24 години;
- n – кількість експериментальних тварин.

лося різке вірогідне підвищення рівня фібриногену в 3,1 рази ($p < 0,05$) та скорочення ТЧ в 1,8 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами. На 4-у добу спостереження у щурів з перитонітом рівень фібриногену знизився в 1,3 рази ($p < 0,05$), а ПЧ майже не відрізнявся відносно показників, отриманих в першу добу. На 10-у добу експерименту встановлено зниження рівня фібриногену в 2,0 рази ($p < 0,05$) та підвищення ПЧ в 1,4 рази ($p < 0,05$) порівняно із першою добою. Зниження рівня тромбіну в першу добу свідчить про потенціювання переходу фібриногену в фібрин (III стадію зсідання крові), що підтверджується вірогідним підвищенням фібриногену в крові експериментальних тварин.

Тобто, аналізуючи одержані результати щодо змін системи коагуляційного гемостазу на тлі експериментального калового перитоніту можна стверджувати про розвиток гіперкоагуляції вже в першу добу, яка змінюється гіпокоагуляційним станом, що вказує на виснаження ферментативних систем коагуляційного потенціалу крові (вже на 4-у добу), яке тривало до завершення експерименту. Таким чином, в розвитку розладів системи гемостазу при каловому перитоніті ключова роль належить як внутрішньому, так і зовнішньому механізму активації системи зсідання крові. Велика площа ураження очеревини створює умови для масивного потрапляння до кровотоку медіаторів запалення та швидкої генералізації запальної реакції, що призводить до порушення проникності та функції ендотелію капілярів [4, 7, 13]. Під дією бактеріального ендотоксину та ІЛ, ендотеліальні клітини втрачають тромбомодулін, гепариноподібні молекули, синтезують тканинний фактор, з появою якого на поверхні клітин, ініціюється початок коагуляції та утворення тромбіну – ключового ферменту процесу зсідання крові [14, 15, 16].

ВИСНОВКИ

1. В першу добу експериментального перитоніту відмічалось різке підвищення швидкості зсідання крові та зміни якісних властивостей тромбоцитів.

2. На 4-у добу експерименту встановлено зміни судинно-тромбоцитарної ланки, що вказують на виснаження тромбоцитарного потенціалу.
 3. В розвитку розладів системи гемостазу при каловому перитоніті ключова роль належить як внутрішньому, так і зовнішньому механізму активації системи зсідання крові.
- 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. Kumar D, Garg I, Sarwar AH, Kumar L, Kumar V, Ramrakhia S, Naz S, Jamil A, Iqbal ZQ, Kumar B. Causes of Acute Peritonitis and Its Complication. *Cureus*. 2021;13(5):e15301. DOI: 10.7759/cureus.15301.
2. Clinical laboratory diagnostics: a study guide / B. D. Lutsik, L. E. Lapovets, G. B. Lebed, etc.; under the editorship B. D. Lutsyk. - 2nd edition. K.: Medicine, 2018. 288 p.
3. Delibgovic S. Pathophysiology of peritonitis. *Veterinaria*. 2022. Vol. 71 (2). P. 133–152.
4. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, Wong F, Kim WR. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(2):1014–1048. DOI: 10.1002/hep.31884. PMID: 33942342.
5. Doclinical investigation of medicines: metod. reccom. / by redaction of member-cor. National Academy of Sciences of Ukraine, Acad. O. V. Stefanov. K.: Avicenna, 2001. 528 p.
6. Eckmann, C., Bassetti, M. Prognostic factors for mortality in (fecal) peritonitis: back to the roots!. *Intensive Care Med* 40, 269–271 (2014). DOI: 10.1007/s00134-013-3155-x
7. Hurley JC, Nowak P, Öhrmalm L, Gogos C, Armaganidis A, Giamarellos-Bourboulis EJ.

- Endotoxemia as a diagnostic tool for patients with suspected bacteremia caused by gram-negative organisms: a meta-analysis of 4 decades of studies. *J Clin Microbiol.* Epub. 2015;53(4):1183-91. DOI: 10.1128/JCM.03531-14.
8. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, Soares EC, Kim DJ, Kim SE, Marino M, Vorobioff J, Barea RCR, Merli M, Elkrief L, Vargas V, Krag A, Singh SP, Lesmana LA, Toledo C, Marciano S, Verhelst X, Wong F, Intagliata N, Rabinowich L, Colombato L, Kim SG, Gerbes A, Durand F, Roblero JP, Bhamidimarri KR, Boyer TD, Maevskaya M, Fassio E, Kim HS, Hwang JS, Gines P, Gadano A, Sarin SK, Angeli P; International Club of Ascites Global Study Group. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology.* Epub 2019;156(5):1368-1380.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.005.
 9. Experimental model of widespread fecal peritonitis / V. A. Lazarenko, V. A. Lipatov, Yu. Yu. Blinkov, D. V. Man and his health. 2008. Vol. 4. P. 128–132.
 10. Fiore M, Leone S. Spontaneous fungal peritonitis: Epidemiology, current evidence and future prospective. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7742-7. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7742.
 11. Li PK, Chow KM, Cho Y, Fan S, Figueiredo AE, Harris T, Kanjanabuch T, Kim YL, Madero M, Malyszko J, Mehrotra R, Okpechi IG, Perl J, Piraino B, Runnegar N, Teitelbaum I, Wong JK, Yu X, Johnson DW. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2022;42(2):110-153. DOI: 10.1177/08968608221080586.
 12. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistical methods in medical and biological investigations with using Exel. - K.: MORION, 2000. 320 p.
 13. Leppäniemi A, Kimball EJ, De Laet I, Malbrain ML, Balogh ZJ, De Waele JJ. Management of abdominal sepsis--a paradigm shift? *Anaesthesiol Intensive Ther.* Epub 2015;47(4):400-8. DOI: 10.5603/AIT.a2015.0026.
 14. Terri M, Trionfetti F, Montaldo C, Cordani M, Tripodi M, Lopez-Cabrera M, Strippoli R. Mechanisms of Peritoneal Fibrosis: Focus on Immune Cells-Peritoneal Stroma Interactions. *Front Immunol.* 2021;12:607204. DOI: 10.3389/fimmu.2021.607204.
 15. Nava P, Kamekura R, Nusrat A. Cleavage of transmembrane junction proteins and their role in regulating epithelial homeostasis. *Tissue Barriers.* 2013;1(2):e24783. DOI: 10.4161/tisb.24783.
 16. Haderer M, Neubert P, Rinner E, Scholtis A, Broncy L, Gschwendtner H, Kandulski A, Pavel V, Mehrl A, Brochhausen C, Schlosser S, Gülow K, Kunst C, Müller M. Novel pathomechanism for spontaneous bacterial peritonitis: disruption of cell junctions by cellular and bacterial proteases. *Gut.* Epub 2022;71(3):580-592. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321663.
 17. Facciorusso A, Antonino M, Orsitto E, Sacco R. Primary and secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: current state of the art. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* Epub 2019;13(8):751-759. DOI: 10.1080/17474124.2019.1644167.
 18. Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. Vol. 7. P. 47–61.
 19. Santoiemma PP, Dakwar O, Angarone MP. A retrospective analysis of cases of Spontaneous Bacterial Peritonitis in cirrhosis patients. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239470. DOI: 10.1371/journal.pone.0239470.

Article history:

Received: 02.11.2022

Revision requested: 05.11.2022

Revision received: 01.03.2022

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

STUDY OF THE ROLE OF HEMOCOAGULATION DISBALANCE AS A KEY PATHOGENETIC PREDICTORS
IN THE FORMATION OF SYSTEMIC DISORDERS IN EXPERIMENTAL PERITONITIS

Gutsulyuk V. G., Savytskyi I. V.

International Academy of Ecology and Medicine, Kyiv, Ukraine

prof_s.i.v@ukr.net

Background. Peritonitis today continues to be one of the most difficult problems of both abdominal surgery and theoretical pathophysiology. One of the leading pathogenetic mechanisms of peritonitis is disorders in the hemostasis system and the development of dissemination vascular syndrome. Blockade of microcirculation caused by the development of dissemination vascular syndrome leads to tissue hypoxia and, as a result, to dysfunction of organs and body systems.

Aim: is to study changes in vascular-platelet and coagulation hemostasis under conditions of experimental fecal peritonitis in rats.

Materials and methods. Experimental studies were conducted on 24 non-linear laboratory rats, which were divided into 2 groups: 1 group – intact control (animals received distilled water), 2 group – animals of the control pathology group. According to the «Methodological recommendations for preclinical study of medicinal products», experimental peritonitis was studied on the model of V. A. Lazarenko. Indicators of vascular-platelet and coagulation hemostasis were determined according to generally accepted methods.

Results. On the first day of experimental peritonitis, a sharp increase in the rate of blood clotting and changes in the quality properties of platelets were noted, affecting their aggregation ability and retraction of an already formed blood clot. On the 4th day of the experiment, changes in the vascular-platelet link were established, indicating the exhaustion of the platelet potential, due to a decrease in blood clotting time, platelet aggregation ability, and blood clot retraction against the background of a probable increase in the number of blood platelets, which probably by now had time «get» to the bloodstream from the depot. Changes in the coagulation hemostasis system against the background of experimental fecal peritonitis indicate the development of hypercoagulation already on the first day, which is replaced by a hypocoagulation state, which indicates the exhaustion of the enzymatic systems of blood coagulation potential (as early as on the 4th day), which lasted until the end of the experiment.

Conclusion. In the development of disorders of the hemostasis system in fecal peritonitis, the key role belongs to both the internal and external mechanisms of activation of the blood coagulation system.

Key words: peritonitis, hemostasis, platelet aggregation, hypercoagulation, DIC-syndrome.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПЕРИТОНІТОМ

¹ Ціповяз С.В. <https://orcid.org/0009-0002-2976-9457>

² Защук Р.Г. <https://orcid.org/0009-0006-8500-9662>

² Гуцулюк В.Г. <https://orcid.org/0000-0002-9037-9346>

² Савицький І.В. <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

¹ Сарахан В.М. <https://orcid.org/0000-0002-6773-5672>

³ Єрмоменко Р.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-1252-523X>

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», Київ, Україна

³ Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

prof_s.i.v@ukr.net

Актуальність. У структурі гнійних ускладнень перитоніт, деструктивні ураження органів черевної порожнини, і, як правило, запущені форми даних захворювань, займають одне з перших місць – 15-25 % ургентних хірургічних захворювань ускладнюється перитонітом. Загальновідомо, що в основі пускового механізму розвитку перитоніту провідна роль належить системній запальній реакції, складовою частиною якої є фагоцитоз, клітинний і гуморальний імунітет. Однак результати досліджень щодо стану функціональної активності ендотелію при експериментальному перитоніту обмежені.

Ціль: вивчити активність NO-синтаз, фВ та ендотеліну-1 у щурів із експериментальним перитонітом.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведено на 24 нелінійних лабораторних щурах, які були розподілені на 2 групи: 1 група – інтактний контроль (тварини отримували воду дистильовану), 2 група – тварини групи контрольної патології. Відповідно до «Методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів» експериментальний перитоніт вивчали на моделі В. А. Лазаренка. Показники, що характеризують ендотеліальну дисфункцію досліджували згідно загальноприйнятих методик.

Результати. Найбільш вірогідним механізмом, який пошкоджується в ендотелії при перитоніті є активація синтезу індукцибельної NO-синтази нейтрофілами/ макрофагами у відповідь на інфекцію. Не виключено, що гіперпродукція оксиду азоту, з одного боку, направлена на знищення мікрофлори та окиснення токсинів, а з іншого – на пригнічення експресії тканинного фактору, молекул клітинної адгезії, агрегації тромбоцитів та каскадних розладів в системі гемостазу. У тварин з експериментальним перитонітом на тлі оксидативного стресу відмічався ріст кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів в крові, який є високоспецифічним маркером ендотеліальної дисфункції. Також підвищувався рівень фактору Віллебранда, що свідчить про патогенетичну залежність факторів пошкодження ендотелію судинної стінки від концентрації фактору Віллебранда, який сприяє зменшенню проникності судин, шляхом адгезії тромбоцитів до ендотелію. Підтвердженням розвитку ендотеліальної дисфункції при перитоніті є ріст концентрації ендотеліну-1, який є регулятором процесу неопангіогенезу судин у відповідь на пошкодження ендотелію.

Висновок. Гіперпродукція оксиду азоту, не лише відображає процеси, які відбуваються у вогнищі пошкодження ендотелію судин, але і впливає на вираженість запального процесу та наслідок захворювання.

Ключові слова: перитоніт, ендотеліальна дисфункція, окисний стрес, фактор Віллебранда, патогенез.

Актуальність. В останні десятиліття відзначається зростання хірургічних запальних захворювань органів черевної порожнини, і навіть частоти гнійних ускладнень. У структурі гнійних ускладнень перитоніт, деструктивні ураження органів черевної порожнини, і, як правило, запущені форми даних захворю-

вань, займають одне з перших місць – 15-25 % ургентних хірургічних захворювань ускладнюється перитонітом [7, 14, 15]. Перитоніт супроводжується досить високим відсотком летальності. У вітчизняній науковій медичній літературі зустрічаються як оптимістичні (12-15 %), так і песимістичні (до 50 %) показники

летальності, а у разі госпітального перитоніту (за умов вираженої ендогенної інтоксикації та розвитку поліорганної недостатності) цей показник може досягати 90 %. За даним зарубіжних авторів, перитоніт є основним ускладненням перитонеального діалізу з летальністю: США – 16 %, Гонконг – менше 18 %, що обумовлено етіологією, вихідним станом хворих (соматичний, імунологічний статус), характером перебігу патологічного процесу, ступенем поширення ураження очеревини і, як наслідок, тяжкості клінічних проявів, а також застосуванням різних за ефективністю методів лікування перитоніту [8, 9, 15, 18].

Загальновідомо, що в основі пускового механізму розвитку перитоніту провідна роль належить системній запальній реакції, складовою частиною якої є фагоцитоз, клітинний і гуморальний імунітет. Атрибутивною умовою системного запалення є структурно-функціональна перебудова ендотеліоцитів, перш за все посткапілярних венул, і, опосередковано, цим розладом мікроциркуляторної гемодинаміки, при якій всі органи та системи залучені до патологічного процесу, аж до розвитку органної дисфункції [16, 17].

Ціль: вивчити активність NO-синтаз, фВ та ендотеліну-1 у щурів із експериментальним перитонітом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проведено на 24 нелінійних лабораторних щурах, які були розподілені на 2 групи: 1 група – інтактний контроль (тварини отримували воду дистильовану), 2 група – тварини групи контрольної патології.

Відповідно до «Методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів» експериментальний перитоніт вивчали на моделі, запропонованій В. А. Лазаренком та співавт. (2008) [6]. Дана змодельована патологія близька за етіологічними чинниками, клінічними проявами і фазністю перебігу до аналогічного процесу в людини та є прийнятною для проведення динамічного дослідження протягом 10-ти діб. Дослідним щурам вводили

0,5 мл 10 % профільтрованої калової суспензії в черевну порожнину. Суспензію отримували шляхом змішування ізотонічного розчину і калу зі сліпої кишки 2–3 інтактних тварин, потім її двічі фільтрували через подвійний шар марлі. Одержану суспензію не пізніше ніж через 20 хв після приготування вводили дослідній групі тварин. З метою уникнення пошкодження внутрішніх органів при введенні калової суспензії в черевну порожнину, щурів тримали вертикально, каудальним кінцем вгору. Методом пункції вентральної стінки в центрі середньої лінії живота, направляючи кінець голки по черзі у праве і ліве підребер'я, праву та ліву клубові ділянки, вводили однаковою кількість калової суспензії [6].

Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [4].

NO-синтазну активність визначали спектрофотометричним методом за приростом вмісту нітриту в реакційній суміші, що містить 50 мМ дигідрофосфату калію (рН 7), 1 мМ хлориду магнію, 1 мМ НАДФН і 2 мМ хлориду кальцію (для вимірювання активності eNOS або 4 мМ ЕДТА (для зв'язування ендогенного кальцію при вимірюванні активності iNOS), протягом 15 хвилин при 37 °C [1, 6]. Кількість циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів (ЦДЕ) в плазмі крові визначали за методикою, що ґрунтується на ізоляції клітин ендотелію разом із тромбоцитами з подальшим осадженням кров'яних пластинок за допомогою АДФ (Hladovec J. et al., 1978). Вміст ЦДЕ підраховували в двох сітках камери Горяєва люмінесцентно-мікроскопічним методом, ре-

зультат перемножували на 104/л [3]. Рівень фактора Віллебранда (фВ) визначали за допомогою набору реагентів «Віллебранд-тест» в цитратній плазмі, який ґрунтується на здатності фВ викликати аглютинацію тромбоцитів в присутності антибіотика ристоцетину [1]. Концентрацію ендотеліна-1 в крові вивчали за допомогою імуноферментного набору «Ендотелін 1» фірми «Biomedica gruppe» (Австрія) для кількісного визначення ендотеліну-1 [1].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Ст'юдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$ [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групі тварин із експериментальним перитонітом в першу добу встановлено вірогідне зниження рівня eNOS в 2,3 рази ($p < 0,05$) та різке підвищення iNOS в 4,3 рази ($p < 0,05$) відносно інтактних тварин (рис. 1). На 4-у добу експерименту рівень eNOS складав $0,35 \pm 0,02$ мкмоль/л, а рівень iNOS дорівнював $0,58 \pm 0,04$ мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від аналогічних показників, отриманих в першу добу дослідження. На 10-у добу експерименту

eNOS дещо підвищувався, але був нижчим в 1,9 разів ($p < 0,05$) відносно інтактних щурів; рівень iNOS був дещо нижчим за показники в першу добу, але вірогідно вище за дані інтактних тварин в 3,1 рази ($p < 0,05$).

Виявлене значне зниження генерації eNOS, ймовірно, обумовлено як недостатньою його продукцією, так і надмірною інактивацією. Причиною першої може бути порушення експресії/ транскрипції eNOS внаслідок накопичення в крові тварин ендogenous інгібітору NO – ADMA та модифікованих ліпопротеїдів низької щільності, зменшення доступності резервів L-аргініну для eNOS внаслідок зниження синтезу, причиною іншої – розвиток ОС.

В той же час виявлена гіперпродукція iNOS в плазмі, ймовірно, є реакцією на пошкодження ендотелію судинної стінки та посиленої секреторної активності ендотелію, що сприяє синтезу тромбоцитами серотоніну, АДФ, тромбіну, блокуванню окиснення ліпопротеїдів низької щільності, пригніченню адгезії моноцитів і тромбоцитів до судинної стінки. Крім того, NO інгібує експресію прозапальних генів судинної стінки. Все це свідчить про те, що NO впливає не лише на вираженість запалення, але й на його перебіг, відображаючи процеси, які відбуваються у вогнищі запалення та безпосередньо в ендотелії судин [11].

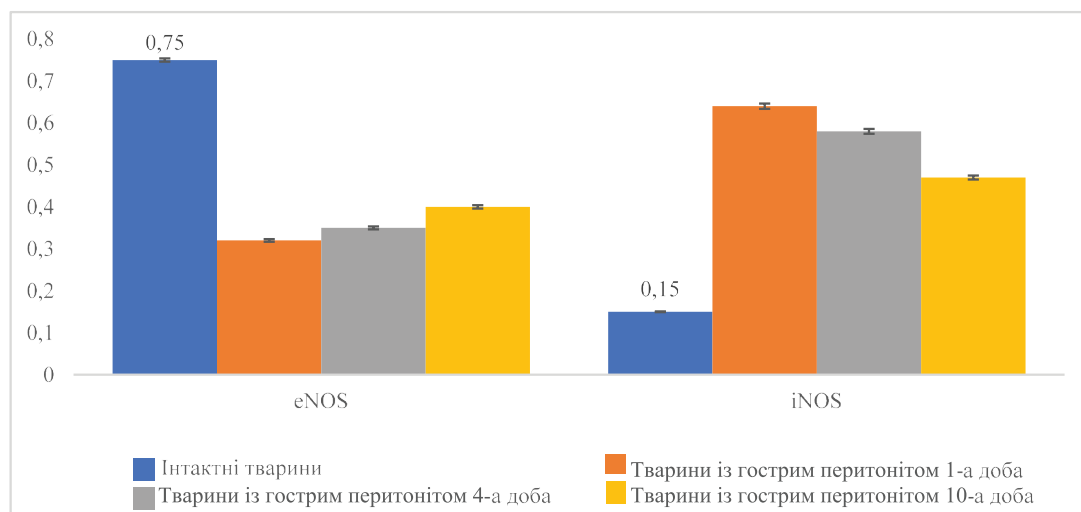


Рис. 1. Рівень NO-синтаз у крові щурів із експериментальним перитонітом у різні терміни спостереження

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ порівняно із групою інтактних тварин;
2. n – кількість тварин у групі.

Провідна роль при даних розладах відводить-ся реакції з боку мікроциркуляторного русла, підвищена проникність якого призводить до ексудації, що забезпечує транспорт гістаміну, кінінів, лейкотрієнів, тромбоксану, простагліну і NO для локалізації вогнища запалення, що вказує на тісну взаємодію ендотелію судин та тромбоцитів [13]. При цьому особливу увагу привертає вивчення механізмів клітинної та ендотеліальної дисфункції в результаті порушення продукції метаболітів NO, які є одними із універсальних регуляторів клітинного і тканинного метаболізму.

У тварин з експериментальним перитонітом на тлі ОС відмічався ріст кількості ЦДЕ в крові (до $10,2 \pm 0,8 \cdot 10^4/\text{л}$ проти $3,2 \pm 0,3 \cdot 10^4/\text{л}$ в інтактних тварин), який є високоспецифічним маркером ЕД. На 4-у добу рівень десквамованих ендотеліоцитів складав $9,8 \pm 0,6 \cdot 10^4/\text{л}$, а на 10-у добу – $7,5 \pm 0,5 \cdot 10^4/\text{л}$.

При моделюванні перитоніту в першу добу рівень фВ підвищувався в 1,7 рази ($p < 0,05$); на 4-у добу – в 1,5 рази ($p < 0,05$); на 10-у добу – в 1,3 рази ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами. Встановлено, вірогідну різницю ($p < 0,05$) між показниками отриманими в першу та 10-у добу (табл. 2).

фВ відводиться роль реологічного клею, своєрідного містка, сполучення рецепторів тромбоцитарної мембрани із субендотеліальними структурами пошкодженої стінки судини. Таким чином, підвищення функціональної

активності фВ в дослідній групі тварин відносно інтактних щурів може слугувати маркером ЕД та підвищеного ризику тромбоутворення та свідчити про патогенетичну залежність факторів пошкодження ендотелію судинної стінки від концентрації фВ, який сприяє зменшенню проникності судин, шляхом адгезії тромбоцитів до ендотелію.

Встановлено, що при експериментальному перитоніту вже в першу добу різко підвищується рівень ендотеліну-1 ($9,6 \pm 1,7$ фмоль/мл проти $3,5 \pm 1,1$ фмоль/л інтактної групи) в 2,7 разів ($p < 0,05$). На 4-у добу даний показник дещо знижується порівняно із першою добою, але в 2,4 рази ($p < 0,05$) перевищує дані інтактних щурів. На 10-у добу спостереження рівень ендотеліну-1 складав $6,8 \pm 1,6$ фмоль/л, що в 1,4 рази ($p < 0,05$) нижче за аналогічні результати отримані в першу добу експерименту.

Ріст концентрації ендотеліну-1 у щурів з експериментальним перитонітом підтверджує наявність ЕД та вказує на те, що даний показник є регулятором процесу неоангіогенезу судин у відповідь на пошкодження ендотелію. Адже, ендотелін-1 утворюється під дією багатьох факторів (адреналіну, тромбіну, ангіотензину, вазопресину) та продукується всередині судинної стінки, де локалізуються специфічні високоафінні рецептори. Тобто, можна зробити висновок, що ендотелін-1 відіграє значну роль в модуляції судинної резистентності [10, 11, 12].

Таблиця 2

Показники функціонального стану ендотелію у щурів із експериментальним перитонітом ($X \pm Sx$)

Показники	Інтактні тварини (n=6)	Гострий перитоніт (n=18)		
		через 24 год	4-а доба	10-а доба
Циркулюючі десквамовані ендотеліоцити, $\cdot 10^4/\text{л}$	$3,2 \pm 0,3$	$10,2 \pm 0,8^*$	$9,8 \pm 0,6^*$	$7,5 \pm 0,5^*$
Фактор Віллебранда, %	$82,8 \pm 3,6$	$140,6 \pm 5,4^*$	$124,7 \pm 4,7^*/^{**}$	$105,1 \pm 4,2^*/^{**}$
Ендотелін-1, фмоль/мл	$3,5 \pm 1,1$	$9,6 \pm 1,7^*$	$8,4 \pm 1,5^*$	$6,8 \pm 1,6^*/^{**}$

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
2. ** - $p < 0,05$ порівняно з даними, одержаними через 24 години;
3. n – кількість експериментальних тварин.

На тлі ендогенної інтоксикації та процесів ВРО при перитоніті відбувається пошкодження клітинної мембрани, ендотелію судин чи порушення його секреторної функції. Реалізація механізмів захисту при пошкодженні ендотелію судин супроводжується підвищенням адгезивної активності тромбоцитів. В свою чергу, NO регулює адгезію лейкоцитів і агрегацію тромбоцитів до ендотелію судин. Ендотеліальні клітини безпосередньо за рахунок секреції NO підвищують внутрішньоклітинний рівень циклічного гуанозинмонофосфату в тромбоцитах, який сприяє пригніченню їх адгезії та агрегації. Причому цей процес здійснюється за принципом негативного зворотного зв'язку, оскільки тромбоцити також володіють здатністю до синтезу NO та можуть активувати агрегацію [5].

Таким чином, одержані результати свідчать про те, що в ранні терміни розвитку перитоніту в організмі тварин на тлі ендогенної інтоксикації відбуваються метаболічні та функціональні розлади, причиною яких є ЕД з порушенням синтезу таких біологічно активних речовин, як ендотелін-1 та фВ. Виявлені порушення продукції досліджуваних маркерів ЕД при експериментальному перитоніті вказують на можливість розробки нового напрямлення в удосконаленні діагностики та корекції даного захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Найбільш вірогідним механізмом, який пошкоджується в ендотелії при перитоніті є активація синтезу індукцйбельної NO-синтази нейтрофілами/ макрофагами у відповідь на інфекцію.
2. У тварин з експериментальним перитонітом на тлі ОС відмічався ріст кількості ЦДЕ в крові, який є високоспецифічним маркером ЕД. Також підвищувався рівень фВ, що може слугувати маркером підвищеного ризику тромбоутворення та свідчити про патогенетичну залежність факторів пошкодження ендотелію судинної стінки від концентрації фВ, який сприяє зменшенню

проникності судин, шляхом адгезії тромбоцитів до ендотелію. Підтвердженням розвитку ЕД при перитоніті є ріст концентрації ендотеліну-1, який є регулятором процесу неогенезу судин у відповідь на пошкодження ендотелію.

REFERENCES

1. Clinical laboratory diagnostics: a study guide / B. D. Lutsik, L. E. Lapovets, G. B. Lebed, etc.; under the editorship B. D. Lutsyk. - 2nd edition. K.: Medicine, 2018. 288 p.
2. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistical methods in medical and biological investigations with using Exel. - K.: MORION, 2000. 320 p.
3. Pat. 57841 Ukraine, A61B 10/00. The method of determining the content of circulating endothelial cells in blood plasma / Susla O. B., Mysula I. R.; applicant and patent holder State higher educational institution Ternopil State Medical University named after I.Ya. Gorbachevskii. - u201011243; statement 09/20/2010; published 10.03.2011, Bull. No. 5.
4. Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. Recommendations. Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. Vol. 7. P. 47–61.
5. Endogenous intoxication syndrome in experimental peritonitis against the background of diabetes / I. Ya. Dzyubanovsky, B. M. Vervega, S. R. Pidruchna, N. A. Melnyk. Herald of scientific research. 2019. No. 1. P. 135–139.
6. Experimental model of widespread fecal peritonitis / V. A. Lazarenko, V. A. Lipatov, Yu. Yu. Blinkov, D. V. Man and his health. 2008. Vol. 4. P. 128–132.
7. Hu Q, Xia X, Kang X, Song P, Liu Z, Wang M, Lu X, Guan W, Liu S. A review of physiological and cellular mechanisms underlying fibrotic postoperative adhesion. Int J Biol Sci. 2021;17(1):298–306. DOI: 10.7150/ijbs.54403.
8. Lin L, Hou L, Deng Y, Zhao T, Wang B, Sun C. Acid suppression therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis inci-

- dence: A systemic review and meta-analysis. *Hepatol Res. Epub* 2020;50(2):233-245. DOI: 10.1111/hepr.13447.
9. Na HY, Kim JH, Choe WH, Kwon SY, Yoo BC. Clinical Features of Spontaneous Bacterial Peritonitis: A 10-year Experience from a Single Center. *Korean J Gastroenterol.* 2017;69(2):129-134. DOI: 10.4166/kjg.2017.69.2.129.
 10. Delibgovic S. Pathophysiology of peritonitis. *Veterinaria.* 2022. Vol. 71 (2). P. 133–152.
 11. Kaplan M, Ateş İ, Akdoğan Kayhan M, Kaçar S, Gökbulut V, Coşkun O, Erel Ö, Alışık M, Güçlü K. Diagnostic utility of oxidative and non-oxidative markers for spontaneous bacterial peritonitis in non-malign ascites. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020;83(2):279-284.
 12. Dickson K, Lehmann C. Inflammatory Response to Different Toxins in Experimental Sepsis Models. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4341. DOI: 10.3390/ijms20184341.
 13. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2017;9(6):7204-7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208.
 14. Kavousi S, Novak BR, Tong X, Moldovan D. Molecular dynamics simulation study of the positioning and dynamics of α -tocopherol in phospholipid bilayers. *Eur Biophys J. Epub* 2021;50(6):889-903. DOI: 10.1007/s00249-021-01548-y.
 15. Piraino B. Effective treatment of PD peritonitis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology.* 2017. Vol. 12 (12). P. 1919–1921.
 16. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ.* 2018;361:k1407. DOI: 10.1136/bmj.k1407.
 17. Sun T, Nguyen A, Gommerman JL. Dendritic Cell Subsets in Intestinal Immunity and Inflammation. *J Immunol.* 2020 Mar 1;204(5):1075-1083. doi: 10.4049/jimmunol.1900710. PMID: 32071090.
 18. Van Ruler O., Boermeester M. A. Surgical treatment of secondary peritonitis: a continuing problem. *Der Chirurg.* 2017. Vol. 88 (1). P. 1–6.

Article history:

Received: 02.11.2022

Revision requested: 05.11.2022

Revision received: 05.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

STUDY OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION INDICATORS IN RATS WITH EXPERIMENTAL PERITONITIS

¹Tsypovyaz S.V., ²Zashuk R.G., ²Gutsulyuk V. G., ¹Sarakhan V.M., ²Savytskyi I.V., ³Yeromenko R.F.

¹Odessa national medical university, Odessa, Ukraine

²International Academy of Ecology and Medicine, Kyiv, Ukraine

³National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

prof_s.i.v@ukr.net

Background. In the structure of purulent complications, peritonitis, destructive lesions of abdominal organs, and, as a rule, advanced forms of these diseases occupy one of the first places – 15–25% of urgent surgical diseases are complicated by peritonitis. It is generally known that the leading role in the triggering mechanism of the development of peritonitis belongs to the systemic inflammatory reaction, a component of which is phagocytosis, cellular and humoral immunity. However, the results of research on the state of functional activity of the endothelium in experimental peritonitis are limited.

Aim: to study the activity of NO-synthase, FV and endothelin-1 in rats with experimental peritonitis.

Materials and methods. Experimental studies were conducted on 24 non-linear laboratory rats, which were divided into 2 groups: 1 group – intact control (animals received distilled water), 2 group – animals of the control pathology group. According to the «Methodological recommendations for preclinical study of medicinal products», experimental peritonitis was studied on the model of V. A. Lazarenko. Indicators of vascular-platelet and coagulation hemostasis were determined according to generally accepted methods. Indicators characterizing endothelial dysfunction were studied according to generally accepted methods.

Results. The most likely mechanism that is damaged in the endothelium during peritonitis is the activation of the synthesis of inducible NO-synthase by neutrophils/macrophages in response to infection. It is possible that the hyperproduction of nitric oxide, on the one hand, is aimed at destroying microflora and oxidizing toxins, and on the other hand, at suppressing the expression of tissue factor and cell adhesion molecules. platelet aggregation and cascade disorders in the hemostasis system. In animals with experimental peritonitis against the background of oxidative stress, there was an increase in the number of circulating desquamated endothelial cells in the blood, which is a highly specific marker of endothelial dysfunction. The level of the Willebrand factor also increased, which indicates the pathogenetic dependence of the factors that damage the endothelium of the vascular wall on the concentration of the Willebrand factor, which helps to reduce the permeability of blood vessels by adhesion of platelets to the endothelium. Confirmation of the development of endothelial dysfunction in peritonitis is an increase in the concentration of endothelin-1, which is a regulator of the process of vascular neoangiogenesis in response to endothelial damage.

Conclusion. Hyperproduction of nitric oxide not only reflects the processes that occur in the focus of vascular endothelium damage, but also affects the severity of the inflammatory process and the consequences of the disease.

Key words: peritonitis, endothelial dysfunction, oxidative stress, Willebrand factor, pathogenesis.

ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЕДНЬОЇ ПОТУЖНОСТІ, ЧАСТОТИ ТА АМПЛІТУДИ ПІКІВ АКУСТИЧНОГО СИГНАЛУ НАД ЛЕГЕНЯМИ У ДІТЕЙ З ПОЗАЛІКАРНЯНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ЗА ДОПОМОГОЮ НОВОГО ПРИЛАДУ «TREMBITA-CORONA»

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

Хомич О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>

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

khomychov@gmail.com

Актуальність. Позалікарняна пневмонія (ПП) є актуальною проблемою сьогодення та вагомою причиною захворюваності і смертності у дітей. Діагностика пневмонії складна і потребує комплексного дослідження. Наразі перспективним методом діагностики є респіраторна акустика.

Ціль: дослідити особливості середніх значень потужності, частот та амплітуд піків акустичного сигналу над легеньми у дітей з позалікарняною пневмонією за допомогою нового приладу акустичної діагностики «Trembita-Corona».

Матеріали і методи. Було досліджено 120 дітей віком від 1 місяця до 18 років, що проходили лікування в педіатричних відділеннях ДКЛ №5 та ДКЛ №7. Дітей було розділено на дві групи: I група – 60 пацієнтів з ПП, II група – 60 здорових дітей. У дітей з I групи були проведені комплексні дослідження, що потребувала ПП. Також всім дітям було проведено дослідження на пристрої акустичного моніторингу «Trembita-Corona» для діагностики дихальних шумів та локалізації зон ураження легень. Дослідження було проведено відповідно до міжнародних принципів проведення клінічних досліджень GCP, GLP, протокол затверджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 138 від 10 листопада 2020 року). На проведення дослідження було отримано інформовану згоду батьків/опікунів, що була затверджена на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 138 від 10 листопада 2020 року). Математична обробка проводилася на розробленому спеціалізованому програмному забезпеченні мовою Python у середовищі Google Codelabs. Подальшу статистичну обробку отриманих результатів проводили в спеціалізованих програмах Medstart, EZR (R-Statistics) та «Matlab».

Результати та їх обговорення. У дітей клінічна картина ПП складалася з легеневих (респіраторних) скарг, симптомів інтоксикації, ДН, локальних фізикальних змін. Всім пацієнтам за допомогою пристрою «Trembita-Corona» і відповідного оригінального програмного забезпечення були досліджені дихальні шуми легень в діапазоні частот від 0.1 Гц до 30 кГц. Найбільш перспективними є дослідження дихальних шумів в діапазонах 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 октав. Також були виявлені достовірні відмінності по середній потужності сигналу між дітьми з ПП та здоровими дітьми в 0,1,2,3,4,5,6 октавах. За допомогою пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» були виявлені достовірні відмінності по частоті піків між дітьми з ПП та здоровими дітьми в 0 та 5 октавах та достовірні відмінності по амплітуді піків між дітьми з ПП та здоровими дітьми в 0,1,2,3,4,5,6 октавах. Тому застосування пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» та застосування розробленого спеціалізованого програмного забезпечення мовою Python у середовищі Google Codelabs разом дають можливість почути специфічні акустичні сигнали по всій поверхні легень у дітей з позалікарняною пневмонією.

Висновки. Пристрій акустичного моніторингу «Trembita-Corona» є новим і перспективним акустичним методом для визначення місця розташування патологічного процесу в легень. Виявлені достовірні відмінності: по середній потужності сигналу між дітьми з ПП та здоровими дітьми в 0,1,2,3,4,5,6 октавах; по частоті піків між дітьми з ПП та здоровими дітьми в 0 та 5 октавах; по амплітуді піків між дітьми з ПП та здоровими дітьми в 0,1,2,3,4,5,6 октавах.

Ключові слова: діти; позалікарняна пневмонія; діагностика; пристрій акустичного моніторингу «Trembita-Corona».

Актуальність. Позалікарняна пневмонія (ПП) є актуальною проблемою сьогодення та вагомою причиною захворюваності і смертності у дітей [1-4]. Для своєчасної постановки діагнозу та призначення відповідного лікування велике значення має рання діагностика [5-7]. Останніми роками в світі і в Україні проводиться оновлення міжнародних рекомендацій для покращення і пришвидшення діагностики ПП [8-11]. В Україні діагностика ПП проводиться згідно нового наказу №1380 МОЗ України від 02.08.2022 р. Згідно з цим наказом діагноз ПП встановлюється на підставі збору анамнезу, клінічних даних, а також застосування результатів інструментальних та лабораторних методів дослідження [8]. Згідно з клінічною настановою 2022 року «Пневмонії у дітей» діагноз позалікарняної пневмонії ставиться клінічно без застосування всім дітям рентгенологічного дослідження [9]. Тому саме непроменеві методи діагностики мають практичну цінність і актуальність [10-13]. Для діагностики ПП наразі перспективним є метод респіраторної акустики. Основними завданнями респіраторної акустики є розробка теорії розповсюдження і генерації звуку в легенях та створення об'єктивних акустичних методів, що в свою чергу покращать діагностику ПП у дітей [10,12-14].

Метод аускультатії дихальної системи є найдавнішим неінвазивним методом діагностики патологічних процесів в легенях. Основоположником аускультатії вважають Гіппократа [15-17]. В1816 році Рене Теофілем Гіаком Ланнеком було винайдено перший стетоскоп. Спочатку Ланнек використовував згорнутий паперовий конус, а пізніше дерев'яну трубку, про що писав в роботі «Трактат про хвороби грудної клітки». Сучасний стетоскоп зазнав кілька модифікацій, перш ніж набув звичної для нас форми.

У дитячій пульмонології використовують метод пульмофонографії [18,19]. Недоліками цього методу є те, що реєстрація дихальних шумів відбувається в певних точках над легенями та за допомогою цього методу можливо проаналізувати тільки один тип шуму. Тому цей метод не дає можливість точно локалізувати патологічний процес в легенях.

У пульмонології використовується метод комп'ютерної фоноспірографії, завдяки якому можлива візуалізація додаткових шумів над легенями. Проте одним з недоліків цього методу є те, що, розшифровка і трактовка результатів проводиться лікарем, що суб'єктивно впливає на результат [20,21].

Нами та провідними спеціалістами НАУ розроблений пристрій акустичного моніторингу «TrembitaCorona» для діагностики дихальних шумів над легенями. Даний пристрій пришвидшує діагностику захворювання, допомагає локалізувати зони ураження легень та провести акустичний моніторинг легень. Однією з особливостей даного пристрою є те, що діагностику можна проводити дистанційно, що є дуже актуальним при діагностиці пневмонії, що викликана вірусом SARS-CoV-2. Одним з основних переваг цього методу є виключення суб'єктивної оцінки лікарем дихальних шумів, тому що даний метод передбачає автоматизовану систему контролю та оцінки дихальних шумів з повним виключення людського фактору (Патент на корисну модель №148836 Пристрій акустичного спостереження із осьюовою діаграмою направленості) [10,13].

Отже створення повністю автоматизованої системи контролю та оцінки дихальних шумів є актуальним завданням.

Ціль: дослідити особливості середніх значень потужності, частот та амплітуд піків акустичного сигналу над легенями у дітей з позалікарняною пневмонією за допомогою нового приладу акустичної діагностики «TrembitaCorona».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 120 дітей (56 хлопчиків, 64 дівчинки) віком від 1 місяця до 18 років, що проходили лікування в педіатричних відділеннях ДКЛ №5 та ДКЛ №7 м. Києва.

Дітей було розділено на дві групи: I група – 60 пацієнтів з позалікарняною пневмонією ($9,6 \pm 0,3$ роки); II група – 60 здорових дітей ($12,1 \pm 0,5$ роки). В 1 групі було 35 хлопчиків (58,33%) та 21 дівчаток (35%), в 2 групі був 21 хлопчик (35%) та 39 (65%) дівчаток.

Критеріями включення пацієнтів до I групи були:

- вік пацієнтів від 1 місяця до 18 років;
- підтверджена позалікарняна пневмонія (анамнестичними, клініко-лабораторними і рентгенологічними даними);
- інформована згода батьків чи опікунів дитини.

Критеріями виключення пацієнтів із I групи були:

- вроджені пневмонії, ендокринні захворювання, генетичні синдроми;
- вроджені вади розвитку серця та органічні захворювання головного мозку.

У дітей з I групи були проведені комплексні дослідження, що потребувала позалікарняна пневмонія, а саме:

- об'єктивне обстеження (перкусія, пальпація, аускультация);
- рентгенографія легень;
- лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові).

Дослідження було проведено відповідно до міжнародних принципів проведення клінічних досліджень GCP, GLP, протокол затверджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 138 від 10 листопада 2020 року). Також було отримано інформовану згоду батьків/опікунів, що була затверджена на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при

НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 138 від 10 листопада 2020 року).

Також всім дітям було проведено дослідження на пристрої акустичного моніторингу «Trembita-Corona» для діагностики дихальних шумів та локалізації зон ураження легень [10-13].

Методика проведення обстеження пацієнта за допомогою пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» має певну послідовність [10-13]. Спершу пацієнту та батькам/опікунам розповідають про процедуру та отримують письмову згоду на проведення. Спочатку обстеження проводиться звичайним фонендоскопом, а потім пристроєм акустичного моніторингу «Trembita-Corona». За допомогою пристрою проводиться вислуховування передньої поверхні грудної клітки, потім задньої, а далі вже бічних поверхонь грудної клітки. Надалі проводиться аналіз акустичних характеристик зареєстрованих сигналів, виділення характерних частотних діапазонів та математична обробка параметрів сигналу за допомогою розробленого спеціалізованого програмного забезпечення мовою Python у середовищі Google Codelabs. Подальші статистичні розрахунки проводились в спеціалізованих програмах Medstart та EZR (R-Statistics). Загальний вигляд приладу показаний на Рис.1.

Сутність запропонованого методу контролю полягає в записі та аналізі акустичних ко-



Рис. 1. Зразок пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona»

ливань за допомогою двох приймачів у кожній з досліджуваних точок акустичного аналізу. Наступним етапом є математична обробка та аналіз природи і характерних особливостей акустичного сигналу. Також за допомогою акустичної триангуляції сигналу проводиться розрахунок напрямку і положення джерела, що викликає ці коливання. Завдяки цьому ми можемо точно визначити місце розташування ураження у легенях. Таким чином, з'являється можливість у реальному масштабі часу скласти загальну характеристику стану легень з можливістю локалізації зон уражень, у тому числі, і у зареберних зонах. Прилад має автоматизовану систему контролю та оцінки дихальних шумів з повним виключення людського фактору і з можливістю математичної обробки даних з розробленим спеціалізованим програмним забезпеченням мовою Python у середовищі Google Codelabs.

За допомогою пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» проводиться аналіз звуків на різних октавах, причому за октаву вважався інтервал, у якому співвідношення частот між звуками становить один до двох, тобто частота високого звуку є вдвічі вищою [3,4,5,10,11,13]. Суб'єктивно на слух октава сприймається як стійкий, базовий акустичний інтервал. Послідовні октави складають звуки, що подібні один до одного, хоча відрізняються по висоті. За базову частоту приймалася частота рівна 1000 Гц.

У таблиці 1 представлені мінімальні (f_1) і максимальні (f_2) значення граничних частот в

перших 11 октавах акустичного сигналу (АС) у Гц.

Також були досліджені такі частотні характеристики дихання, як частота піків та амплітуда піків акустичного сигналу (А.С.) в кожній з октав та третьоктав.

Частота акустичного сигналу характеризує кількість звукових коливань за одиницю часу та вимірюється об'єктивно, одиницею вимірювання є Герц (Гц). Частота, таким чином, показує кількість коливань заданої довжини хвилі в секунду. Довжина хвилі - це відстань від максимуму одного коливання до максимуму наступного. Довжина хвилі залежить від швидкості розповсюдження звукових коливань у певному середовищі, через яке ці хвилі проходять, що в свою чергу залежить від температури, тиску, густини, однорідності та інших параметрів середовища. Довжина хвилі обернено пропорційна частоті, тому за інших однакових умов короткохвильовим процесам відповідають вищі частоти реєстрованого сигналу [20,21].

Висота звуку - це суб'єктивне сприйняття частоти звуку. Людське вухо може сприймати звукові хвилі в діапазоні частот від 20 до 20000 Гц.

Амплітуда акустичних коливань пов'язана з енергією звукових хвиль і визначається модулем максимального відхилення параметру середовища, зміни якого власне носять хвильовий характер, наприклад, тиску, від середнього значення.

Математичної обробка проводилася на розробленому спеціалізованому програмному за-

Таблиця 1

Мінімальні (f_1) і максимальні (f_2) значення граничних частот в перших 11 октавах АС у Гц

Октава	0	1	2	3	4	5
f_1	0,1	11,22018	22,38721	44,66836	89,12509	177,8279
f_2	11,22018	22,38721	44,66836	89,12509	177,8279	354,8134
Октава	6	7	8	9	10	11
f_1	354,8134	707,9458	1412,538	2818,383	5623,413	11220,18
f_2	707,9458	1412,538	2818,383	5623,413	11220,18	30000

де: f_1 – мінімальні граничні частоти та f_2 - максимальні граничні частоти смуги.

безпеченні мовою Python у середовищі Google Codelabs. Подальшу статистичну обробку отриманих результатів проводили в спеціалізованих програмах Medstart, EZR (R-Statistics) та «Matlab». Порівняння центральних тенденцій для двох незалежних вибірок проводилося за W-критерієм Вілкоксона. При дослідженні середніх значень потужності сигналу в окремих октавах дітей з ПП було поділено на підгрупи. Групи були перевірені на нормальність розподілу. При наявності хоча б однієї групи, для якої показано, що розподіл не є нормальним, множинні порівняння проводилися з використанням рангового критерію Крускала-Уолліса та апостеріорного критерію Дана, як непараметричного методу порівняння трьох і більше груп. Однофакторний дисперсійний аналіз та критерій Шеффе використовувалися при проведенні множинних порівнянь для нормальних вибірок.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При поступленні пацієнтів першої групи до стаціонару, діти та їх батьки/опікуни пред'являли типові скарги. Основними скаргами були: підвищення температури тіла у 54 (90%) дітей та наявність інтоксикаційного синдрому у 56 (93,33%) дітей, який проявлявся млявістю, головним болем та болем у м'язах, зниженням апетиту. У 57 (95%) дітей спостерігалася ринорея. У всіх дітей були скарги на кашель та 51

(85%) дитина мала гіперемію задньої стінки глотки. Аускультативна картина хворих на початку лікування характеризувалася жорстким або ослабленим диханням або ослабленим, у переважній більшості хворих вологими дрібно та середньо-пухирцевими хрипами. Діагноз ПП підтверджено рентгенологічним методом.

Усім дітям для діагностики дихальних шумів було проведено дослідження на пристрої акустичного моніторингу «Trembita-Corona». Була створена комп'ютеризована база даних акустичних сигналів моніторингу стану легень, яка включала більше 1200 записів, кожен з яких був оцифрований і оброблений згідно з вищезазначеними методиками обробки акустичних сигналів.

Статистична обробка матеріалів акустичного моніторингу обох груп дітей, внесених у вище зазначену створену базу даних акустичних сигналів, дозволила на першому етапі з вірогідністю більш ніж 97,5% підтвердити можливість діагностики пневмонії за допомогою запропонованого комп'ютеризованого акустичного методу по запропонованим алгоритмам аналізу за допомогою пристрою «Trembita-Corona».

Усім пацієнтам за допомогою пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» в 12 октавах А.С. були досліджені:

- середні значення потужності сигналу,
- частоти піків,
- амплітуди піків.

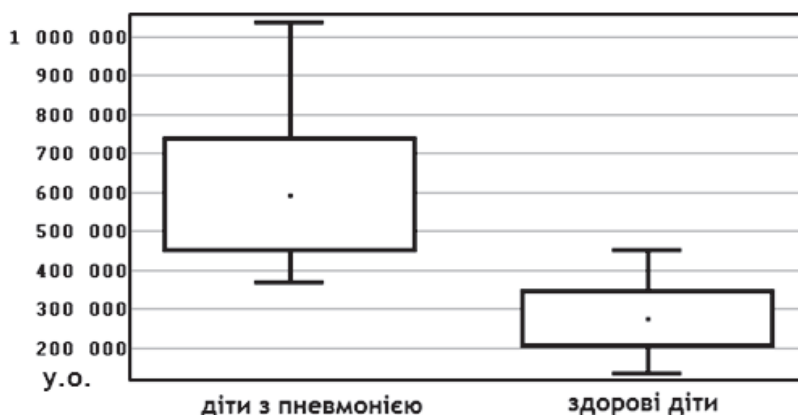


Рис. 2. Вірогідний інтервал при порівнянні центральних тенденцій для двох незалежних вибірок, а саме дітей з пневмонією та здорових дітей в 0 октаві АС ($p < 0,001$)

Було виявлено, що у дітей з ПП в 0 октаві А.С. середні значення потужності сигналу варіюють з 500.000 у.о. до 3.000.000 у.о. У здорових дітей в 0 октаві середні значення потужності сигналу є від 100.000 у.о. до 450.000 у.о. (Рис. 2) При порівнянні центральних тенденцій для двох незалежних вибірок була виявлена статистична відмінність ($p < 0,001$).

При дослідженні середніх значень потужності сигналу в 0 октаві АС у дітей з ПП було поділено на 2 підгрупи:

- 1 підгрупа від 500.000 до 1.500.000
- 2 підгрупа від 1.500.000 – до 3.000.000

При проведенні множинних порівнянь за методом Шеффе між двома підгрупами та здоровими дітьми було виявлено, що відмінність середніх є статистично значимою при порівнянні дітей з пневмонією 1 підгрупи з дітьми з пневмонією 2 підгрупи ($p < 0,01$). При порівнянні дітей 1 підгрупи зі здоровими була виявлена статистично значима відмінність ($p < 0,01$) та у дітей з 2 підгрупи та здорових дітей відмінність середніх є також статистично значимою ($p < 0,01$), що представлено на рис. 3.

При аналізі частоти піків в 0 октаві А.С., а саме порівнянні центральних тенденцій для двох незалежних вибірок за W-критерієм Вілкоксона було виявлено, що центральні тенденції відрізняються на рівні значимості $p < 0,001$, що представлено на рис. 4.

За допомогою пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» були дослідженні амплітуди піків в 0 октаві. При порівнянні центральних тенденцій для двох незалежних вибірок за W-критерієм Вілкоксона було виявлено, що центральні тенденції відрізняються на рівні значимості $p=0,003$, що представлено на рис. 5.

Як було показано вище, дітей з ПП було поділено на 2 підгрупи згідно з середніми значеннями потужності сигналу. В кожній з цих підгруп нами була досліджена амплітуда піків. Нами був проведений множинний порівняльний аналіз (ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса). Було виявлено, що відмінність не є статистично значимою при порівнянні дітей з пневмонією 1 підгрупи з дітьми з пневмонією 2 підгрупи ($p>0,05$). При порівнянні середніх значень потужності сигналу у дітей з 1 підгрупи та здорових дітей, відмінність середніх є статистично значимою на рівні значимості $p<0,05$. Порівнюючи середні значення потужності сигналу у дітей з 2 підгрупи та здорових дітей, відмінність середніх є статистично значимою на рівні значимості $p<0,01$, що представлено на рис. 6.

При дослідженні середніх значень потужності сигналу в 1 октаві А.С. у дітей з ПП було виявлено, що середні значення потужності сигналу варіюють від 0 до 3.500.000 у.о. Було виділено 3 основні підгрупи:

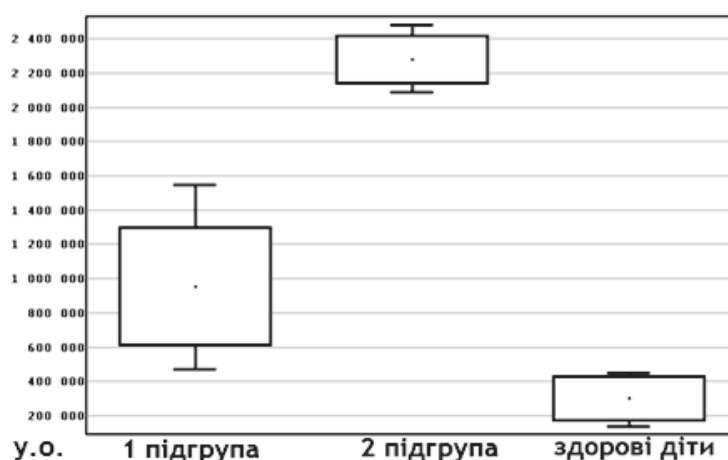


Рис. 3. Вірогідний інтервал при порівнянні середніх значень потужності сигналу у дітей з 1 підгрупи, 2 підгрупи та здорових дітей в 0 октаві

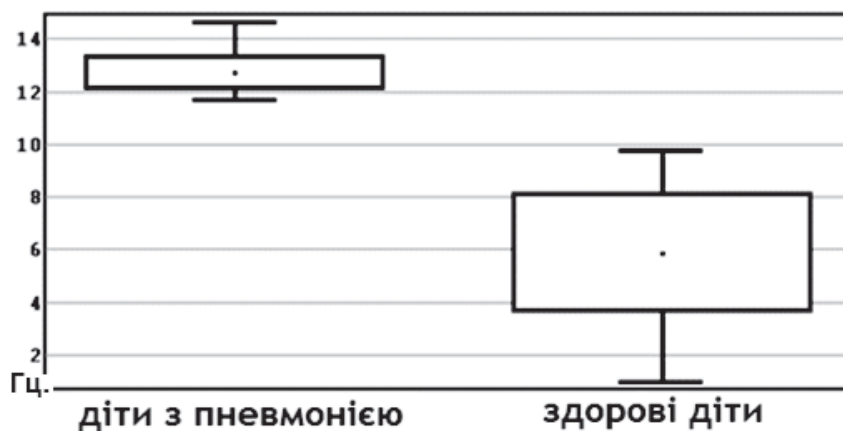


Рис. 4. Графік порівняння середніх двох незалежних вибірок у дітей з 1 групи (діти з ПП) та 2 групи (здорових) в 0 октаві за W-критерієм Вілкоксона. ($p < 0,001$)



Рис. 5. Графік порівняння (амплітуд піків) середніх двох незалежних вибірок у дітей з 1 групи (діти з ПП) та 2 групи (здорових) в 0 октаві за W-критерієм Вілкоксона. ($p=0,003$)

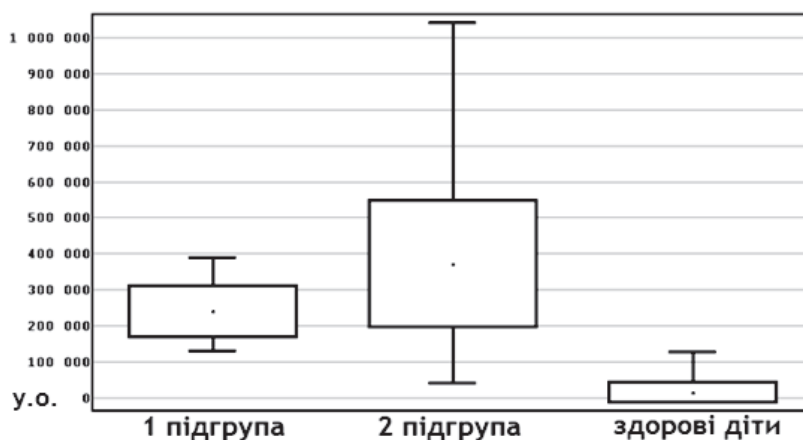


Рис. 6. Вірогідний інтервал при порівнянні амплітуд піків у дітей з 1 підгрупи, 2 підгрупи та здорових дітей в 0 октаві

- 1 підгрупа від 0 до 800000 у.о.
- 2 підгрупа від 800000 у.о. до 1300000 у.о.
- 3 підгрупа від 1300000 у.о. до 3500000 у.о.

У здорових дітей в 1 октаві А.С. середні значення потужності сигналу коливаються від 800.000 у.о. – 1.300.000 у.о.

При проведенні множинних порівнянь (критерій Данна) для дослідження середніх значень потужності сигналу, для 4 вибірок (діти з ПП 1,2 та 3 підгруп та здорові діти) було виявлено, що:

- Відмінність між 1 підгрупою і 2 підгрупою є статистично значимою на рівні значимості $p < 0,05$.
- Відмінність між 1 підгрупою та 3 підгрупою є статистично значимою на рівні значимості $p < 0,01$.
- Відмінність між 1 підгрупою і здоровими дітьми не є статистично значимою, $p > 0,05$.
- Відмінність між 2 підгрупою та 3 підгрупою є статистично значимою на рівні значимості $p < 0,05$.
- Відмінність між 2 підгрупою і здоровими дітьми не є статистично значимою, $p > 0,05$.
- Відмінність між 3 підгрупою і здоровими дітьми є статистично значимою на рівні значимості $p < 0,01$.

Виходячи з вище наведеного, можна зробити висновок, що існує статистично значима відмінність по середнім значенням потужності сигналу у дітей з пневмонією з 3 підгрупи (від

1300000 у.о. – 3500000 у.о.) та здорових дітей. На основі вище сказаного був зроблений висновок, що якщо виявлені відмінності середніх значень потужності сигналу в діапазоні менше 800.000 у.о. або більше 1.300.000 у.о., можна думати про пневмонію, проте якщо дані між 800.000 у.о. та 1.300.000 у.о., то треба перевірити потужності в інших октавах і тоді зробити висновок.

При аналізі частоти піків в 1 октаві А.С., а саме проведенні множинних порівнянь для 4 вибірок, а саме дітей з 1 підгрупи, 2 підгрупи, 3 підгрупи та здорових дітей, (ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса) було виявлено, що відмінність не є статистично значимою, $p = 0,817$.

За допомогою пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» були досліджені амплітуди піків в 1 октаві А.С. При проведенні множинних порівнянь (критерій Данна) були виявлені відмінності між амплітудами піків у дітей з пневмонією 1 і 2 підгрупи ($p < 0,05$), дітей з пневмонією 1 підгрупи та здорових дітей ($p < 0,05$), дітей з пневмонією 1 та 3 підгруп ($p < 0,01$), що представлено на рис. 7.

При дослідженні середніх значень потужності сигналу в 2 октаві А.С. у дітей з ПП було виявлено, що середні значення потужності сигналу варіюють від 200.000 у.о. до 1.600.000 у.о. Було виділено 2 основні під групи:

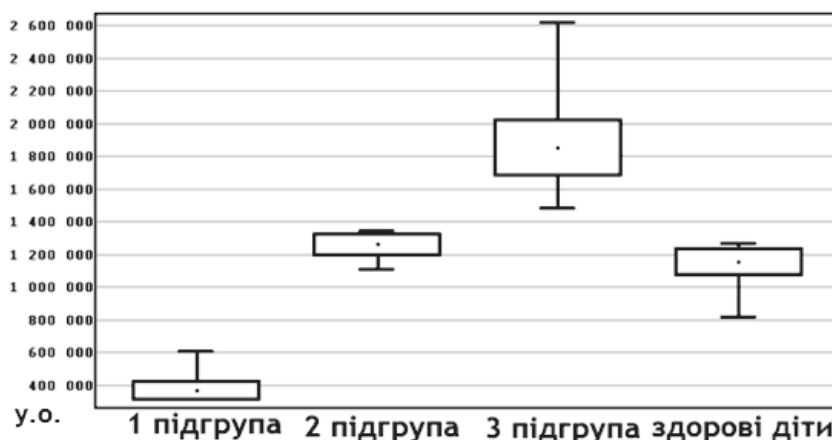


Рис. 7. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях (критерій Данна) для дослідження середніх значень потужності сигналу в 1 октаві, для 4 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, 3 підгрупа та здорові діти)

- 1 підгрупа від 200.000 у.о. до 800.000 у.о.
- 2 підгрупа, від 1.000.000 у.о. до 1.600.000 у.о.

У здорових дітей в 2 октаві А.С. середні значення потужності сигналу коливаються від 500.000 у.о. до 1.500.000 у.о. При проведенні множинних порівнянь, методом Шеффе була виявлена статистична відмінність по середнім значенням потужності сигналу у дітей з пневмонією 1 і 2 підгрупи ($p < 0,01$), у дітей з пневмонією 1 підгрупи та здорових дітей ($p < 0,01$), дітей з пневмонією 2 підгрупи і здорових дітей ($p < 0,01$), що представлено на рис 8.

Аналіз частоти піків в 2 октаві А.С. при проведенні множинних порівнянь для 3 вибірок, а саме дітей з 1 та 2 підгруп і здорових дітей, (ранговий однофакторний аналіз Круска-

ла-Уолліса) показав, що відмінність не є статистично значимою, $p = 0,274$.

При аналізі амплітуди піків в 2 октаві А.С., а саме при проведенні множинних порівнянь (критерій Данна) були виявлені відмінності між амплітудами піків у дітей з пневмонією 1 і 2 підгрупи ($p < 0,01$), дітей з пневмонією 1 підгрупи та здорових дітей ($p < 0,01$), що представлено на рис. 9.

При дослідженні середніх значень потужності сигналу в 3 октаві А.С. у дітей з ПП було виявлено, що середні значення потужності сигналу варіюють від 0 до 300.000 у.о. У здорових дітей в 3 октаві середні значення потужності сигналу коливаються від 40.000 у.о. до 90.000 у.о. При порівнянні середні значення потуж-

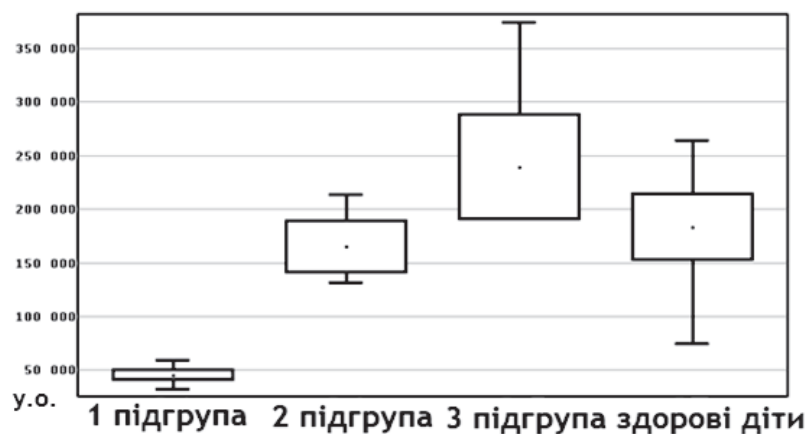


Рис. 8. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях (критерій Данна) для дослідження амплітуди піків в 1 октаві, для 4 вибірок (1 підгрупи, 2 підгрупи, 3 підгрупи та здорових дітей)

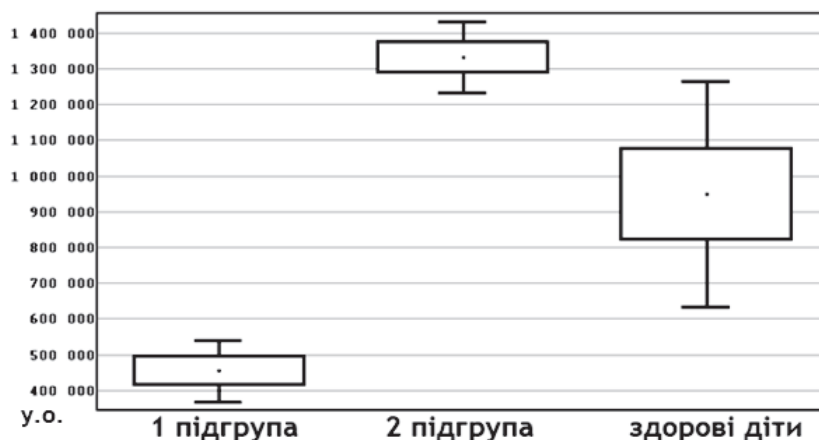


Рис. 9. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях для дослідження середніх значень потужності сигналу в 2 октаві, для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти)

ності сигналу у дітей з ПП зі здоровими середні відрізняються на рівні значимості $p < 0,001$.

Для більш точного аналізу середні значення потужності сигналу у дітей з ПП було виділено 2 основні підгрупи:

- 1 підгрупа від 0 до 100000 у.о.
- 2 підгрупа від 100000 у.о. до 300000 у.о.

Була виявлена статистична відмінність (метод множинних порівнянь Шеффе) між 1 підгрупою та 2 підгрупою ($p < 0,01$) та між 2 підгрупою та здоровими дітьми ($p < 0,01$), що представлено на рис. 10.

При аналізі частоти піків в 3 октаві, а саме при проведенні множинних порівнянь для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти), за допомогою рангового однофакторного аналізу Крускала-Уолліса, було виявле-

но, що відмінність не є статистично значимою, $p=0,344$.

За допомогою пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» були дослідженні амплітуди піків в 3 октаві А.С. При проведенні множинних порівнянь (критерій Данна) були виявлені відмінності між амплітудами піків у дітей з пневмонією 1 і 2 підгрупи ($p < 0,01$) та дітей з пневмонією 2 підгрупи та здорових дітей ($p < 0,05$), що представлено на рис. 11.

При дослідженні середніх значень потужності сигналу в 4 октаві А.С. у дітей з ПП було виявлено, що середні значення потужності сигналу варіюють від 0 до 6.000 у.о. У здорових дітей в 4 октаві середні значення потужності сигналу коливаються від 0 до 700 у.о. При порівнянні середні значення потужності сигналу

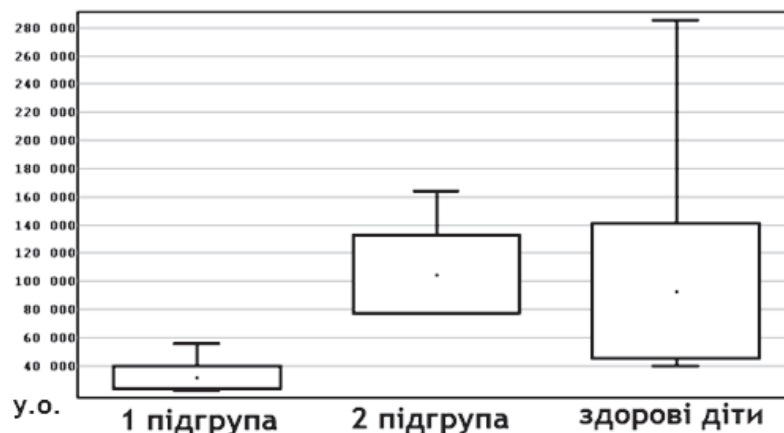


Рис. 10. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях (критерій Данна) для дослідження амплітуди піків в 2 октаві, для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти)

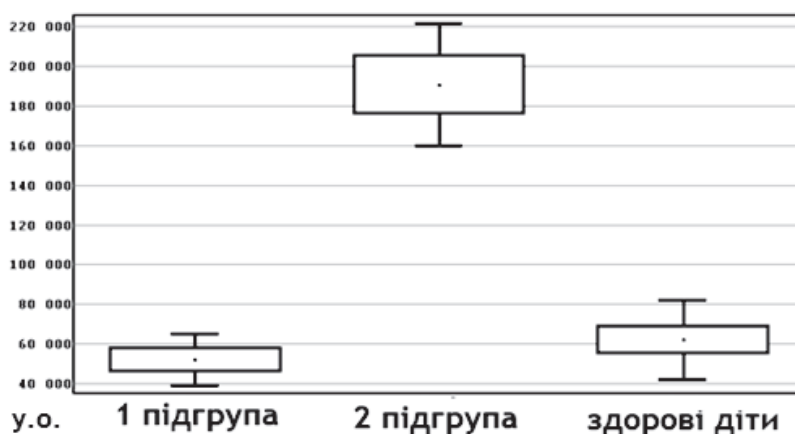


Рис. 11. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях для дослідження середніх значень потужності сигналу в 3 октаві, для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти)

в дітей з ПП зі здоровими центральні тенденції відрізняються на рівні значимості $p < 0,001$.

Для більш точного аналізу було виділено 2 основні підгрупи:

- 1 підгрупа від 0 до 700 у.о.
- 2 підгрупа від 700 у.о. до 6000 у.о.

Застосувавши метод множинних порівнянь Шеффе, була виявлена відмінність між дітьми з пневмонією 1 підгрупи та 2 підгрупи ($p=0,02$) та між 2 підгрупою та здоровими дітьми ($p < 0,01$), що представлено на рис. 12.

При аналізі частоти піків в 4 октаві А.С., а саме при проведенні множинних порівнянь для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти) було виявлено, що відмінність не є статистично значимою, $p=0,577$.

Аналіз амплітуди піків в 4 октаві А.С. при

проведенні множинних порівнянь (метод Шеффе) показав відмінності між амплітудами піків у дітей з пневмонією 2 підгрупи та здорових дітей ($p=0,01$), що представлено на рис. 13.

При дослідженні середніх значень потужності сигналу в 5 октаві А.С. у дітей з ПП було виявлено, що середні значення потужності сигналу варіюються від 200 у.о. до 1.500 у.о. У здорових дітей в 5 октаві середні значення потужності сигналу коливаються від 0 до 100 у.о. При порівнянні середні значення потужності сигналу у дітей з ПП зі здоровими середні відрізняються на рівні значимості $p < 0,001$.

Для більш точного аналізу було виділено 2 основні групи:

- 1 підгрупа від 200 у.о. до 650 у.о.
- 2 підгрупа від 650 у.о. до 1500 у.о.

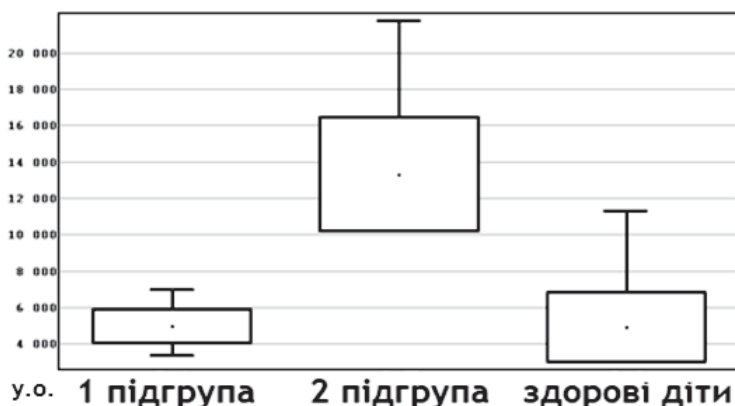


Рис. 12. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях (критерій Данна) для дослідження амплітуди піків в 3 октаві, для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти)

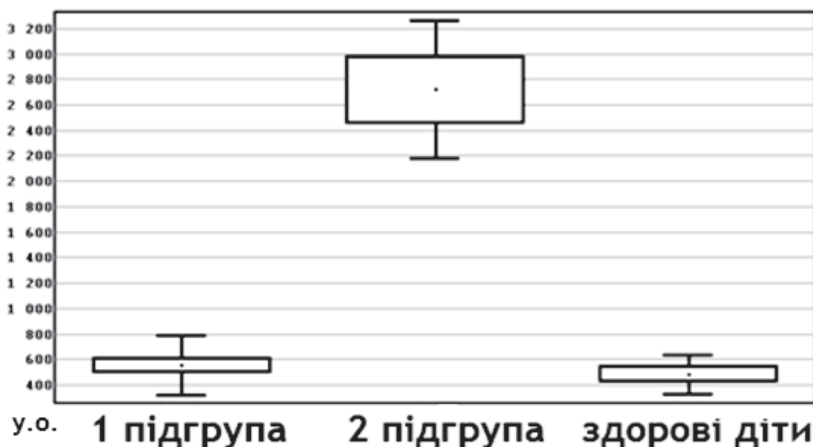


Рис. 13. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях для дослідження середніх значень потужності сигналу в 4 октаві, для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти)

При проведенні множинних порівнянь методом Шеффе були виявлені відмінності між 1 підгрупою та 2 підгрупою ($p < 0,01$), між 1 підгрупою та здоровими дітьми ($p < 0,01$) та між 1 і 2 підгрупою ($p < 0,01$), що представлено на рис. 14.

Аналіз частоти піків в 5 октаві А.С. при порівнянні центральних тенденцій для двох незалежних вибірок (дітей з ПП та здорових дітей) за допомогою W-критерієм Вілкоксона показав що центральні тенденції відрізняються на рівні значимості $p=0,015$.

При проведенні більш детальних множин-

них порівнянь для 3 вибірок були виявлені відмінності між 1 підгрупою та здоровими дітьми ($p < 0,05$), що представлено, на рис. 15.

За допомогою пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» були досліджені амплітуди піків в 5 октаві А.С. При проведенні множинних порівнянь (критерій Данна) були виявлені відмінності між амплітудами піків у дітей з пневмонією 1 та 2 підгрупи ($p < 0,01$), дітей з 1 підгрупи та здорових дітей ($p < 0,05$) та між дітьми з 2 підгрупи і здоровими дітьми ($p < 0,01$), що представлено на рис. 16.

При дослідженні середніх значень потуж-

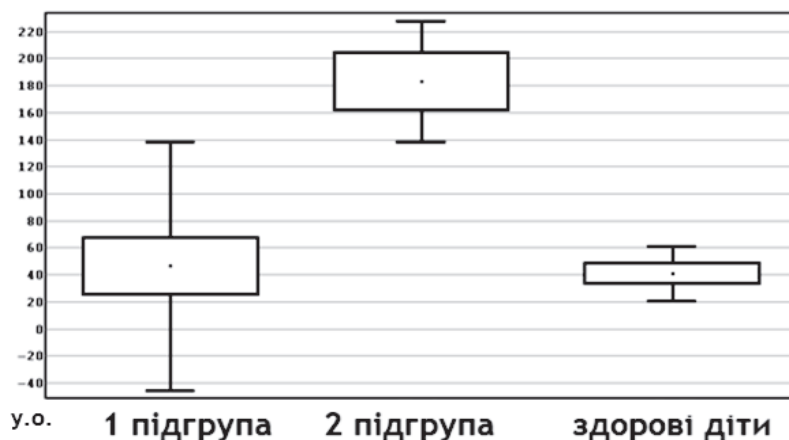


Рис. 14. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях для дослідження амплітуди піків в 4 октаві, для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти)

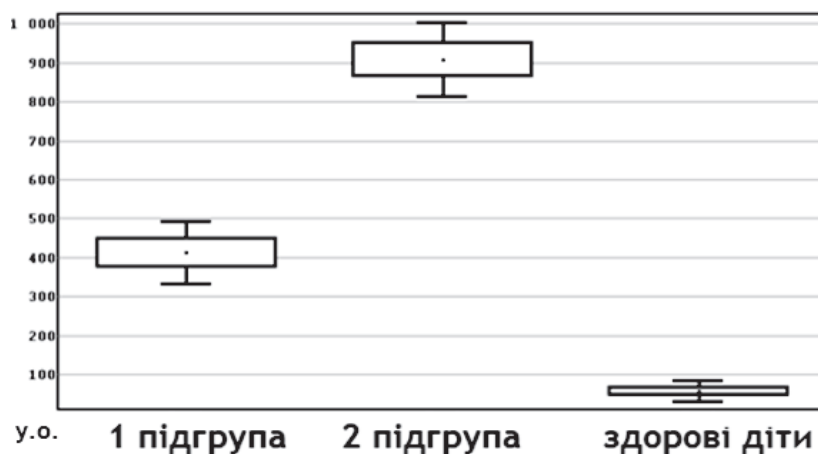


Рис. 15. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях для дослідження середніх значень потужності сигналу в 4 октаві, для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти)

ності сигналу в 6 октаві А.С. у дітей з ПП було виявлено, що середні значення потужності сигналу варіюють від 0,5 у.о. до 10 у.о. У здорових дітей в 6 октаві середні значення потужності сигналу коливаються від 0 до 0,5 у.о. При порівнянні середні значення потужності сигналу в дітей з ПП зі здоровими центральні тенденції відрізняються на рівні значимості $p < 0,001$.

Для більш точного аналізу було виділено 2 основні підгрупи:

- 1 підгрупа від 0,5 у.о. до 3 у.о.
- 2 підгрупа від 3 у.о. до 10 у.о.

При проведенні множинних порівнянь методом Шеффе були виявлені відмінності між 1 підгрупою та 2 підгрупою ($p < 0,01$) та між 2 підгрупою групою і здоровими ($p < 0,01$), що представлено на рис. 17.

При аналізі частоти піків в 6 октаві А.С., а саме при проведенні множинних порівнянь для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти) було виявлено, що відмінність не є статистично значимою, $p=0,055$.

Аналіз амплітуди піків в 6 октаві А.С. при проведенні множинних порівнянь (критерій Данна) показав відмінності між амплітуда-

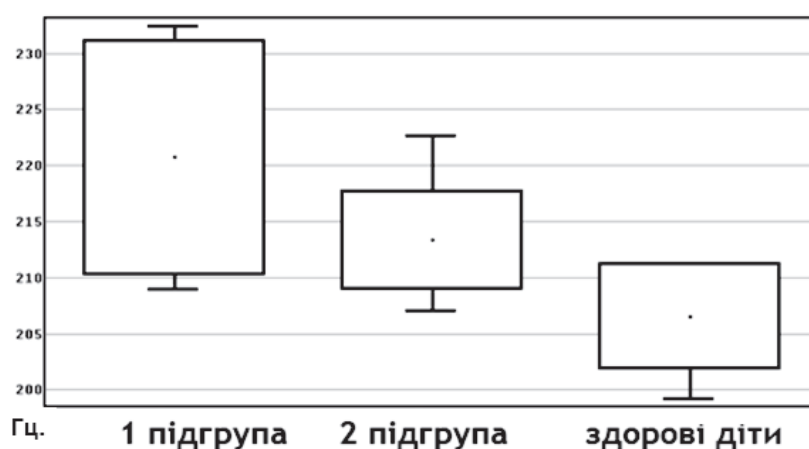


Рис. 16. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях для дослідження частоти піків в 5 октаві, для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти)

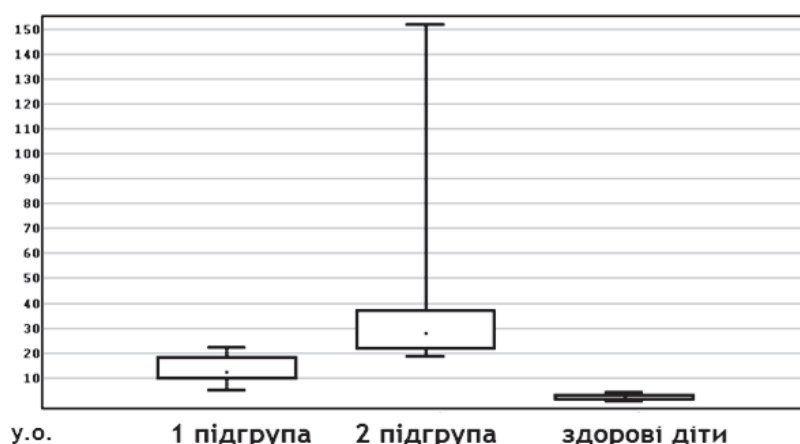


Рис. 17. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях для дослідження амплітуди піків в 5 октаві, для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти)

ми піків у дітей з пневмонією 1 та 2 підгрупи ($p < 0,01$) та 2 підгрупи і здорових дітей ($p < 0,01$), що представлено на рис. 18 і 19.

При дослідженні середніх значень потужності сигналу в 7 октаві А.С. у дітей з ПП та здорових дітей статистично значимих відмінностей не було знайдено ($p = 0,287$). При дослідженні частоти піків в 7 октаві було виявлено, що відмінність не є статистично значимою, $p = 0,501$. Достовірних відмінностей між амплітудами піків в 7 октаві знайдено не було ($p = 0,432$).

При дослідженні середніх значень потужності сигналу, частоти та амплітуди піків в 8 та 9 октаві А.С. у дітей з ПП та здорових дітей

статистично значимих відмінностей не було знайдено. Також в октавах 10, 11, 12 А.С. відмінностей між середніми значеннями потужності сигналу, частоти і амплітуди піків у здорових дітей та дітей з ПП знайдено не було.

Отже виявлено, що для визначення запального процесу в легенях при пневмонії найбільш перспективними є дослідження дихальних шумів в діапазонах 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 октав А.С. Також були виявлені достовірні відмінності по середній потужності сигналу між дітьми з ПП та здоровими дітьми в 0,1,2,3,4,5,6 октавах А.С. За допомогою пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» були виявлені достовірні відмінності по частоті піків між

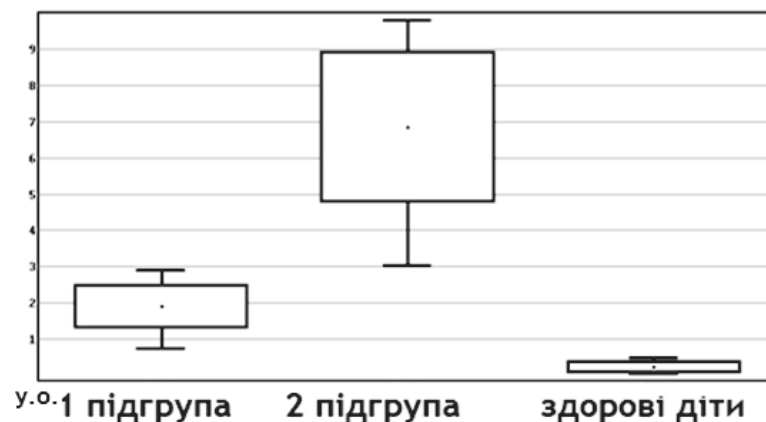


Рис. 18. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях для дослідження середніх значень потужності сигналу в 6 октаві, для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти)

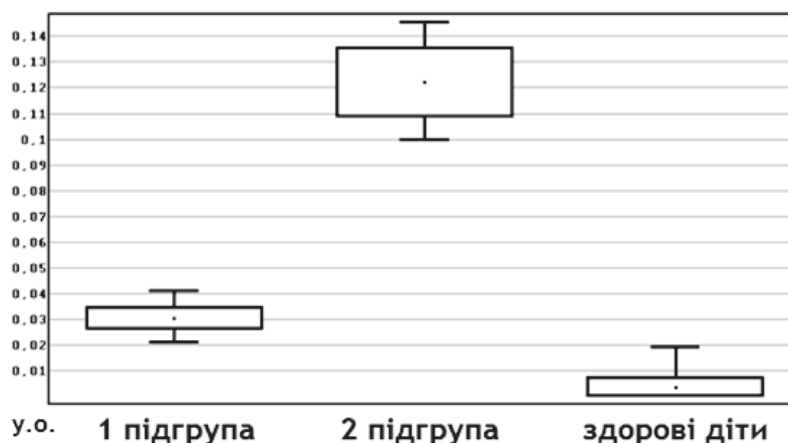


Рис. 19. Вірогідний інтервал при множинних порівняннях для дослідження амплітуди піків в 6 октаві, для 3 вибірок (1 підгрупа, 2 підгрупа, здорові діти)

дітьми з ПП та здоровими дітьми в 0 та 5 октавах А.С. та достовірні відмінності по амплітуді піків між дітьми з ПП та здоровими дітьми в 0,1,2,3,4,5,6 октавах А.С. Тому застосування пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» та застосування розробленого спеціалізованого програмного забезпечення мовою Python у середовищі Google Codelabs разом дають можливість почути специфічні акустичні сигнали по всій поверхні легень у дітей з позалікарняною пневмонією.

ВИСНОВКИ

1. Розроблений та запатентований пристрій акустичного моніторингу «Trembita-Corona» для діагностики акустичних змін в легенях. Для визначення пневмонії найбільш перспективними є дослідження дихальних шумів в діапазонах 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 октав А.С.
2. При використанні «Trembita-Corona» виявлені достовірні відмінності А.С. у хворих на пневмонію у порівнянні із здоровими дітьми. Так, визначені відмінності по середній потужності сигналу в 0,1,2,3,4,5,6 октавах А.С.; по частоті піків в 0 та 5 октавах; по амплітуді піків в 0,1,2,3,4,5,6 октавах А.С., що необхідно використовувати для діагностики пневмонії.

Перспективи для подальших досліджень.

1. Пристрій акустичного моніторингу «Trembita-Corona» є новим і перспективним акустичним методом для визначення діагностики запальних змін в легенях.
2. Є необхідність за допомогою пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» дослідити середню потужність сигналу, частоти піків і амплітуди піків у третьоктавах для покращення діагностики пневмонії.

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. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol.* 2017;47(11):1392-1398. DOI:10.1007/s00247-017-3827-8.
2. Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, Mejias A, Ramilo O. Community-Acquired Pneumonia in Children. Myths and Facts. *Am J Perinatol.* 2019;36(2):54-S57. DOI:10.1055/s-0039-1691801.
3. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet.* 2020;396(10253):786-798. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31550-6
4. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr.* 2020;96 (1):29-38. DOI:10.1016/j.jpeds.2019.08.003.
5. McCracken GH Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(9):924-928. DOI: 10.1097/00006454-200009000-00036.
6. Najgrodzka P, Buda N, Zamojska A, Marciniwicz E, Lewandowicz-Uszyńska A. Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pneumonia in Children-A Metaanalysis and a Review of Pediatric Lung Imaging. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):157-163. DOI:10.1097/RUQ.0000000000000411.
7. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(5):102573. DOI:10.1016/j.amjoto.2020.102573.
8. Наказ МОЗ України № 1380 Стандарти медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей» від 02.08.2022
9. Клінічна настанова, заснована на доказах «Пневмонії у дітей» 02.08.2022
10. Isaienko V., Kharchenko V., Astanin V., Shchegol G., Olefir V., Olefir O., Olefir A., Khomych O., Khomych V. System for acoustic diagnostics and symptomatic assistance to COVID-19 patients for use in extremal conditions «TREMBITA-CORONA NAU». *Advances in Aerospace Technology* 2020;1(82):58–63. DOI: 10.18372/2306-1472.82.14612.

11. Марушко Ю.В., Хомич О.В., Гищак Т.В., Таринська О.Л., Щегель Г.О. Сучасний стан проблеми застосування променевих та акустичних методів діагностики пневмонії, у тому числі викликаной вірусом SARS-COV-2, у дітей. *Medical science of Ukraine*. 2021;17(2):114-124. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2021.16>.
12. Ozer MB, Acikgoz S, Royston TJ, Mansy HA, Sandler RH. Boundary element model for simulating sound propagation and source localization within the lungs. *J Acoust Soc Am*. 2007;122(1):657-661. doi:10.1121/1.2715453.
13. Павленко П.М., Марушко Ю.В., Олефір О.І., Хомич О.В., Щегель Г.О., Хомич В.М., Олефір А.О. Патент на корисну модель №148836 Пристрій акустичного спостереження із осьовою діаграмою направленості. Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей 22.09.2021.
14. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res*. 2022;53(1):1-8. DOI:10.1016/j.arcmed.2021.07.002
15. Cui X, Zhao Z, Zhang T, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2021;93(2):1057-1069. DOI:10.1002/jmv.26398
16. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753-758. DOI:10.1136/postgradmedj-2020-138234
17. Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child*. 2020;105(12):1180-1185. DOI:10.1136/archdischild-2020-320042
18. Murillo-Zamora E, Aguilar-Sollano F, Delgado-Enciso I, Hernandez-Suarez CM. Predictors of laboratory-positive COVID-19 in children and teenagers. *Public Health*. 2020;189:153-157. DOI:10.1016/j.puhe.2020.10.012
19. Schelde AB, Nielsen KF, Nygaard U, von Linstow ML, Espenhain L, Koch A. *Ugeskr Laeger*. 2022;184(9):V11210858.
20. Zhang P, Wei M, Jing P, Li Z, Li J, Zhu F. COVID-19 in children: epidemic issues and candidate vaccines. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(11):1314-1324. DOI:10.1097/CM9.00000000000002169
21. Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health*. 2021;41(1):36-55. DOI:10.1080/20469047.2020.1781356

Article history:

Received: 07.02.2023

Revision requested: 10.02.2023

Revision received: 15.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

CHARACTERIZATION OF THE AVERAGE POWER, FREQUENCY AND AMPLITUDE OF ACOUSTIC SIGNAL PEAKS OVER THE LUNGS IN CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA USING THE NEW DEVICE «TREMBITA-CORONA»

Yu. Marushko, O. Khomych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

khomychov@gmail.com

Background. Community-acquired pneumonia (CAP) is an urgent problem today and a significant cause of morbidity and mortality in children. Diagnosis of pneumonia is complex and requires a comprehensive study. At present, respiratory acoustics is a promising method of diagnosis.

Aim: to investigate the features of average power values, frequencies and amplitudes of acoustic signal peaks over the lungs in children with community-acquired pneumonia using a new acoustic diagnostic device «Trembita-Corona».

Materials and methods. 120 children aged from 1 month to 18 years who were treated in pediatric departments were studied. The children were divided into two groups: Group I - 60 patients with CAP, Group II - 60 healthy children. The children from the 1st group underwent complex examinations, which required CAP. All children were also examined using the «Trembita-Corona» acoustic monitoring device for the diagnosis of breathing sounds and localization of lung damage zones.

The study was conducted in accordance with the international principles of conducting clinical studies GCP, GLP, the protocol was approved at the meeting of the Commission on Bioethical Expertise at the National Medical University named after O.O. Bogomolets (protocol No. 138 of November 10, 2020). Informed consent of parents/guardians was obtained for conducting the study, which was approved at the same meeting of the Commission on Bioethical Expertise at Bogomolets National Medical University (protocol № 138 of November 10, 2020).

Mathematical processing was carried out on specialized software developed in the Python language in the Google Codelabs environment. Further statistical processing of the obtained results was carried out in specialized programs Medstart, EZR (R-Statistics) and «Matlab».

Results. In children, the clinical picture of CAP consisted of pulmonary (respiratory) complaints, symptoms of intoxication, RE, and local physical changes. All patients were examined for respiratory lung sounds in the frequency range from 0.1 Hz to 30 kHz using the «Trembita-Corona» device and the corresponding original software. The most promising are the studies of breathing noises in the ranges of 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 octaves. Also, significant differences in average signal power between children with CAP and healthy children in 0,1,2,3,4,5,6 octaves were found. Using the «Trembita-Corona» acoustic monitoring device, reliable differences in peak frequency between children with CAP and healthy children in 0 and 5 octaves and reliable differences in peak amplitude between children with CAP and healthy children in 0, 1, 2, 3 were found. ,4,5,6 octaves. Therefore, the use of the «Trembita-Corona» acoustic monitoring device and the use of the developed specialized software in the Python language in the Google Codelabs environment together make it possible to hear specific acoustic signals over the entire surface of the lungs in children with CAP.

Conclusion. The «Trembita-Corona» acoustic monitoring device is a new and promising acoustic method for determining the location of the pathological process in the lungs. Significant differences were found: in the average signal strength between children with CAP and healthy children in 0,1,2,3,4,5,6 octaves; on the frequency of peaks between children with CAP and healthy children in 0 and 5 octaves; by the amplitude of peaks between children with CAP and healthy children in 0,1,2,3,4,5,6 octaves.

Key words: «Trembita-Corona» Acoustic Monitoring Device; Community-Acquired Pneumonia; Diagnosis; Children.

ПРОЯВИ ТА УСКЛАДНЕННЯ РОТАВІРУСПОЗИТИВНОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ ТА РОТАВІРУСНЕГАТИВНОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

Клещук А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6594-0384>

Колотило Т.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0821-7904>

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

kleshchuk.anastasiia.mf2@bsmu.edu.ua

Актуальність. Сукупна щорічна статистика ротавірус-асоційованого гастроентериту становить близько 25 мільйонів амбулаторних відвідувань, 2 мільйони госпіталізацій і 180 000–450 000 смертей у дітей віком до 5 років.

Ціль: Проаналізувати прояви та ускладнення ротавірусу порівняно з неротавірусним гастроентеритом у дітей Великобританії.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження типу «випадок-контроль» у лікарнях, яке мало місце в трьох місцях у східному Лондоні, Великобританія. Випадками були діти віком від 1 місяця до 16 років, яким був поставлений діагноз гострий гастроентерит у період з 1 червня 2011 року по 31 грудня 2013 року, у яких вірусологічні дослідження калу підтвердили наявність ротавірусу за допомогою ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція). Їх порівнювали за віком, статтю та місяцем звернення до контрольної групи з ротавіруснегативним гастроентеритом.

Результати. Дані були зібрані від 116 дітей (50 випадків і 66 контрольних). Діти з ротавірусним гастроентеритом частіше мали метаболічний ацидоз (рН 7,30 проти 7,37) і лихоманку (74% проти 46%) і частіше потребували госпіталізації порівняно з дітьми з неротавірусним гастроентеритом. (93% проти 73%). Неврологічні ускладнення були найпоширенішими позакишковими проявами, але не відрізнялися суттєво між дітьми з ротавіруснегативним гастроентеритом (РПГ) і ротавіруснегативним гастроентеритом (РНГ) (24% проти 15% відповідно). Енцефалопатія виникала лише у дітей з ротавірусною інфекцією.

Висновки. Отже, ротавірус є важливим збудником захворюваності та смертності у дітей дошкільного віку. Судоми та більш легкі неврологічні ознаки були поширеними та пов'язані з кількома збудниками, але енцефалопатія виникала лише у дітей з ротавіруснегативним гастроентеритом (РПГ). Запобігти важким наслідкам може вчасна вакцинація проти ротавірусу.

Ключові слова: ротавірус, енцефалопатія, гастроентерит, ускладнення.

Актуальність. Ротавірус є найчастішою причиною важкого гастроентериту у дітей віком до 5 років у всьому світі. Сукупна щорічна статистика ротавірус-асоційованого гастроентериту становить близько 25 мільйонів амбулаторних відвідувань, 2 мільйони госпіталізацій і 180 000–450 000 смертей у дітей віком до 5 років. За оцінками Європейського Союзу, ротавірус щороку спричиняє близько 3,6 мільйонів епізодів гастроентериту, 700 000 відвідувань клінік, 87 000 госпіталізацій і 231 смерть у дітей віком перший 5-ти років. Більшість інфекцій є позалікарняними, але ротавірус також є основною причиною нозокоміальної діареї, особливо у немовлят віком до 6 місяців.

Існують докази того, що ротавірусна інфекція не обмежується кишечником. Неврологічні прояви, у тому числі афебрильні або фебрильні судоми, менінгоенцефаліт, енцефалопатія та церебраліт, як виявляється, є найпоширенішими позакишковими ускладненнями[1].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це було ретроспективне дослідження типу «випадок-контроль» у лікарнях, проведене в трьох закладах у східному Лондоні, Великобританія: Королівській лондонській лікарні, Університетській лікарні Ньюхем та Університетській лікарні Уіпс-Крос[1].

Випадки та контрольні групи були ідентифіковані з бази даних комп'ютеризованої вірусологічної лабораторії шляхом переліку всіх дітей (віком від 1 місяця до 16 років), які проходили ПЛР-тестування калу в період з 1 червня 2011 року по 31 грудня 2013 року. Датою початку було запроваджено мультиплексну ПЛР для виявлення гастроентериту.

Випадками були діти з діагнозом гострий гастроентерит, у яких методом ПЛР виявлено ротавірус; контроль — діти з діагнозом «гострий гастроентерит», у яких методом ПЛР не виявлено ротавірус. Гострий гастроентерит був визначений після перегляду записів про випадки захворювання як епізоди (≥ 3) рідких випорожнень або сильного блювання протягом 24 годин за відсутності раніше діагностованого хронічного шлунково-кишкового захворювання[2]. Контролі були зіставлені з випадками за віком, статтю та місяцем звернення.

Судомні напади були класифіковані на основі схеми Міжнародної ліги проти епілепсії (ILAE - International League Against Epilepsy). Енцефалопатія визначалася як пригнічений або змінений рівень свідомості, млявість або зміна особистості, що тривали >24 годин, на основі критеріїв робочої групи Brighton Collaboration Encephalomyelitis/ADEM (Acute Disseminated Encephalomyelitis).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зі 153 дітей із позитивним результатом ПЛР на ротавірус у калі, ідентифікованих за допомогою лабораторної інформаційної системи, записи 136 (89%) були доступні для перегляду; 86 згодом були виключені, оскільки їх обстежували та лікували в закладі первинної медичної допомоги без відвідування відділення невідкладної допомоги лікарні, і тому не було доступної клінічної інформації. 157 контрольних суб'єктів були підібрані до випадків за віком, статтю та місяцем звернення. Для перегляду було доступно 145 комплектів нотаток (92%). Згодом 79 справ було виключено з тих же причин, що й вище. Отже, остаточний аналіз охопив 116 пацієнтів: 50 дітей з ротаві-

рус-позитивним гастроентеритом (РПГ) і 66 дітей з ротавірус-негативним гастроентеритом (РНГ); кінцеве співвідношення відповідності випадок: контроль становило 1:1,3. Більша частка дітей із РПГ порівняно з РНГ мала лихоманку, зареєстровану медичними працівниками або про яку повідомили батьки, а діти з РПГ частіше мали дегідратацію і отримали повторну госпіталізацію.

Діти з РПГ порівняно з РНГ мали нижчий рН крові (середнє значення 7,30 проти 7,37), вищий дефіцит основ ($8,5$ ммоль/л проти $3,9$ ммоль/л) і нижчий бікарбонат (17 ммоль/л проти 21 ммоль/л). Не було суттєвих відмінностей у сироваткових рівнях натрію, калію, глюкози, сечовини, креатиніну, аланінамінотрансферази, С-реактивного білка, нейтрофілів або лімфоцитів між групами дітей[1].

Неврологічні ускладнення (судоми, транзиторне порушення свідомості, енцефалопатія) були найпоширенішими позакишковими проявами гастроентериту, але не відрізнялися суттєво між дітьми з РПГ та РНГ. Посів спинномозкової рідини та ПЛР на віруси були негативними у всіх випадках, коли проводилася люмбальна пункція. Майже в усіх випадках із неврологічними ознаками (95%) гастроентерит був позалікарняним. Троє пацієнтів мали основне захворювання, з яких перший мав множинні алергії, другий мав залізодефіцитну анемію і третій - гіпоксично-ішемічну енцефалопатію. Спостерігалася тенденція до збільшення та зниження рівня свідомості у дітей з РПГ порівняно з РНГ відповідно. У значної частини дітей були судоми, але не було статистично значущої різниці в поширеності між групами РПГ і РНГ. Іншими збудниками калу, ідентифікованими у зв'язку з судомами, були норовірус і астровірус. У трьох випадках збудників не було виявлено. У порівнянні між пацієнтами із судомами та/або енцефалопатією, пов'язаною з РПГ, і пацієнтами з РПГ, які не мали неврологічних симптомів, не було виявлено істотної різниці щодо дегідратації, метаболічного ацидозу, електролітного дисбалансу чи гіпоглікемії. Було виявлено, що більша частка дітей із РНГ порівняно з РПГ має супутній патоген у верхніх дихальних шляхах[6].

Основні механізми неврологічних проявів ротавірусної інфекції до кінця не вивчені. Виявлення РНК ротавірусу в спинномозковій рідині деяких пацієнтів із симптомами ЦНС підтверджує гіпотезу прямої вірусної інвазії. Однак значення цього відкриття залишається незрозумілим. Було виявлено, що вірусемія виникає під час гострої фази захворювання, але більшість досліджень на людях не змогли продемонструвати кореляції між віремією та судомами при ротавірусному гастроентериті. Інші механізми, запропоновані для пояснення зв'язку між ротавірусною інфекцією та судомами, зосереджені на ролі ротавірусного неструктурного білка 4 (NSP4). Було припущено, що NSP4 може діяти через пряму інфекцію ЦНС, або опосередковано, потрапляючи в кров зі слизової оболонки кишечника[8]. Було виявлено, що NSP4 індукує метаболіти оксиду азоту, які є високоактивними вільними радикалами. Нітрити та нітрати підвищуються як у сироватці, так і в спинномозковій рідині у пацієнтів із судомами, асоційованими з рота вірусом[8]. Також відомо, що NSP4 відіграє головну роль у мобілізації внутрішньоклітинного кальцію. Ротавірус викликає 2-3-кратне підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Порушення гомеостазу кальцію, викликане NSP4, відіграє вирішальну роль у патогенезі діареї. Було також припущено, що ротавірус може спричиняти судоми або підвищувати сприйнятливість до них через ті самі індуковані NSP4 зміни гомеостазу кальцію[9].

ВИСНОВКИ

Підумовуючи дане дослідження, діти з ротавірусним гастроентеритом частіше мали дегідратацію, метаболічний ацидоз і лихоманку порівняно з дітьми з неротавірусним гастроентеритом і частіше потребували госпіталізації. У значної частини дітей обох груп відзначалися афебрильні та фебрильні судоми і транзиторне порушення свідомості, але енцефалопатія була виявлена лише у дітей з ротавірусним гастроентеритом. З клінічної точки зору, незважаючи на збільшення використання ПЛР-тестування зразків спинномозкової рідини, кількість

випадків дитячого енцефаліту з невідомою етіологією зростає, що підкреслює необхідність нових підходів у діагностиці енцефаліту. Нездатність визначити вірусну причину може призвести до недієвого антимікробного лікування. Тому важливо враховувати ротавірусну інфекцію при диференціальній діагностиці дитини з енцефалопатією або енцефалітом, особливо якщо це пов'язано з діарейними захворюваннями. Вакцинація проти ротавірусу може зменшити судоми та інші небажані ускладнення.

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. Konstantinos Karampatsas, Leanne Osborne, May-Li Seah, Cheuk Y. W. Tong, Andrew J. Prendergast [Clinical characteristics and complications of rotavirus gastroenteritis in children in east London: A retrospective case-control study] *Plos one* 2018; 13(3): e0194009. DOI: 10.1371/journal.pone.0194009.
2. Bilge Aldemir-Kocabaş, Adem Karbuz, Halil Özdemir, Tuğçe Tural-Kara, Anıl Tapısız, Nurşen Belet, Haluk Güriz, Ergin Çiftçi, Erdal İnce [Complications with rotavirus: A single center experiences] *The Turkish Journal of Pediatrics* 2016;58(6):602-608. DOI 10.24953/turk-jped.2016.06.005.
3. Emrah Gün, Tanıl Kendirli, Ahmet Gökcan Öztürk, Edin Botan, Göksel Vatansever, Gül Arga, İhsan Özdemir, Halil Özdemir, Deniz Tekin, Ergin Çiftçi, Erdal İnce [Clinical Features and Outcomes of Children Admitted to the PICU due to Rotavirus Infection] *Turkish Archives of Pediatrics* 2021;56(6):591-595 DOI: 10.5152/TurkArchPediatri.2021.21140.
4. Cornelius A Omatola, Ademola O Olaniran [Rotaviruses: From Pathogenesis to Disease Control-A Critical Review] *Viruses* 2022;14(5):875 DOI: 10.3390/v14050875.

5. Lina Schollin Ask, Can Liu, Karl Gauffin, Anders Hjern [The Effect of Rotavirus Vaccine on Socioeconomic Differentials of Paediatric Care Due to Gastroenteritis in Swedish Infants] *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019;16(7):1095 DOI: 10.3390/ijerph16071095.
6. Sue E. Crawford, Sasirekha Ramani, Jacqueline E. Tate, Umesh D. Parashar, Lennart Svensson, Marie Hagbom, Manuel A. Franco, Harry B. Greenberg, Miguel O’Ryan, Gagandeep Kang, Ulrich Desselberger, and Mary K. Estes [Rotavirus infection] *Nature Reviews Disease Primers* 2017; 3: 17083 DOI: 10.1038/nrdp.2017.83.
7. G Gervasi, A Capanna, V Mita, L Zaratti, E Franco [Nosocomial rotavirus infection: An up to date evaluation of European studies] *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(9):2413-8 DOI: 10.1080/21645515.2016.1183858.
8. Hye Sun Yoon, Jiseun Lim, Yong-Hak Sohn, Seung Yeon Kim [Incidence, Clinical Characteristics, and Genotype Distribution of Rotavirus in a Neonatal Intensive Care Unit 5 Years After Introducing Rotavirus Vaccine] *Frontiers in Pediatrics* 2022 DOI: 10.3389/fped.2022.850839.
9. Kimberlin D, Brady M, Jackson M, et al., eds. [American Academy of Pediatrics. Rotavirus infections] Itasca: Red Book 2018. DOI: 10.1542/9781610021470
10. Fumihiko Hattori, Yoshiki Kawamura, Jun-ichi Kawada, Seiji Kojima, Jun Natsume, Koichi Ito, Shinji Saito, Yoshiro Kitagawa, Akihisa Okumura, [Survey of rotavirus-associated severe complications in Aichi Prefecture] *Pediatrics international. Official journal of the Japan pediatric society.* 2017 DOI: 10.1111/ped.13506.

Article history:

Received: 18.01.2023

Revision requested: 20.01.2023

Revision received: 11.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

MANIFESTATIONS AND COMPLICATIONS OF ROTAVIRUS-POSITIVE GASTROENTERITIS AND ROTAVIRUS-NEGATIVE GASTROENTERITIS IN PRESCHOOL CHILDREN

Kleshchuk A.A., Kolotylo T.R.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

kleshchuk.anastasiia.mf2@bsmu.edu.ua

Background. The cumulative annual statistics of rotavirus-associated gastroenteritis are about 25 million outpatient visits, 2 million hospitalizations, and 180,000–450,000 deaths in children under 5 years of age.

Aim: To analyze the manifestations and complications of rotavirus compared with non-rotavirus gastroenteritis in UK children.

Materials and methods. A retrospective hospital-based case-control study was conducted at three sites in East London, Great Britain. Cases were children aged 1 month to 16 years who were diagnosed with acute gastroenteritis between June 1, 2011, and December 31, 2013, and who were positive for rotavirus by PCR (polymerase chain reaction) on stool virology. They were compared by age, gender and month of referral to a control group with rotavirus-negative gastroenteritis.

Results. Data were collected from 116 children (50 cases and 66 controls). Children with rotavirus gastroenteritis were more likely to have metabolic acidosis (pH 7.30 vs. 7.37) and fever (74% vs. 46%) and were more likely to require hospitalization compared with children with non-rotavirus gastroenteritis. (93% vs. 73%). Neurological complications were the most common extraintestinal manifestations, but did not differ significantly between children with rotavirus-positive gastroenteritis (RPG) and rotavirus-negative gastroenteritis (RNG) (24% vs. 15%, respectively). Encephalopathy occurred only in children with rotavirus infection.

Conclusion. Therefore, rotavirus is an important cause of morbidity and mortality in preschool children. Seizures and milder neurologic signs were common and associated with multiple pathogens, but encephalopathy occurred only in children with rotavirus-positive gastroenteritis (RPG). Timely vaccination against rotavirus can prevent serious consequences.

Key words: rotavirus, encephalopathy, gastroenteritis, complications.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МІЦНОСТІ НА ЗГИНАННЯ ФОТОКОМПОЗИТНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЕМАЛЕВИХ ГЕРМЕТИКІВ

¹Ноєнко І.В. <https://orcid.org/0000-0002-0644-2702>

¹Павленко О.В. <https://orcid.org/0000-0003-2097-4286>

²Мочалов Ю.О. <https://orcid.org/0000-0002-5654-1725>

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

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua

Актуальність. Карієс зубів – це широко розповсюджене у всьому світі захворювання мультифакторіального генезу. Провідний механізм розвитку тривалий у часі дисбаланс фізіологічної рівноваги між неорганічним компонентом твердих тканин зубів і рідиною біоплівки, що формується на їх поверхні, переважання процесів демінералізації твердих тканин над процесами ремінералізації. Застосування стоматологічних емалевих герметиків показало себе ефективним в плані запобігання та зменшення інтенсивності карієсу зубів. Сучасні біоактивні полімерні герметики для емалі містять у своєму складі такі ремінералізуючі агенти, як фторид натрію, наноаморфний фосфат кальцію, бета-трикальцій фосфат, часточки біоактивного скла. Для всіх стоматологічних композитних пломбувальних матеріалів механічна стабільність є однією з передумов довгострокового клінічного успіху реставрацій та пломб, і відповідно й тимчасових захисних структур, що виготовляються з герметиків.

Ціль: порівняти міцність на згинання та модуль еластичності у трьох сучасних фотокомпозитних емалевих герметиків.

Матеріали та методи. Для трьох сучасних фотокомпозитних стоматологічних матеріалів для герметизації фісур та ямок емалі «Fissurit FX» (VOCO), «Clinpro™Sealant» (3M™ ESPE™) та «Jen-Fissufl» (ТОВ «Джендентал-Україна»), – в лабораторних умовах було виконано визначення міцності на згинання (трьох-точковий тест) та модулю пружності за Юнгом відповідно до вимог міжнародного стандарту ISO 4049:2019. Було досліджено по 6 зразків кожного матеріалу, заполімеризованих та витриманих протягом доби у вологих умовах.

Результати. Найвищими модуль пружності Юнга та міцність на згинання були у «Fissurit FX» – $5,17 \pm 0,80$ ГПа ($M=5,00$ ГПа) та $130,07 \pm 7,75$ МПа ($M=127,81$ МПа) відповідно. У «Clinpro™Sealant» модуль пружності за Юнгом становив $2,97 \pm 0,12$ ГПа ($M=3,00$ ГПа), міцність на згинання – $100,01 \pm 14,33$ ($M=96,73$) МПа. У «Jen-Fissufl» модуль пружності Юнга становив $3,47 \pm 0,52$ ГПа ($M=3,17$ ГПа), міцність на згинання – $90,91 \pm 6,66$ МПа ($M=93,02$ МПа). Досліджені показники у всіх трьох матеріалів перевищували вимоги міжнародного стандарту ISO 4049:2019.

Висновок. Проведені дослідження показали високі механічні властивості всіх трьох стоматологічних герметиків для емалі, і що вони мають потенціал витримувати тривале періодичне жувальне навантаження при функціонуванні на поверхні зубів.

Ключові слова: профілактика карієсу, герметизація емалі, фотокомпозити, міцність на згин, модуль пружності.

Актуальність. Карієс зубів – це широко розповсюджене у всьому світі захворювання мультифакторіального генезу (з переважанням інфекційного компоненту в етіології), яке викликає локалізовані ушкодження твердих тканин зубів, що призводять до руйнування та втрати останніх. Незважаючи на відносно прості методи діагностики, лікування та профілактики, вказане захворювання вважають однією з найсерйозніших проблем охорони

здоров'я [1,2]. Провідний механізм розвитку карієсу – тривалий у часі дисбаланс фізіологічної рівноваги між неорганічним компонентом твердих тканин зубів і рідиною біоплівки, що формується на їх поверхні, тобто коли процеси демінералізації твердих тканин переважають над процесами ремінералізації, що призводить до виникнення та прогресування карієсу. В ході проведення ряду досліджень було встановлено, що зменшення надходження іонів

фтору до ротової рідини та твердих тканин зубів, низький рівень доходів родини та незадовільний рівень гігієни ротової порожнини – визнані провідними комунальними факторами ризику карієсу зубів [3,4]. Тому в сучасних умовах включення фтору та інших іонів, таких як кальцій і фосфат, до складу стоматологічних емалевих герметиків показало себе ефективним в плані запобігання та зменшення інтенсивності карієсу зубів [5,6,7].

Розробка та впровадження в практику таких матеріалів потребувала свого часу вирішення задачі модифікації метакрилатних смол та створення на їх основі композитних біоактивних матеріалів, які здатні позитивно впливати на відновлення зубних тканин та підвищувати стійкість останніх до демінералізації. Тому сучасні біоактивні полімерні герметики для емалі містять у своєму складі такі ремінералізуючі агенти, як фторид натрію, наноморфний фосфат кальцію, бета-трикальцій фосфат, часточки біоактивного скла. Такі матеріали здатні нейтралізувати кислоти ротової рідини та рідини біоплівки на поверхні зуба, а також вивільняти іони, що сприяють ремінералізації емалі. Також зазначені матеріали мають здатність вивільняти, поглинати та повторно вивільняти іони кальцію, фосфат і фторид, виступаючи в ролі депо, тому у випадках початку демінералізації емалі вони здатні припиняти цей процес і повертати його у зворотному напрямку [8,9,10].

По своїй суті композитні емалеві герметики є аналогами пломб із композитних матеріалів, але вони встановлюються без виконання адгезивної підготовки поверхні емалі зуба, і відповідно адгезія до твердих тканин зуба у них розвивається за рахунок особливої композиції метакрилатних смол у складі, з додатковими адгезивними властивостями до протруєної кислотою поверхні зубної емалі (хоча окремі автори рекомендують під час герметизації фісур та ямок емалі зубів виконувати класичну адгезивну підготовку поверхні). Тому, звичайно, що до емалевого герметика не можуть бути застосовані вимоги, які висуваються до фотокомпозитних пломбувальних матеріалів, але все ж таки в окремих посиленіх власти-

востях матеріалу будуть зацікавлені лікарі-клініцисти. Тому загальновизнаним на сьогодні фактом є те, що для всіх стоматологічних композитних пломбувальних матеріалів механічна стабільність є однією з передумов довгострокового клінічного успіху реставрацій та пломб, і відповідно й тимчасових захисних структур, що виготовляються з герметиків. Іншими важливими параметрами є також виступають біосумісність і стабільність кольору. При виникненні жувального навантаження, стискання зубних рядів, несвідомого бруксизму вночі чи вдень, зуби, що містять на поверхні композитні матеріали, а також й інтактні зуби, піддаються численним механічним та хімічним впливам. Якщо механічне навантаження перевершує резерви міцності матеріалу, то в його структурі можуть виникнути тріщини та злами, це особливо стосується конструкцій, які знаходяться на оклюзійній поверхні бокових зубів [11].

Ряд оприлюднених систематичних оглядів, що були присвячені цьому питанню вказують, що перелом є однією з найчастіших причин руйнування композитних пломб та реставрацій в жувальній групі зубів. Іншим наслідком механічного перевантаження матеріалу може бути стирання та зношування, особливо оклюзійної поверхні, що клінічно виражається втратою анатомічної форми. J. Ferracane (1995) вважав, що клінічне зношування конструкцій із композитних матеріалів пов'язане безпосередньо з міцністю на вигин, в'язкістю руйнування та ступенем перетворення полімерної матриці, але загальний клінічний успіх стоматологічних композитів є багатофакторним феноменом, тому малоімовірно, що визначений перелік методів тестування *in vitro* точно передбачить клінічну ефективність пломбувального матеріалу [12,13].

Відомий цілий ряд лабораторних (кваліфікаційних) випробувань, які використовуються для характеристики механічної стійкості штучних полімерних матеріалів, вони включають також різні види випробувань на міцність на згинання (наприклад, випробування на три або чотири точки на згинання, двовісну міцність на згинання), випробування на міцність

на розтяг, випробування на міцність на стискання, в'язкість до руйнування, різні випробування поверхневої твердості та випробування для визначення модуля пружності. Крім того, зразки можна перевіряти після 24 годин занурення у воду або після штучного їх зістарювання. Інші концепції для визначення механічної «поведінки» заполімеризованих матеріалів із композитної смоли пропонують випробування на динамічне навантаження для визначення опору втоми конкретних матеріалів [14].

Міжнародний стандарт ISO 4049, який зафіксував вимоги до полімерних реставраційних матеріалів, описує лише трьох-точкове випробування на міцність на згин після 24 годин експозиції у воді. Цей тест також є найпоширенішим у світі. Для навантажених реставрацій у латеральній ділянці зубного ряду (матеріали класу I/II) тест вимагає середнього мінімального значення міцності на згинання у 80,00 МПа. Інших механічних випробувань стандарт не передбачає, хіба що окремо – сила адгезії до твердих тканин зуба, хоча ця характеристика більше стосується адгезивної системи. Для оцінювання «поведінки» матеріалу при зношуванні були розроблені різні лабораторні тести. У 2001 році Міжнародна організація стандартизації (ISO) опублікувала Технічну специфікацію щодо «Керівництва щодо випробування на зношування», яка описує 8 різних методик випробування контакту двох та/або трьох тіл. Ці методики випробувань відрізняються залежно від навантаження, кількості циклів та їх частоти, абразивного середовища, типу силового приводу, явища ковзання, тощо. На додаток до цих випробувань було розроблено багато інших видів тестів, у багатьох із них не вдається визначити протокол кваліфікації для випробувального обладнання, що обмежує їх широке застосування [8,15,16].

На сьогодні відомо, що механічна стабільність заполімеризованих композитних матеріалів на базі смол зменшується з часом, особливо при перебуванні у вологому середовищі та взаємодії з бактеріальною біоплівкою та слиною, що призводить до поглинання води, вимивання мономеру та втрати наповнювачів, що в кінцевому підсумку призводить до

деградації наповненої смоли. Тому, на думку окремих дослідників, механічні випробування полімерного стоматологічного композиту слід проводити лише після штучного його зістарювання (термоциклювання, тривала експозиція у воді або штучній слині, в етанолі). Особливо чутливими до штучного старіння є композитні стоматологічні матеріали [1].

Ціль: порівняти міцність на згинання та модуль еластичності у трьох сучасних фотокомпозитних емалевих герметиків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для проведення дослідження було використано три сучасних фотокомпозитних стоматологічних матеріали для герметизації фісур та ямок емалі – «Fissurit FX» (VOCO) , «Clinpro™Sealant» (3M™ ESPE™) та «Jen-Fissufl» (ТОВ «Джендентал-Україна»). Із кожного матеріалу за допомогою фторопластової форми було виготовлено й заполімеризовано стоматологічним фотополімеризатором «Lumeon GP» (Україна) по 6 стандартних зразків – висота 2,00 мм, ширина – 2,00 мм, довжина – 6,00 см. Час світлової полімеризації становив 180 секунд, після чого зразки були поміщені у вологе середовище до термостата на 24 год при температурі 37,00°C. Згодом зразки були вилучені із термостата, кожен із них був виміряний за допомогою електронного штангенциркуля (кожне вимірювання виконували тричі, в електронній таблиці фіксували середнє значення).

Після того кожен зразок було зафіксовано до пристрою для визначення міцності на згинання (трьох-точковий тест), який було встановлено на рухомій площині (швидкість руху – 1,20 мм/хв), вгорі через опорний стрижень тиск при руху пристрою, який витримував досліджуваний матеріал, передавався на тензочувствительний датчик, який було підключено до персонального комп'ютера, де результати фіксувалися та оброблялися в програмі «Керам-тест». В програмі фіксувалося максимальне навантаження на зразок, при якому відбувалося його руйнування. Для розрахунку модуля пружності Юнга додатково реєстрували обсяг ходу рухомої площини, що відображав рівень

вигину зразка та силу, прикладену до зразка. Зазвичай тест зупиняли на рівні ходу 0,10–0,15 мм, для того, аби дані не були викривлені внаслідок можливого розвитку явища текучості заполімеризованого композиту при механічному навантаженні [15,16].

Міцність зразків на згинання розраховували за наступною формулою:

$$F = \frac{3LS}{2WH^2} \quad (1),$$

де:

F – міцність на згинання,

L – максимальне навантаження,

S – відстань між крайніми точками тиску на зразок,

W – ширина зразка

H – висота зразка.

Модуль еластичності Юнга розраховували за наступною формулою:

$$E = \frac{LS^3}{4WH^3d} \quad (2),$$

де:

E – модуль еластичності (модуль Юнга);

L – максимальне навантаження;

S – відстань між крайніми точками тиску на зразок;

W – ширина зразка;

H – висота зразка;

d – згинання зразка, що відповідає навантаженню (L).

Всі результати заносилися до електронних таблиць Microsoft Excel 2016, де проводилася їх обробка із використанням методів описо-

вої статистики. Комплекс лабораторних досліджень було проведено на базі лабораторії контролю якості продукції ТОВ «Джендентал-Україна» (м. Київ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження властивостей зразків стоматологічного емалевого герметика «Clinpro™ Sealant» (3M™ ESPE™) показало, що середній модуль пружності за Юнгом у зразків становив $2,97 \pm 0,12$ ГПа (M=3,00 ГПа), мінімальне значення було 2,67 ГПа, а максимальне – 3,12 ГПа. Середня міцність на згинання була $100,01 \pm 14,33$ (M=96,73) МПа, мінімальне значення – 70,57 МПа, а максимальне – 125,99 МПа (табл. 1).

Проведені дослідження властивостей матеріалу «Fissurit FX» виявило, що цей герметик був міцнішим порівняно із попереднім. Середнє значення модулю пружності за Юнгом становило $5,17 \pm 0,80$ ГПа (M=5,00), мінімальне значення дорівнювало 4,12 ГПа, а максимальне – 7,02 ГПа (табл. 2).

Середня міцність на згинання у зразків була $130,07 \pm 7,75$ МПа (M=127,81 МПа), мінімальне значення дорівнювало 115,96 МПа, а максимальне – 143,70 МПа.

Показники стійкості до пружних деформацій у вітчизняного емалевого герметика для зубів «Jen-Fissufile» (ТОВ «Джендентал-Україна») були меншими від імпортованих аналогів, але перевищували вимоги міжнародного стандарту ISO 4049. Середнє значення модуля Юнга було $3,47 \pm 0,52$ ГПа (M=3,17 ГПа), мінімальне значення дорівнювало 2,99 ГПа, а максимальне – 4,10 ГПа (табл. 3). Середня міцність на згинання дорівнювала $90,91 \pm 6,66$ МПа (M=93,02

Таблиця 1

Результати вимірювання модуля пружності Юнга та міцності на згинання у зразків композитного емалевого герметика «Clinpro™ Sealant» (3M™ ESPE™)

	M±m	Median	Min.	Max.
Ширина, мм	$2,05 \pm 0,02$	2,04	2,02	2,09
Висота, мм	$2,10 \pm 0,14$	2,07	1,91	2,35
Модуль пружності, ГПа	$2,97 \pm 0,12$	3,00	2,67	3,12
Міцність на згинання, МПа	$100,01 \pm 14,33$	96,73	70,57	125,99

Таблиця 2

Результати вимірювання модуля пружності Юнга та міцності на згинання у зразків композитного емалевого герметика «Fissurit FX» (VOCO)

	M±m	Median	Min.	Max.
Ширина, мм	2,05±0,07	2,08	1,84	2,13
Висота, мм	1,90±0,08	1,90	1,78	2,03
Модуль пружності, ГПа	5,17±0,80	5,00	4,12	7,02
Міцність на згинання, МПа	130,07±7,75	127,81	115,96	143,70

Таблиця 3

Результати вимірювання модуля пружності Юнга та міцності на згинання у зразків композитного емалевого герметика «Jen-Fissufil» (ТОВ «Джендентал-Україна»)

Показники	M±m	Median	Min.	Max.
Ширина, мм	2,04±0,01	2,05	2,02	2,05
Висота, мм	1,87±0,06	1,88	1,75	1,98
Модуль пружності, ГПа	3,47±0,52	3,17	2,99	4,10
Міцність на згинання, МПа	90,91±6,66	93,02	78,03	100,34

МПа), мінімальне значення було 78,03 МПа, а максимальне – 100,34 МПа.

Отримані результати вказують, що вітчизняний матеріал для герметизації фісур та ямок зубів володів трохи слабшими механічними властивостями, порівняно із імпортними аналогами, але все ж перевищував необхідні кваліфікаційні значення прийнятих стандартів.

Загально визнаним є факт, що міцність на згинання використовується для оцінки напруги руйнування стоматологічних матеріалів під час їх деформації. Такий показник вважають більш чутливим до незначних змін у структурі порівняно з міцністю на стискання. Так уже сталося, що герметики для ямок і фісур емалі зубів регулярно зазнають механічних навантажень при акті жування, тому такі матеріали повинні мати адекватні механічні якості для виконання власної захисної, ізоляційної та ремінералізаційної функції. Відповідно до ISO 4049 реставраційні матеріали на полімерній основі для оклюзійних поверхонь зубів повинні мати мінімальну міцність на вигин 80,00 МПа. Досліджені нами матеріали показали вищі значення, які перевищують мінімально необхідний рівень [15].

Подальші розробки та модифікації таких матеріалів – включення структур з тривалим виділенням мінералів та антисептиків, модифікація метакрилатних смол у складі в сторону створення самопротруювальних емалевих герметиків, розширення функцій депонування герметиком іонів та окремих хімічних сполук та розробка матеріалів, здатних до самостійного відновлення після механічних пошкоджень безумовно має відбуватися при збереженні оптимальних адгезивних та механічних властивостей герметиків для фісур та ямок емалі [17,16,6,11,18,19].

ВИСНОВКИ

Отже, в рамках цього дослідження вдалося визначити окремі механічні властивості трьох сучасних стоматологічних фотокомпозитних матеріалів для герметизації фісур та ямок емалі. Найвищими модуль пружності Юнга та міцність на згинання були у «Fissurit FX» 5,17±0,80 ГПа (M=5,00 ГПа) та 130,07±7,75 МПа (M=127,81 МПа) відповідно. Трохи меншими були показники у герметика «Clinpro™Sealant» (3M™ ESPE™). Модуль пружності за Юнгом ста-

новив $2,97 \pm 0,12$ ГПа ($M=3,00$ ГПа), міцність на згинання – $100,01 \pm 14,33$ ($M=96,73$) МПа. Найменшими показники були у «Jen-Fissufl» (ТОВ «Джендентал-Україна»), але перевищували вимоги міжнародного стандарту ISO 4049. Модуль пружності Юнга в матеріалі становив $3,47 \pm 0,52$ ГПа ($M=3,17$ ГПа), міцність на згинання дорівнювала $90,91 \pm 6,66$ МПа ($M=93,02$ МПа). Таким чином, проведені дослідження показали високі механічні властивості всіх трьох стоматологічних герметиків для емалі, і що всі перелічені матеріали мають потенціал витримувати тривале періодичне жувальне навантаження при функціонуванні на поверхні зубів.

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. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review. *J. Clin. Periodontol.* 2017;44:94–105. DOI: 10.1111/jcpe.12677.
2. Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, Flaxman A, Naghavi M, Lopez A, Murray CJL. Global burden of oral conditions in 1990–2010: A systematic analysis. *J. Dent. Res.* 2013;92:592–7. DOI: 10.1177/0022034513490168.
3. Arvin E, Bardow A, Spliid H. Caries affected by calcium and fluoride in drinking water and family income. *J. Water Health.* 2018;16:49–56. DOI: 10.2166/wh.2017.139.
4. Khalili Sadrabad Z, Safari E, Alavi M, Shadkar MM, Hosseini Naghavi SH. Effect of a fluoride-releasing fissure sealant and a conventional fissure sealant on inhibition of primary carious lesions with or without exposure to fluoride-containing toothpaste. *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospect.* 2019;13:147–52. DOI: 10.15171/joddd.2019.023.
5. Skulska SV. Hermetyzatsiia fisur yak metod per-vynnoi profilaktyky fisurnoho kariiesu zubiv u ditei. *Suchasna stomatolohiia.* 2019; 1: 60–1. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2019_1_15. [In Ukrainian]
6. Ahovuo-Saloranta A, Forss H, Walsh T, Nordblad A, Mäkelä M, Worthington HV. Pit and fissure sealants for preventing dental decay in permanent teeth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;7:CD001830. DOI: 10.1002/14651858.CD001830.pub5.
7. Al-Jobair A, Al-Hammad N, Alsadhan S, Salama F. Retention and caries-preventive effect of glass ionomer and resin-based sealants: An 18-month-randomized clinical trial. *Dent. Mater. J.* 2017;36:654–61. DOI: 10.4012/dmj.2016-225.
8. Swetha DL, Vinay C, Uloopi KS, RojaRamya KS, Chandrasekhar R. Antibacterial and Mechanical Properties of Pit and Fissure Sealants Containing Zinc Oxide and Calcium Fluoride Nanoparticles. *Contemp Clin Dent.* 2019;10(3):477–82. DOI: 10.4103/ccd.ccd_805_18.
9. Yan WJ, Zheng JJ, Chen XX. Application of fluoride releasing flowable resin in pit and fissure sealant of children with early enamel caries. *J. Peking Univ. Health Sci.* 2018;50:911–4. PMID: 30337757 [In Chinese]
10. Kosior P, Dobrzyński M, Korczyński M, Herman K, Czajczyńska-Waszkiewicz A, Kowalczyk-Zajac M, Piesiak-Pańczyszyn D, Fita K, Janeczek M. Long-term release of fluoride from fissure sealants – In vitro study. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017;41:107–10. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.02.014.
11. Ibrahim MS, AlQarni FD, Al-Dulaijan YA, Weir MD, Oates TW, Xu HH, Melo MAS. Tuning nano-amorphous calcium phosphate content in novel rechargeable antibacterial dental sealant. *Materials.* 2018;11:1544. DOI: 10.3390/ma11091544.
12. Dejak B, Młotkowski A, Romanowicz M. Finite element analysis of stresses in molars during clenching and mastication. *J. Prosthet. Dent.* 2003;90:591–7. DOI: 10.1016/j.prosdent.2003.08.009.
13. Ferracane JL, Hopkin JK, Condon JR. Properties of heat-treated composites after aging in water. *Dent Mater.* 1995;11(6):354–8. DOI: 10.1016/0109-5641(95)80034-4.

14. Heintze SD, Ilie N, Hickel R, Reis A, Loguerio A, Rousson V. Laboratory mechanical parameters of composite resins and their relation to fractures and wear in clinical trials – A systematic review. *Dental Materials*. 2017; 33(3): e101–4. DOI: 10.1016/j.dental.2016.11.013
15. ISO 4049:2019. Dentistry – Polymer-based restorative materials. International Organization for Standardization; Geneva, Switzerland. 2019. 29 p.
16. Ibrahim MS, Alabbas MS, Alsomaly KU, Al-Mansour AA, Aljouie AA, Alzahrani MM, As-seri AA, AlHumaid J. Flexural Strength, Elastic Modulus and Remineralizing Abilities of Bioactive Resin-Based Dental Sealants. *Polymers (Basel)*. 2021;14(1):61. DOI: 10.3390/polym14010061.
17. Tüzüner T, Dimkov A, Nicholson JW. The effect of antimicrobial additives on the properties of dental glass-ionomer cements: A review. *Acta Biomater. Odontol. Scand*. 2019;5:9–21. DOI: 10.1080/23337931.2018.1539623.
18. Alamri A, Salloom Z, Alshaia A, Ibrahim MS. The Effect of Bioactive Glass-Enhanced Orthodontic Bonding Resins on Prevention of Demineralization: A Systematic Review. *Molecules*. 2020;25:2495. DOI: 10.3390/molecules25112495.
19. AlShahrani SS, AlAbbas MAS, Garcia IM, Al-Ghannam MI, AlRuwaili MA, Collares FM, Ibrahim MS. The antibacterial effects of resin-based dental sealants: A systematic review of in vitro studies. *Materials*. 2021;14:413. DOI: 10.3390/ma14020413.

Article history:

Received: 16.11.2022

Revision requested: 18.11.2023

Revision received: 06.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.05.2023

COMPARATIVE STUDY OF FLEXURAL STRENGTH OF PHOTOCOMPOSITE DENTAL ENAMEL SEALANTS

Noenko I.V., Pavlenko O.V., ¹Mochalov I.O.

National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupryk, Kyiv, Ukraine

¹Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua

Background. Dental caries is a widespread worldwide disease of multifactorial genesis. The leading mechanism of its development is a long-term imbalance of the physiological balance between the inorganic component of the teeth hard tissues and the liquid biofilm formed on their surface, the predominance of the demineralization processes in hard tissues over the processes of remineralization. The use of dental enamel sealants has proven to be effective in preventing and reducing the intensity of dental caries. Modern bioactive polymer sealants for enamel contain such remineralizing agents as sodium fluoride, nanoamorphous calcium phosphate, beta-tricalcium phosphate, and particles of bioactive glass. For all dental composite filling materials, mechanical stability is one of the prerequisites for the long-term clinical success of restorations and fillings, and accordingly, temporary protective structures made of sealants.

Aim: to compare the flexural strength and modulus of elasticity of three modern photocomposite enamel sealants.

Materials and methods. In laboratory conditions for three modern photocomposite dental materials for sealing fissures and pits of enamel «Fissurit FX» (VOCO), «Clinpro™ Sealant» (3M™ ESPE™) and «Jen-Fissufil» (Jendental-Ukraine LLC) a flexural strength (three-point test) and elastic modulus were determined in accordance with the requirements of the international standard ISO 4049:2019. 6 samples of each material, polymerized and kept for a day in humid conditions, were examined.

Results. The highest elastic modulus and flexural strength were in «Fissurit FX» – 5.17±0.80 GPa (M=5.00 GPa) and 130.07±7.75 MPa (M=127.81 MPa), respectively. In «Clinpro™ Sealant» the elastic modulus was 2.97±0.12 GPa (M=3.00 GPa), the flexural strength was 100.01±14.33 (M=96.73) MPa. In «Jen-Fissufil» the elastic modulus was 3.47±0.52 GPa (M=3.17 GPa), the flexural strength was 90.91±6.66 MPa (M=93.02 MPa). The studied indicators of all three materials exceeded the requirements of the international standard ISO 4049:2019.

Conclusion. The performed studies showed high mechanical properties of all three dental sealants for enamel and that they have the potential to withstand long-term periodic masticatory load when functioning on the surface of teeth.

Key words: caries prevention, enamel sealing, photocomposites, flexural strength, modulus of elasticity.

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ПІДЛІТКІВ
РІЗНИХ МЕДИЧНИХ ГРУП ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ¹ Усова О.В., <https://orcid.org/0000-0002-6227-0597>¹ Сологуб О.В., <https://orcid.org/0000-0001-8275-4727>¹ Ульяницька Н.Я., <https://orcid.org/0000-0002-7369-8935>¹ Якобсон О.О., <https://orcid.org/0000-0002-7340-2014>² Ушко Я.А., <https://orcid.org/0000-0003-3017-7766>¹ Сітовський А.М., <https://orcid.org/0000-0002-7434-7475>¹ Гайдучик П.Д., <https://orcid.org/0000-0002-0598-8391>¹ Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна,² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

usova.oksana@vnu.edu.ua

Актуальність. Однією з систем людини, на яку особливо гостро впливають зовнішні чинники довкілля та оточуюче середовище є дихальна система. Особливо помітно ці порушення у підлітковому віці, коли відбуваються інтенсивні і кардинальні зміни в організмі дитини на шляху до біологічної зрілості.

Ціль. Метою нашого дослідження було оцінити функціональні показники зовнішнього дихання підлітків різних медичних груп фізичного виховання.

Матеріали і методи. Функціональні можливості дихальної системи оцінювали за результатами пневмотахографії та проб із затримкою дихання. Їх оцінювали за допомогою методів математичної статистики з використанням програми MedStat (Лях Ю.Є., 2006). Обстежено 76 учнів середнього шкільного віку (38 хлопців і 38 дівчат), які відносяться до підготовчої групи фізичного виховання і 40 однолітків (20 хлопців і 20 дівчат), які відвідують основну групу фізичного виховання. Для порівняння використовували показники норми згідно комп'ютерних висновків і даних наукової літератури

Результати. Нормальні показники ЖЄЛ за результатами комп'ютерних висновків, зареєстровані у 42 % учнів підготовчої групи фізичного виховання, вище від норми мають 21 % підлітків, 36% підлітків мають значні та вагомі порушення цього показника. Згідно з комп'ютерним заключенням ФЖЄЛ у 52% обстежуваних характеризується вкрай різким порушенням. Схожа закономірність відмічена і для показника у хлопців цієї групи. За результатами комп'ютерних висновків 69% учнів підготовчої групи фізичного виховання мають нормальні показники ПОШ, 21% мають вище норми, 10% легке зниження. Результати функціональної проби Штанге (затримка дихання на виху) показали те, що у підготовчій групі цей показник є нижчим від норми

Об'ємні показники стану зовнішнього дихання учнів підготовчої групи фізичного виховання у більшій половині підлітків вкрай різко порушенні. Об'ємні показники таких підлітків суттєво нижчі від норми, майже на 1л. Швидкісні показники дихальної системи МОШ 25, 50, 75% є нижчими від норми у 1,5 – 2 рази, а ПОШ не відрізняється від норми.

Висновки. Показники стану зовнішнього дихання у більшій половині обстежених учнів підготовчої групи фізичного виховання були порушені. Так, об'ємні показники зовнішнього дихання, швидкісні показники дихальної системи були суттєво нижчими від норми. Аналогічна тенденція прослідковувалась і щодо функціональних проб із затримкою дихання.

Ключові слова: підлітки, дихальна система, пневмотахографія, затримка дихання, медичні групи фізичного виховання.

Актуальність. Перспективи суспільства щодо здоров'я в найближчому майбутньому визначає стан здоров'я сучасних підлітків. Сьогодні спостерігаємо несприятливі демографічні тенденції. Простежуємо високі рівні захворюваності підліткового населення, посилену хронізацію хвороб у дитячому віці, зміни в структурі загальної захворюваності, збільшену кількість підлітків, які належать до груп високого медико-соціального ризику [8]. Інтенсифікація навчального

процесу, проведення дозвілля за комп'ютером у мережі Інтернет, біля екранів телевізорів призводять до зниження рухової активності, скорочення тривалості активного відпочинку учнів на свіжому повітрі, а це, зі свого боку, спричиняє небажані зміни в їхньому фізичному стані [7].

Рівень фізичного стану є інтегральним показником фізичного здоров'я, що характеризується нормальним станом фізіологічних функцій організму і їх резервними можливостями, котрі змінюються впродовж життя. Результати різноманітних досліджень свідчать про наявну тенденцію погіршення показників здоров'я дітей і підлітків в Україні [11].

Однією з систем людини, на яку особливо гостро впливають зовнішні чинники довкілля та оточуюче середовище, є дихальна система. Особливо помітно ці порушення у підлітковому віці, коли відбуваються інтенсивні і кардинальні зміни в організмі дитини на шляху до біологічної зрілості [5].

В період статевого дозрівання відбуваються тимчасові зміни регуляції дихання. Організм підлітка є менш стійким до недостатньої кількості кисню. В процесі росту і розвитку потреба в кисні забезпечується вдосконаленням регуляції дихального апарату. Дихання стає більш економним. З розвитком кори великих півкуль головного мозку вдосконалюється можливість довільно змінювати дихання – зупиняти дихання або здійснювати максимальну вентиляцію легень. Інтенсивна перебудова органів дихання підлітків повинна забезпечувати організм киснем, недостатність якого особливо відчувається під час інтенсивного фізичного навантаження. Знаючи і вміло використовуючи об'єктивні закономірності розвитку дихальної системи у підлітковому віці, можна спрямовувати спосіб життя в оптимальному для особистості і суспільства напрямку, забезпечити гармонійне вдосконалення форм і функцій організму, підвищити працездатність, «відсторонити» час природного старіння. Ці можливості доцільного керування фізичним розвитком реалізуються, за певних умов і в певних межах, у процесі формування навичок здорового способу життя [4].

Неоднакові темпи фізичного розвитку підлітків створюють своєрідний комплекс кількісних і якісних особливостей розвитку. У зв'язку з пубертатними процесами в організмі школярів відбуваються індивідуальні випередження або ж відставання від середніх величин, які за рівнем біологічного та функціонального розвитку можуть досягати 5 років [3].

Тривожні тенденції збільшення контингенту підлітків в спеціальних медичних групах свідчать не лише про проблематичність їх подальшого всебічного розвитку, а й про можливі перспективи зростання кількості молоді зі зниженою працездатністю та ранньою інвалідністю [11].

Ціль: дослідити функціональні можливості дихальної системи підлітків різних медичних груп фізичного виховання.

Матеріали і методи. Функціональні можливості дихальної системи оцінювали за результатами пневмотахографії та проб із затримкою дихання [1, 9, 10]. Відповідні дослідження проведені на базі лабораторії медичної біології та лабораторної діагностики Волинського національного університету імені Лесі Українки з використанням комплексу «Аскольд». Обстежено 76 підлітків (38 хлопців і 38 дівчат), які відносяться до підготовчої групи фізичного виховання (2-га група здоров'я зі зниженими функціональними можливостями організму) і 40 однолітків (20 хлопців і 20 дівчат), які відвідують основну групу фізичного виховання. Для порівняння використовували показники норми згідно комп'ютерних висновків і даних наукової літератури. Отримані результати оцінювали за допомогою методів математичної статистики з використанням програми MedStat (Лях Ю.Є., 2006) [8]. Участь у дослідженні підлітків та використання даних їх медичних карток відбувалося з дозволу батьків.

Результати та їх обговорення. Усі дихальні шляхи у дітей мають значно менші розміри та вузький просвіт, ніж у дорослих. Слизова оболонка більш тонка, ніжна, легко пошкоджується. Залози недостатньо розвинуті, продукція сурфактанту незначна. Це сприяє зниженню бар'єрної функції слизової оболонки, легшому

проникненню інфекційних та atopічних агентів у кров'яне русло, виникненню передумов до звуження дихальних шляхів за рахунок набряку. Плавна, з тенденцією до вікового збільшення, змінюються легеневі об'єми та об'ємні швидкості дихання [2].

Статеві відмінності функціональних показників дихальної системи з'являються з першими ознаками статевого дозрівання у дівчаток з 10-11 років, у хлопчиків з 12 років. Нерівномірність розвитку дихальної функції легень залишається особливістю цього етапу індивідуального розвитку організму дитини. З 10 років після відносної стабілізації функціональних показників, посилюються їх вікові перетворення: збільшуються легеневі об'єми, розтяжність легень, ще більше зменшуються відносні величини легеневої вентиляції і поглинання кисню легень, починають різнитися функціональні показники в хлопчиків та дівчаток. Як із збільшенням календарного віку підлітків, так і з наростанням стадій статевого дозрівання знижується бронхіальний опір, збільшується розтягненість легень і об'ємні швидкості дихання. Дослідження регіональних функцій легень, показало, що участь правої легені в сумарній вентиляції легень збільшується з біологічною зрілістю підлітків [9].

Проблеми зі здоров'ям підлітків можуть супроводжуватися розладами діяльності серцево-судинної і дихальної систем, зменшенням життєвої ємності легень, зниженням обміну речовин, появою головного болю, стомленням, зниженням апетиту тощо, відбувається зни-

ження фізіологічних резервів, які порушують адаптаційні можливості організму [3].

Для характеристики функціональних можливостей системи дихання підлітків підготовчої групи фізичного виховання у стані спокою використовувались показники форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), життєвої ємності легень (ЖЄЛ), об'єму форсованого видиху (ОФВ), пікової об'ємної швидкості (ПОШ) і максимальної об'ємної швидкості (МОШ 25, 50, 75 %. Дані величини характеризують функціональні можливості апарату зовнішнього дихання, силу дихальних м'язів і довільну регуляцію дихання. Величина ЖЄЛ є важливим функціональним показником зовнішнього дихання. Вона залежить від статі, віку, розмірів і тренуваності [1].

У дівчат-підлітків підготовчої групи фізичного виховання показники ФЖЄЛ нижчі, ніж у основній групі ($1,7 \pm 0,17$ л і $2,8 \pm 0,11$ л відповідно, $p < 0,05$). Згідно з комп'ютерним заключенням ФЖЄЛ у 52% обстежуваних характеризується вкрай різким порушенням. Схожа закономірність відмічена і для показника у хлопців цієї групи (табл. 1, рис. 1).

Показники форсованих об'ємів видиху у дівчат-підлітків підготовчої групи фізичного виховання в середньому нижчі, ніж у основній групі ($1,7 \pm 0,17$ л і $2,8 \pm 0,11$ л відповідно, $p < 0,05$). Схожа тенденція відмічена і для показників хлопців. Згідно з комп'ютерним заключенням, 52 % обстежуваних мають вкрай різкі порушення ОФВ. Динаміка зміни об'єму форсованого видиху у учнів підготовчої групи

Таблиця 1

Об'ємні показники стану зовнішнього дихання у підлітків зі зниженими функціональними можливостями

Показники	дівчата		хлопці	
	Підготовча	Основна	Підготовча	Основна
ФЖЄЛ, л	$1,7 \pm 0,17$	$2,8 \pm 0,11$	$2,1 \pm 0,18$	$2,9 \pm 0,21$
	$p < 0,05$		$p < 0,05$	
ЖЄЛ, л	$2,7 \pm 0,23$	$3,1 \pm 0,15$	$2,9 \pm 0,17$	$3,2 \pm 0,19$
	$p > 0,05$		$p > 0,05$	
ОФВ, л	$1,7 \pm 0,17$	$2,8 \pm 0,11$	$2,1 \pm 0,19$	$2,7 \pm 0,07$
	$p < 0,05$		$p < 0,05$	

фізичного виховання є дещо нижчою (табл. 1, рис. 1).

Нормальні показники ЖЄЛ за результатами комп'ютерних висновків, зареєстровані у 42 % учнів підготовчої групи фізичного виховання, вищі від норми величини мають 21 % підлітків, 36% підлітків мають значні та вагомі порушення цього показника (рис. 1).

ЖЄЛ у підготовчій групі дівчат-підлітків майже не відрізняється від основної ($2,7 \pm 0,23$ л і $3,1 \pm 0,15$ л відповідно, $p > 0,05$) (табл. 1).

Серед учнів середнього шкільного віку, які відвідують підготовчу групу фізичного виховання, 52 % мали знижені показники бронхі-

альної прохідності, 21 % – легке порушення, у 26 % – нормальні показники (рис. 1).

Вищенаведені дані можуть свідчити про слабкість м'язової системи, зокрема дихальних м'язів. Об'ємні показники учнів підготовчої групи фізичного виховання суттєво нижчі від норми.

Аналіз швидкісних показників дихальної системи вказує про те, що МОШ 25, 50, 75% у хлопців підготовчої групи фізичного виховання є нижчими, ніж у учнів основної, і становлять ($5,7 \pm 0,42$ л/с і $5,2 \pm 0,21$ л/с, $4,8 \pm 0,37$ л/с і $3,6 \pm 0,17$ л/с, $3,7 \pm 0,29$ л/с і $1,8 \pm 0,09$ л/с відповідно. Серед показників дівчат виявлена подібна закономірність (табл. 2, рис. 2).

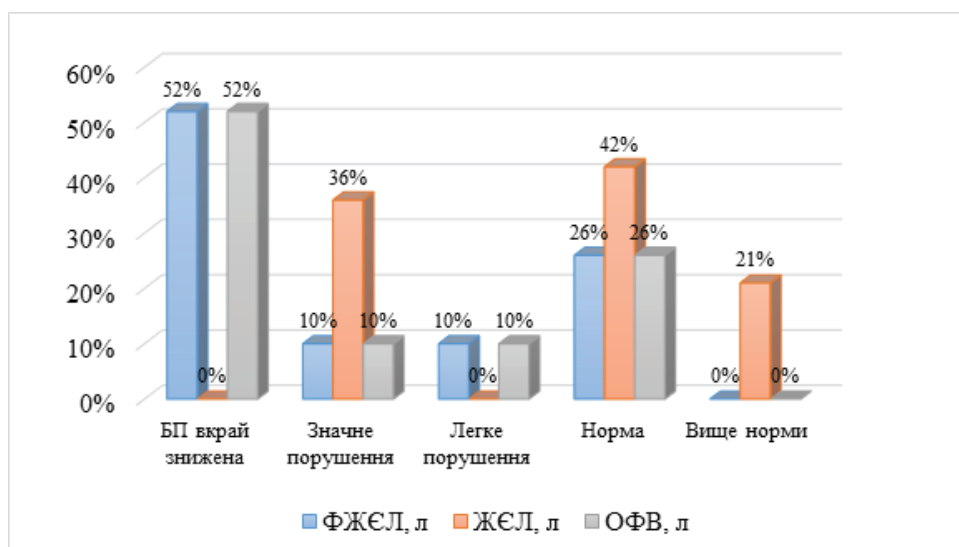


Рис. 1. Стан об'ємних показників зовнішнього дихання у підлітків зі зниженими функціональними можливостями

Таблиця 2

Швидкісні показники стану зовнішнього дихання у підлітків зі зниженими функціональними можливостями

Показники	хлопці		дівчата	
	підготовча	основна	підготовча	основна
МОШ 25% л/с	$5,2 \pm 0,21$	$5,7 \pm 0,42$	$5,3 \pm 0,43$	$5,8 \pm 0,56$
	$p > 0,05$		$p > 0,05$	
МОШ 50 %, л/с	$3,6 \pm 0,17$	$4,8 \pm 0,37$	$3,4 \pm 0,19$	$4,6 \pm 0,28$
	$p < 0,05$		$p < 0,05$	
МОШ 75 %, л/с	$1,8 \pm 0,09$	$3,7 \pm 0,29$	$2,2 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,31$
	$p < 0,05$		$p > 0,05$	
ПОШ, л/с	$6,0 \pm 0,46$	$6,2 \pm 0,22$	$6,1 \pm 0,56$	$6,2 \pm 0,43$
	$p > 0,05$		$p > 0,05$	

Показники пікової об'ємної швидкості (ПОШ) учнів підготовчої та основної груп фізичного виховання не відрізняються, до прикладу у хлопців дорівнюють $6,0 \pm 0,46$ л/с та $6,2 \pm 0,22$ л/с, відповідно, $p > 0,05$, (табл. 2)

За результатами комп'ютерних висновків 69% учнів підготовчої групи фізичного виховання мають нормальні показники ПОШ, 21% мають вище норми, 10% легке зниження (рис. 2).

Бронхіальну прохідність визначають за допомогою форсованої ЖЕЛ (ФЖЕЛ). ФЖЕЛ – це об'єм повітря, який видихається при форсованому видиху за 1 с (проба Тіфно-Вотчала). Ця проба свідчить про прохідність дихальних шляхів, про спротив в бронхіальних дихальних шляхах, про еластичність легеневої тканини, про силу дихальної мускулатури. У здорових людей ФЖЕЛ коливається в межах 70-80% дійсної ЖЕЛ [5].

Показники розрахунку індексу Тіфно (відношення ОФВ до ФЖЕЛ) дають змогу оцінити в динаміці ефективність зовнішнього дихання обстежуваних (табл. 3).

У дівчат-підлітків підготовчої групи фізичного виховання спостерігається нижча ефективність дихальних актів: $65,7 \pm 3,1$ % і $85,6 \pm 2,5$ % відповідно, $p < 0,05$. Схожа тенденція характерна і для хлопців (табл. 3). Нормальні показники індексу Тіфно реєстрували лише у 36% підлітків підготовчої групи (рис. 3).

Аналізуючи рівень функціонування будь-якої фізіологічної системи організму, велике значення має застосування функціональних проб, які визначають характер реакції зазначеної системи на певну дію ззовні. Отримані результати дають змогу оцінити такі якості фізіологічної системи, як її лабільність чи, навпаки, стійкість, а також норму реакції системи, її потенційні можливості, а отже, і організму в цілому тощо. Не є винятком у цьому відношенні і система зовнішнього дихання, для оцінки якої розроблено чимало функціональних проб. Для оцінки фізіологічних резервів організму доцільно використовувати функціональні проби з фізичним навантаженням, які передусім посилюють діяльність органів ди-

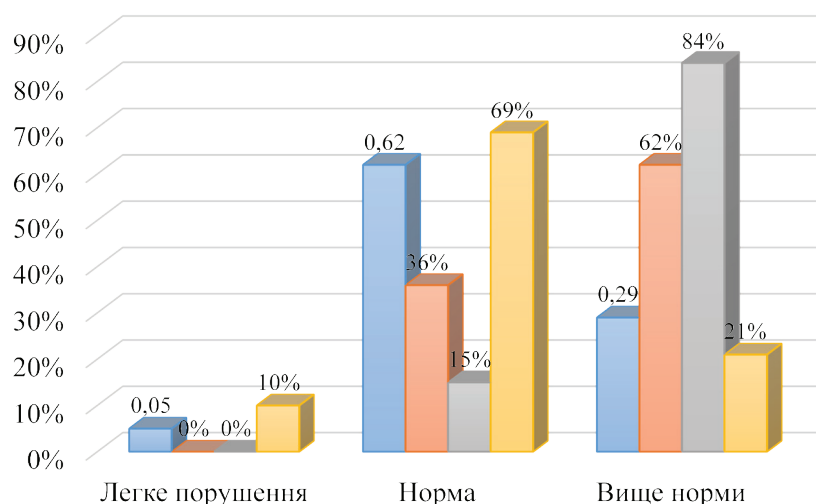


Рис. 2. Стан швидкісних показників у підлітків зі зниженими функціональними можливостями організму

Таблиця 3

Показники проби Тіфно підлітків зі зниженими функціональними можливостями організму

показник	дівчата		хлопці	
	підготовча	основна	підготовча	основна
Індекс Тіфно, %	$65,7 \pm 3,1$	$85,6 \pm 2,5$	$75,8 \pm 6,1$	$89,6 \pm 1,8$
	$p < 0,05$		$p < 0,05$	

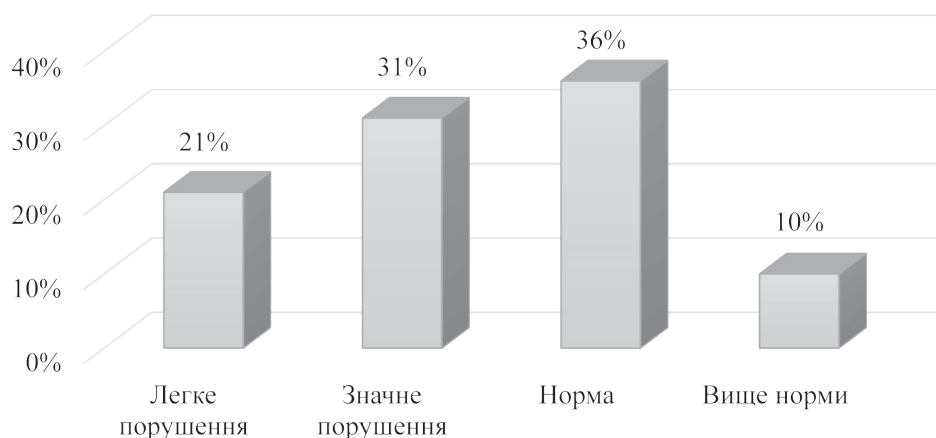


Рис. 3. Стан індексу Тіфно у підлітків зі зниженими функціональними можливостями організму

Таблиця 4

Функціональні проби Штанге та Генчі у підлітків зі зниженими функціональними можливостями організму

Показники	дівчата		хлопці	
	Підготовча	Основна	Підготовча	Основна
Проба Штанге, с	30,8 ± 2,2	42,5 ± 2,4	35,2 ± 1,8	48,2 ± 2,1
	p < 0,05		p < 0,05	
Проба Генчі, с	20,4 ± 2,1	22,1 ± 1,2	22,0 ± 1,4	23,4 ± 2,1
	p > 0,05		p > 0,05	

хання і кровообігу, що забезпечують організм киснем [10, 12].

Результати функціональної проби Штанге (затримка дихання на вдиху) показали те, що у підготовчій групі цей показник є нижчим від норми і становить 30,8 с ± 2,2 при нормі 60 с (Войнов В.Б., 2002.) [1, 12]. Затримка дихання на видиху не суттєво відрізняється від норми (табл. 4).

Показники стану зовнішнього дихання у більшій половини учнів підготовчої групи фізичного виховання фізичного виховання були різко порушені. Так, об'ємні показники зовнішнього дихання суттєво нижчі від норми, майже на 1л. Швидкісні показники дихальної системи МОШ 25, 50, 75% є нижчими від норми у 1,5 – 2 рази. Результати функціональних проб із затримкою дихання є нижчі від норми.

Висновок: Показники стану зовнішнього дихання у більшій половини обстежених учнів підготовчої групи фізичного виховання були

порушені. Так, об'ємні показники зовнішнього дихання, швидкісні показники дихальної системи були суттєво нижчими від норми. Аналогічна тенденція прослідковувалась і щодо функціональних проб із затримкою дихання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри фізичної терапії та ерготерапії Волинського національного університету імені Лесі Українки № 0119U001190 «Розробка моделей реабілітаційних впливів у фізичній терапії і ерготерапії та оцінка їх ефективності з позицій доказової медицини». Автори не отримали додаткової фінансової підтримки.

REFERENCES

1. Boychuk T, Holubeva M, Levandovskyi O, Voychyshyn L. [Fundamentals of diagnostic research in physical rehabilitation]: Lviv: ZUKTS, 2010. 240 p. [in Ukrainian].
2. Chebotaryova VD, Maidanny VG. [Propaedeutic pediatrics]. K. 1999. 162–170, 329–357. [in Ukrainian]. View at: URL: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/3095>
3. Dugina NG, Mohova IV, Borisova JJ. [Estimation of teenager's physical body condition at the age of 13-14 years]. Pedagogics, Psychology, Medical-Biological Problems of Physical Training and Sports = Pedagogika, psykholohiya ta medyko-biologichni problemy fizychnoho vykhovannya i sportu. Kharkiv: HOVNOKU-KhDADM, 2011; 1: 51-53. [in Ukrainian]. View at: URL: <https://www.sportpedagogy.org.ua/html/journal/2011-01/11dngaoy.pdf>
4. Hodun N.I. [Dependence of functional state of respiratory system from teenagers life-style]. Young scientist = Molodyy vchenyy. 2016; 7 (34):166-170 [in Ukrainian]. View at: URL: <http://ephsheir.phdpdpu.edu.ua:8081/xmlui/handle/8989898989/1855>
5. Kots SM, Kots VP, Kondratenko GO. [Research of the level of functional indicators of the respiratory system of school-age children]. International scientific journal «Grail of Science». October, 2021; 9: 160-163. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.22.10.2021.25> View at: URL: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/grail-of-science/article/view/15543>
6. Lyah YuE, Guryanov VG, Homenko VN, Panchenko OA. [Fundamentals of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy with the statistical package MedStat]. Donetsk: Papakitsa EK., 2006. 214 p. [in Russian]
7. Lyakh Yu, Shevchuk T, Usova O. [Model of classification of the distribution of schoolchildren into medical groups in physical education]. Physical Education, Sport and Health Culture in Modern Society = Fizychnye vykhovannya, sport i kul'tura zdorov'ya u suchasnomu suspil'stvi. 2014; 4: 70-74. [in Ukrainian]. View at: URL: <http://sport.vnu.edu.ua/index.php/sport/article/view/266/243>
8. Peresyphkina TV. [Health Status Dynamics in Adolescents of Ukraine]. Child's health = Zdorov'e rebenka. 2014; 1: 12–15. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.1.52.2014.75600> View at: URL: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/371/387>
9. [Physical, rehabilitation and sports medicine]; edited by V. M. Sokrut. Kramatorsk: Kashtan, 2019. T. 1. 478 p. [in Ukrainian]
10. Shevchuk VG, Moroz VM, Belan SM, Grzegotskyi MR, Yoltukhivskyi MV. [Physiology]; edited by V. G. Shevchuk. Vinnytsia: New Book, 2012. 338-357. [in Ukrainian] View at: <https://chmnu.edu.ua/wp-content/uploads/2016/07/za-red.-V.G.Shevchuka-Fiziologiya.pdf>
11. Usova Oksana, Solohub Oleksandr, Shabala Maryana, Zakhosha Nataliia [The problem of studying the features of the physical condition of the adolescents body] Knowledge, Education, Law, Management. 2020; 2 (30): 275-296. [in Ukrainian]. DOI:10.5281/zenodo.4318897 View at: URL: <https://kelmczasopisma.com/viewpdf/871>
12. Yazlovetskyi VS. [Physical education of students with health disorders]. Kirovohrad: KDPU named after Vinnichenko, 2004. 352 p. [in Ukrainian].

Article history:

Received: 14.03.2023

Revision requested: 20.03.2023

Revision received: 21.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

FEATURES OF EXTERNAL RESPIRATION OF ADOLESCENTS OF DIFFERENT MEDICAL GROUPS OF PHYSICAL EDUCATION

¹ *Usova O. V, ¹ Sologub O.V., ¹ Ulianytska N.Y., ¹ Yakobson O.O., ² Ushko Ia.A., ¹ Sitovskyi A.M.,
¹ Haiduchyk P.D.*

¹ *Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine*

² *Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

usova.oksana@vnu.edu.ua

Relevance. One of the human systems, which is particularly acutely affected by external environmental factors is the respiratory system. These disorders in adolescence are especially noticeable when intense and dramatic changes in the child's body on the path to biological maturity occur.

Goal. The purpose of our study was to evaluate the functional indexes of the external respiration of adolescents of different medical groups of physical training.

Materials and methods. The functionality of the respiratory system was evaluated by the results of pneumothorgraphy and respiratory retention. They were evaluated using mathematical statistics using the Medstat program (Yu.E.E., 2006). 76 middle school age pupils (38 boys and 38 girls) were surveyed, which belong to the preparatory group of physical training and 40 peers (20 boys and 20 girls) who attend the main physical education group. For comparison, normal indexes were used according to computer conclusions and scientific literature data

Results. The normal performance of the VC according to the results of computer conclusions, registered in 42 % of pupils of the preparatory group of physical education, higher than the norm have 21 % of adolescents, 36 % of adolescents have significant violations of this index. According to the computer's conclusion, 52% of the subjects are characterized by extremely significant changes of FVC. A similar pattern is also noted for the index in the boys of this group. According to the results of computer findings 69% of pupils of the preparatory group have normal indexes of PEF, 21% have a higher than norm, 10% a slight decrease. The results of the functional test of Shtanger (delay in inhalation) showed that in the preparatory group this index is lower than the norm

Volumetric indicators of the external respiration of pupils of the preparatory group in more than half of adolescents are significant changes. The volumetric indexes of such adolescents are significantly lower than the norm, by almost 1 liter. The rates of the respiratory system of the MEF 25, 50, 75% are lower than the norm by 1.5 - 2 times, and PEF does not differ from the norm.

Conclusions. Indexes of external respiration in more than half of the examined pupils of the preparatory group were changed. The volumetric and flow rates of the respiratory system were significantly lower **than the norm. A similar trend was followed by functional respiratory tests.**

Keywords: adolescents, respiratory system, pneumothorgraphy, inhaling delay, medical groups of physical training

АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ФІЛЬТРУЮЧИХ ВОЛОКНИСТИХ МАТЕРІАЛІВ ІМПРЕГНОВАНИХ АМІНОМЕТАНСУЛЬФОКИСЛОТАМИ

¹ Гридіна Т.Л. <https://orcid.org/0000-0001-9588-5611>

^{2,3} Хома Р.Є. <https://orcid.org/0000-0002-5312-6382>

⁴ Федчук А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3786-768X>

¹ Грузевський О.А. <https://orcid.org/0000-0003-1953-8380>

¹ Шевчук Г.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5041-7283>

² Ішков Ю.В. <https://orcid.org/0000-0003-1228-3880>

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, Одеса, Україна

³Фізико-хімічний інститут захисту навколишнього середовища і людини МОН та НАН України, Одеса

⁴Науково-дослідний центр «Біомедична перевірка продуктів та препаратів», Одеса, Україна

tatyanagridina1207@gmail.com

Актуальність. Поширення нового штаму SARS-CoV-2 та викликана ним пандемія призвели до величезних змін в усьому світі та вкотре нагадала про важливість створення засобів для боротьби з інфекціями, які спроможні передаватися повітряно-крапельним шляхом.

Ціль: оцінка антимікробної дії амінометансульфоїкислоти (AMSA) та її похідних (N-(2-гідроксиетил)- (HEAMSA), N-бензил- (BnAMSA) та N-(трет-бутил)- (t-BuAMSA)), імпрегнованих на фільтруючий волокнистий матеріал, який можна застосовувати для виготовлення протиаерозольних елементів засобів індивідуального захисту органів дихання, у відношенні до штамів *Staphylococcus aureus* з різним ступенем резистентності до антибіотиків.

Матеріали та методи. При проведенні досліджень використовували методику вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів за допомогою стандартного методу дисків Кірбі і Бауера. Для цього однодобові культури мікроорганізмів у кількості $(1,2 \pm 0,2) \cdot 10^9$ КУО/мл розводили у відповідності до розрахунку за стандартом мутності. Облік результатів проводили через 18-20 годин інкубації при 37°C. Диски на основі фільтруючого волокнистого матеріалу діаметром 0,5 см містили наступні сполуки: AMSA, HEAMSA, BzAMSA, t-BuAMSA та стрептоцид (як референс) з вмістом діючої речовини (Q) у кінцевій концентрації 0,047 та 0,236 ммоль/г.

Результати. Усі досліджувані зразки сполук на основі амінометансульфоїкислот, що були нанесені на фільтруючий волокнистий матеріал у кінцевій концентрації 0,236 ммоль/г, мали більший рівень гальмування росту мікроорганізмів по відношенню до штамів *Staphylococcus aureus* 2781 та *Staphylococcus aureus* Кунда ніж прототип з використанням стрептоциду.

Висновки. Серед досліджених зразків фільтруючого волокнистого матеріалу-YAMSA найбільшу антимікробну дію щодо досліджених штамів *Staphylococcus aureus* проявили зразки на основі HEAMSA, що характеризується максимальною гідрофільністю та мінімальним значенням емпіричної функції $pK_a - \lg P_{ow}$. Згідно даним електронномікроскопічного аналізу, AMSA та HEAMSA характеризуються найменшими розмірами часток на поверхні лавсанового волокна, що забезпечує найбільшу границю контакту фаз даних біоцидів у складі фільтруючого волокнистого матеріалу із біоаерозолями при респіраторному очищенні повітря.

Ключові слова: амінометансульфоїкислоти, фільтруючі волокнисті матеріали, протимікробна активність, штам *Staphylococcus aureus* з різним рівнем чутливості до антибіотиків, скануюча електронна мікроскопія.

Поширення нового штаму SARS-CoV-2 та викликана ним пандемія призвели до величезних змін в усьому світі та вкотре нагадала про важливість створення засобів для боротьби з інфекціями, які спроможні передаватися повітряно-крапельним шляхом [1, 2]. Це можуть бути не тільки вірусні, але й бактеріальні

інфекції, які зазвичай викликають вторинні ускладнення. Таким чином, боротьба з інфекційними хворобами може бути спрямована як на розробку специфічних засобів лікування, зокрема етіотропних хіміопрепаратів [3, 4], які пригнічують репродукцію збудника, так і застосування вакцин задля профілактики [5, 6]. Оби-

два шляхи потребують багато часу та грошей. Тому ВООЗ та CDC в період стрімкого підйому захворюваності на SARS-CoV-2 в першу чергу запропонували такий досить швидкий метод профілактики респіраторних інфекцій, як дистанціювання та застосування засобів індивідуального захисту органів дихання (ЗІЗОД), зокрема маски та респіратори [7, 8]. Існують дослідження, які свідчать, що застосування масок в комплексі протиепідемічних засобів призводить до зниження розповсюдження захворюваності на SARS-CoV-2 [9].

Були проведені також дослідження [10-12], що свідчать про відсутність негативного впливу носіння масок під час фізичного навантаження або під час відпочинку. Слід зазначити, що для виготовлення таких ЗІЗОД, які можуть захищати від передачі збудників респіраторних інфекцій, необхідно враховувати багато факторів, наприклад, щільність прилягання їх до обличчя [13], якість матеріалу, з якого виготовлені такі ЗІЗОД [14], спроможність утримування та інактивації (знезараження) патогенних мікроорганізмів. В останньому випадку маски та респіратори додатково можна обробляти біоцидами, які повинні відповідати певним вимогам: не мати токсичної та подразнюючої дії, не погіршувати гігієнічні, фізико-хімічні та інші властивості фільтрувального захисного засобу, мати певні протимікробні (протівірусні) властивості та ін. [13].

Крім того, важливо враховувати, що в процесі дихання, людина може виділяти в оточуюче середовище певну кількість умовно-патогенної бактеріальної флори, накопичення якої може призвести до аутоінфікування.

Раніше було показано перспективність використання практично нетоксичних амінометансульфокислоти та її N-алкілованих похідних (YAMSA; загальної формули $YNHCH_2SO_3H$, де Y – H, алкіл) в якості антибактеріальних, протівірусних препаратів з певною антиоксидантною активністю [15-17].

Метою нашого дослідження було оцінка антимікробної дії YAMSA, імпрегнованих на фільтруючий волокнистий матеріал (ФВМ), який можна застосовувати для виготовлення протиаерозольних елементів ЗІЗОД, у відно-

шенні до штамів *Staphylococcus aureus* з різним ступенем резистентності до антибіотиків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі використовували штам *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, який характеризується генетичною стабільністю та чутливістю до антибіотиків і застосовується для контролю якості при визначенні чутливості мікроорганізмів до препаратів [18]. Також були використані мультирезистентний штам *Staphylococcus aureus* Кунда, виділений від хворого на післятравмовий остеомієліт, та штам *Staphylococcus aureus* 2781, що виділений від хворої на кон'юнктивіт та є помірно стійким до антибіотиків.

Відповідно до поставленої мети була використана відома методика вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів за допомогою стандартного методу дисків Кірбі і Бауера [19]. Модифікація цього метода полягала у тому, що були використані не стандартні диски з антибіотиками, а спеціально підготовлені диски із ФВМ на основі лавсанового волокна, які містили досліджувані сполуки у певній концентрації.

На чашки Петрі з агаром Мюлера-Хінтона проводили засів культури мікроорганізмів шляхом внесення 0,6 мл розведеної зависі збудника, яку готували заздалегідь. Для цього однодобові культури мікроорганізмів у кількості $(1,2 \pm 0,2) \cdot 10^9$ КУО/мл розводили у відповідності до розрахунку за стандартом мутності. Після рівномірного розподілу розведення збудника на чашці, видаляли залишки та розміщували підготовлені диски із ФВМ на основі лавсанового волокна, які містили досліджувані сполуки у певній концентрації, заглиблюючи їх у поверхню агару. Чашки залишали у термостаті при 37° С. Після 18-20 годин інкубації визначали зону гальмування росту збудника навколо кожного з дисків (d_p , мм). Досліджування проводили у 5 повторях. Диски на основі ФВМ діаметром 0,5 см містили такі сполуки: амінометансульфокислоту (AMSA, 1), N-(2-гідроксиетил)амінометансульфокислоту (HEAMSA, 2), N-бензиламіно-метансульфо-

кислоту (BzAMSA, 3) та *N*-трет-бутиламінометанкислоту (t-BuAMSA, 4) з вмістом (Q) діючої сполуки у кінцевій концентрації 0,047 ммоль/г та 0,236 ммоль/г. В якості прототипу були використані диски із стрептоцидом (5), приготовлені аналогічним чином.

Значення ліпофільності ($\lg P_{ow}$) були розраховані методом QSAR з використанням програми HyperChem 8.01 [20]. Мікроскопічні дослідження отриманих зразків ФВМ проводили методом скануючої електронної мікроскопії (SEM) на мікроскопі Tescan Mira 3 LMU (Tescan, Чехія). Дослідження мікроморфології отриманих зразків ФВМ проводили шляхом сканування їх поверхні для повітряно-сухих зразків, нанесених на графітовий скотч в режимі вторинних електронів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В процесі кристалізації YAMSA при випаровуванні води з розчину, яким просочене лавсанове волокно, на поверхні останнього

формувалося покриття у вигляді частинок амінометансульфоїкислоти різної морфології (рис. 1-4). На SEM-зображенні (рис. 1) покриття AMSA проявляються у вигляді окремих хаотично розташованих монокристалів ($1,5 \times 1,8 \times 2,0 \div 0,6 \times 1,0 \times 0,7 \mu\text{m}$) та полікристалів максимального розміру $6 \times 8 \times 20 \mu\text{m}$.

Частинки HEAMSA (рис. 2) різного розміру у вигляді глобул (розміщених вздовж волокон), монокристалів, їх агломератів обвалюють поверхню лавсанових волокон внаслідок значної полярної взаємодії з останніми; поверхня їх контакту більша, ніж у випадку інших ФВМ. Цікаво, що в низці досліджених амінометансульфоїкислот HEAMSA характеризується найменшим значенням ліпофільності $\lg P_{ow}$ (табл. 1).

BzAMSA кристалізується із водного розчину у вигляді поодиноких монокристалів та крупних полікристалів (до $180 \mu\text{m}$); значна частина сполуки знаходиться у міжволоконному просторі (рис. 3).

t-BuAMSA (рис. 4) знаходиться на поверх-

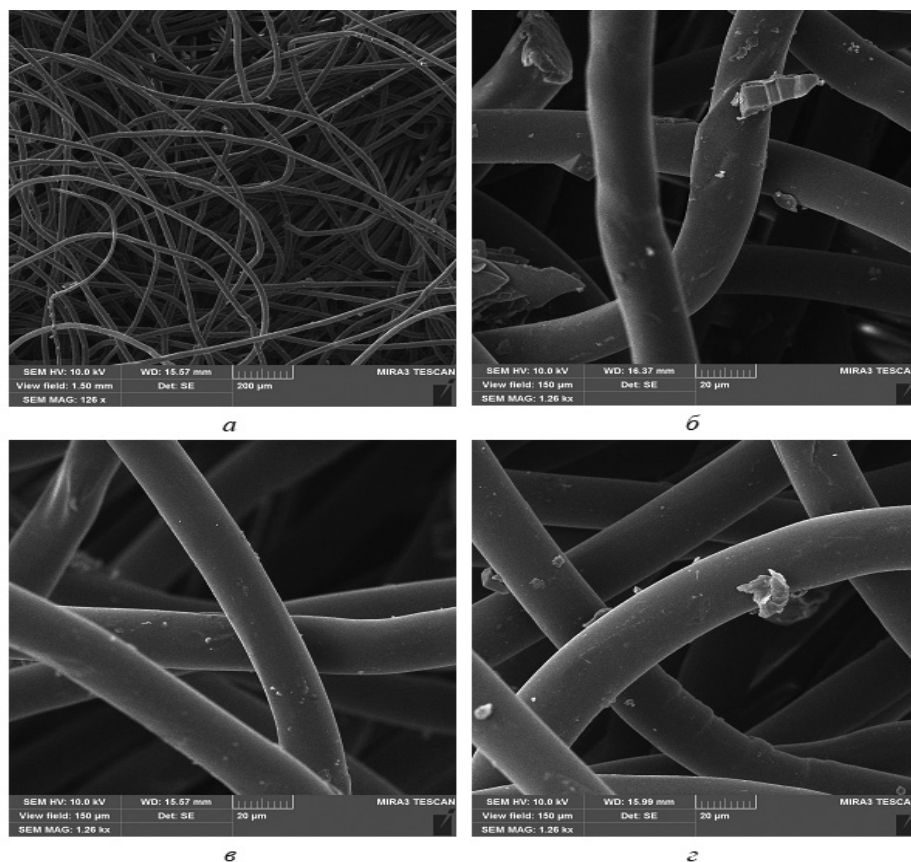


Рис. 1. SEM-зображення ФВМ-AMSA: загальний вид (а); різні ділянки (б-г). QAMSA = 0,236 ммоль/г.

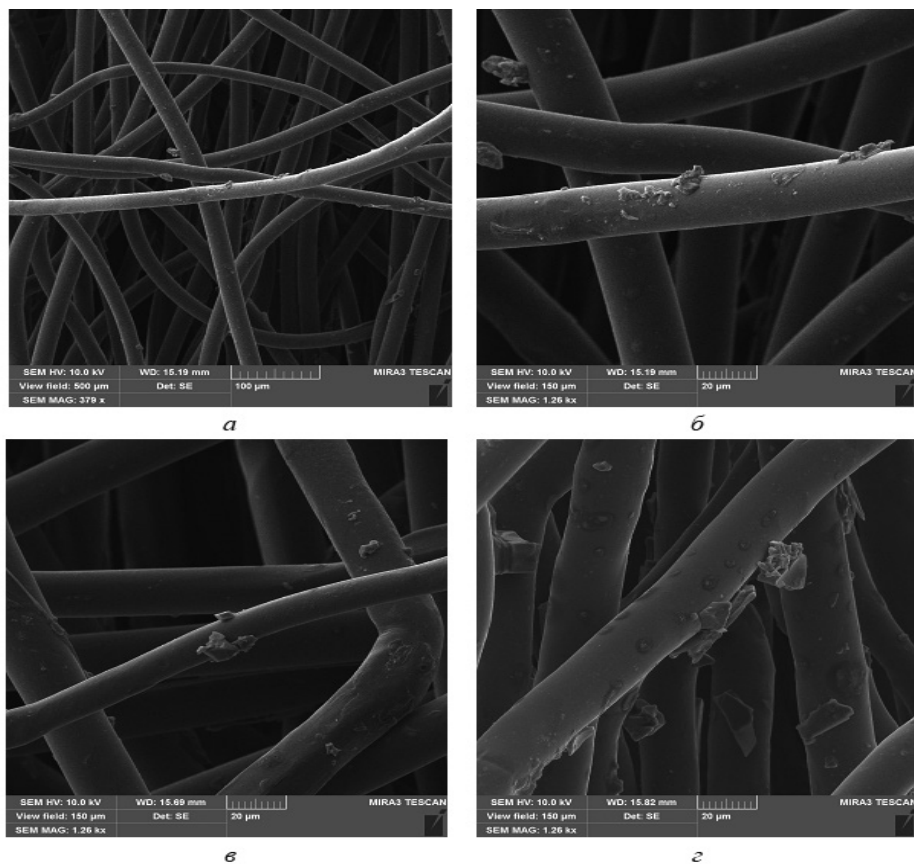


Рис. 2. SEM-зображення ФВМ-HEAMSA: загальний вид (а); різні ділянки (б-г). $Q_{\text{HEAMSA}} = 0,236$ ммоль/г.

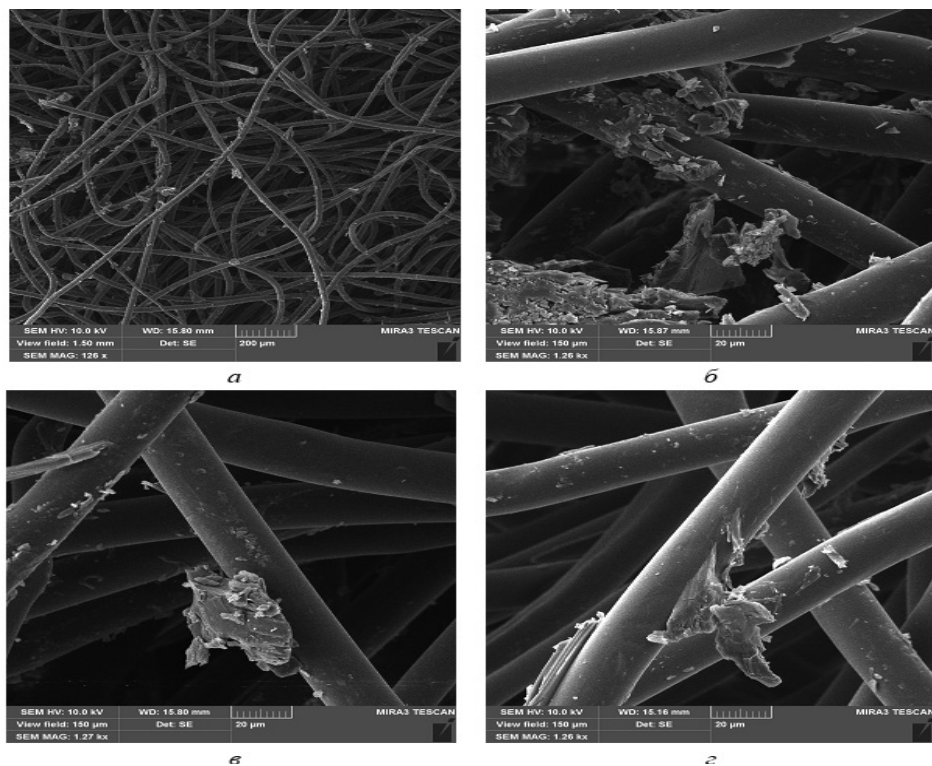


Рис. 3. SEM-зображення ФВМ-BzAMSA: загальний вид (а); різні ділянки (б-г). $Q_{\text{BzAMSA}} = 0,236$ ммоль/г.

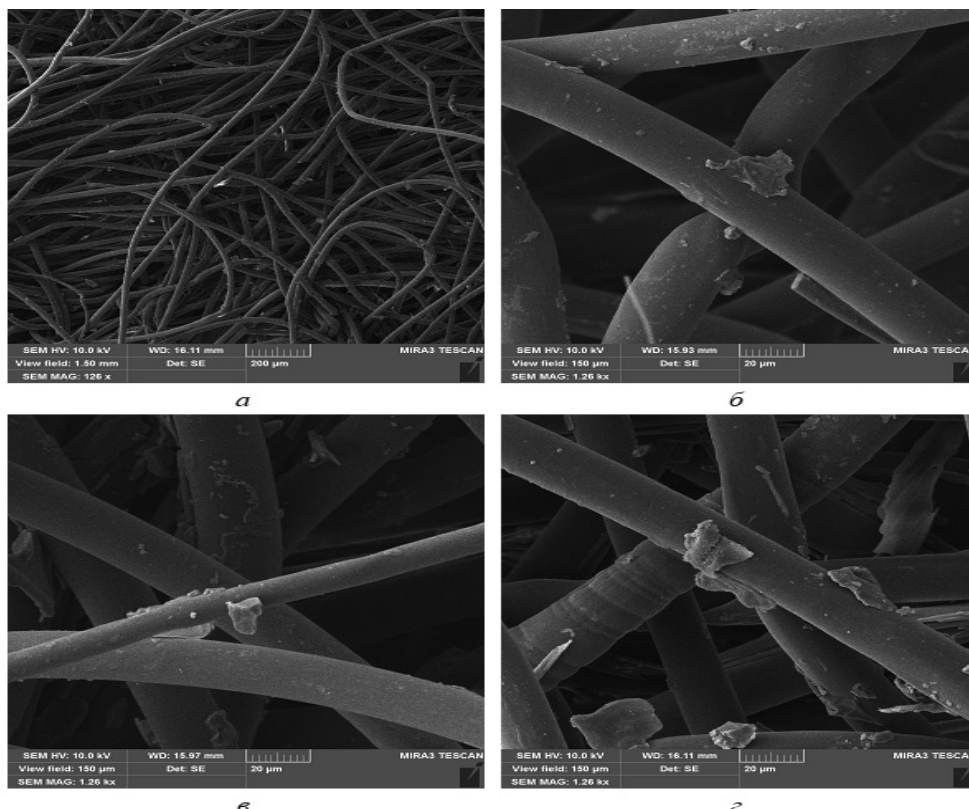


Рис. 4. SEM-зображення ФВМ-*t*-BuAMSA:
загальний вид (а); різні ділянки (б-г). $Q_{t\text{-BuAMSA}} = 0,236$ ммоль/г.

ні лавсанового волокна, як і інші амінометансульфо кислоти, у вигляді поодиноких монокристалів голчатої та неправильної форми та полікристалів (до 60 μm). Вказана сполука в міжволоконному просторі викристалізована в окремі нитки (діаметром <1 μm , довжиною до декілька сотень μm), очевидно за рахунок електростатичних взаємодій між цвіттеріонами та утворення водневих зв'язків.

Стрептоцид (рис. 5) викристалізовується із розчину в результаті випаровування води у вигляді монокристалів та полікристалів (не більше 100 μm), а також кристалічних пластинок (довжиною до 400 μm , шириною в 2-3 більшою, ніж діаметр волокна) та ниток (діаметром < 1 μm , довжиною < 250 μm).

В таблиці наведені результати гальмування росту різних штамів стафілококів під впливом дисків, що містили різні сполуки. З таблиці видно, що усі досліджувані зразки ФВМ на основі амінометансульфо кислот при їх вмісті 0,236 ммоль/г мали більший рівень гальмування росту мікроорганізмів по відношенню до

штамів *S.aureus* 2781 та *S.aureus* Кунда ніж прототип з використанням стрептоциду.

На штамі *S.aureus* 2781 диски з AMSA та HEAMSA проявляли гальмівну дію навіть при вмісті діючих сполук 0,047 ммоль/г, на відміну від прототипу. При цьому підвищення значень емпіричної функції основності та ліпофільності ($\text{p}K_a - \lg P_{ow}$), що об'єднує основність та ліпофільність YAMSA [23], супроводжується зменшенням зони пригнічення росту. Вказана залежність описується рівняннями виду:

$$d_i(S.aureus\ 2781) = 24,55 - 2,2528 \times (\text{p}K_a - P_{ow}), \\ R^2 = 0,8829.$$

При вмісті 0,236 ммоль/г більшу гальмівну дію мали зразки із HEAMSA та VzAMSA, хоча диски з AMSA та *t*-BuAMSA при такому ж вмісті також гальмували ріст досліджуваного штаму *S.aureus* 2781 вдвічі більше, ніж прототип 5. У цьому випадку антимікробна дія досліджених зразків ФВМ антибатно змінюється із основністю сполук (окрім най-

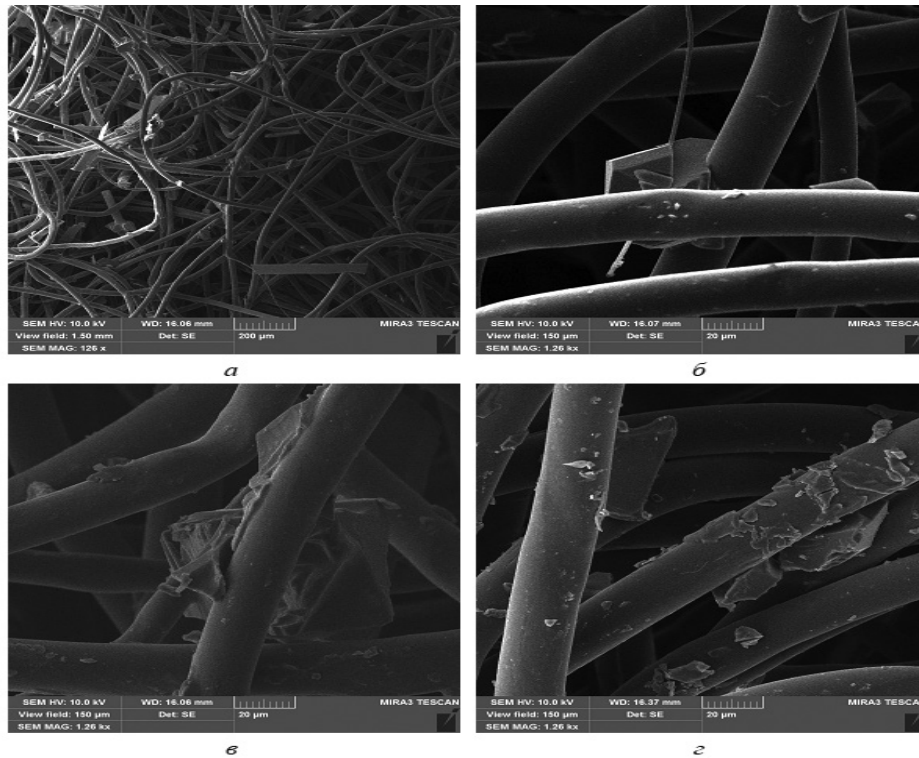


Рис. 5. SEM-зображення ФБМ-Streptocide (sulfanilamide) e: загальний вид (а); різні ділянки (б-г). $Q_{\text{streptocide (sulfanilamide)}_e} = 0,236 \text{ ммоль/г.}$

Таблиця 1
Фізико-хімічні характеристики сполук 1 – 5 та антимікробна активність зразків ФБМ на їх основі щодо штамів *S.aureus*

Сполуки	pKa	lgPow	Концентрація, ммоль/г					
			0,047	0,236	0,047	0,236	0,047	0,236
			<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>S.aureus</i> 2781		<i>S.aureus</i> Кунда	
			Зона пригнічення росту штамів (dl), мм					
1	9,75 [21]	0,67 [21]	0	7,2+0,49	4,0+1,00	7,2+1,02	3,2+1,32	7,6+0,75
2	9,36 [21]	-0,71 [21]	0	8,0+1,10	5,0+1,38	10,8+1,43	3,2+1,32	8,8+0,80
3	8,76 [21]	1,51 [21]	0	7,2+1,02	2,4+1,50	10,0+1,30	2,0+1,22	6,8+0,80
4	9,96 [21]	0,57 [21]	0	6,8+1,85	0	7,2+2,18	2,6+1,66	3,6+2,20
5	10,1 [22]	-1,98	0	16,4+1,33	0	4,2+2,94	0	3,6+1,80

більш гідрофобної VzAMSA), якими вони просочені:

$$d_1(S.aureus\ 2781) = 85,303 - 7,9605pK_a, \\ R^2 = 0,9025.$$

По відношенню до штаму *S.aureus* Кунда спостерігалась аналогічна тенденція. У концентрації 0,047 ммоль/г зразки ФБМ з усіма

досліджуваними сполуками гальмували ріст цього штаму незначною мірою, але прототип 5 зовсім не проявляв гальмівної дії у цій концентрації. Для зразків ФБМ із YAMSA спостерігається взаємозв'язок антимікробної дії із ліпофільністю сполук:

$$d_1(S.aureus\ \text{Кунда}) = 2,8437 - 0,5353 \times \lg P_{ow}, \\ R^2 = 0,9943.$$

Диски із вмістом 0,236 ммоль/г t-BuAMSA проявляли гальмівну дію на рівні дисків із стрептоцидом, тоді як зразки із AMSA, HEAMSA та VzAMSA гальмували ріст досліджуваного штаму *S.aureus* Кунда вдвічі більше, ніж прототип. При цьому для зразків ФВМ–YAMSA простежується наступне:

$$d_i(S.aureus \text{ Кунда}) = 27,184 - 2,1265x(pK_a - \lg P_{ow}), \\ R^2 = 0,7565.$$

По відношенню до чутливого до антибіотиків штаму *S.aureus* ATCC 25923 диски із вмістом 0,047 ммоль/г амінометансульфо-кислот 1-5 гальмівної дії не проявляли. При вмісті 0,236 ммоль/г найбільшу гальмівну дію на ріст даного штаму проявляв зразок ФВМ, що містив прототип, хоча зразки, що містили амінометансульфо-кислоти, теж гальмували його ріст статистично значуще. У випадку зразків ФВМ–YAMSA $d_i(S.aureus \text{ ATCC } 25923)$ антибатно корелює із значеннями емпіричної функції $pK_a - \lg P_{ow}$ (таблиця).

ВИСНОВКИ

Таким чином, зразки ФВМ імпрегновні AMSA та її N-алкілованими похідними (при вмісті 0,236 ммоль/г) пригнічували ріст усіх досліджуваних штамів *S. aureus*. У випадку стійких до антибіотиків штамів *S. aureus* 2781 та *S. aureus* Кунда ефект гальмування росту був вищим, ніж у референс-препарата стрептоциду. На основі отриманих результатів, можна зазначити, що досліджувані сполуки – амінометансульфо-кислота та її похідні при вмісті не нижче за 0,236 ммоль/г, можуть бути використані для отримання ФВМ з антибактеріальними властивостями.

Серед досліджених зразків ФВМ–YAMSA найбільшу антимікробну дію щодо досліджених штамів *S. aureus* проявили зразки на основі HEAMSA, яка характеризується максимальною гідрофільністю та мінімальним значенням емпіричної функції $pK_a - \lg P_{ow}$. Крім того, згідно даним електронномікроскопічного аналізу, AMSA та HEAMSA характеризуються найменшими розмірами частинок на поверхні лавса-

нового волокна, що й забезпечує найбільшу границю контакту фаз даних біоцидів у складі ФВМ із біоаерозолями при респіраторному очищенні повітря.

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. Pompilio A., Di Bonaventura G. Ambient air pollution and respiratory bacterial infections, a troubling association: epidemiology, underlying mechanisms, and future challenges. *Critical Reviews in Microbiology*. 2020; 46(5): 600-630. DOI: 10.1080/1040841X.2020.1816894
2. Ashour N.A., Elmaaty A.A., Sarhan A.A., Elkaeed E.B., Moussa A.M., Erfan I.A., Al-Karmalawy A.A. A Systematic Review of the Global Intervention for SARS-CoV-2 Combating: From Drugs Repurposing to Molnupiravir Approval. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022; 16: 685-715. DOI: 10.2147/dddt.s354841
3. Beloborodova N.V., Zuev E.V., Zamyatin M.N., Gusarov V.G. Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects. *General Reanimatology*. 2020; 16(6): 65-90. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-0-1
4. Auwaerter P.G. Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2). *Johns Hopkins ABX Guide*. The Johns Hopkins University. 2023. Johns Hopkins Guide. URL: https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540747/all/Coronavirus_COVID_19__SARS_CoV_2
5. Noruzi A., Gholampour B., Gholampour S., Jafari S., Farshid R., Stanek A., Saboury A.A. Current and Future Perspectives on the COVID-19 Vaccine: A Scientometric Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(3): 750. DOI: 10.3390/jcm11030750
6. Srivastava N., Saxena S.K. Prevention and Control Strategies for SARS-CoV-2 Infection.

- In: Saxena S. (eds) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control. Springer, Singapore. 2020. P. 127-140. DOI: 10.1007/978-981-15-4814-7_11.
7. Clase C.M., Fu E.L., Ashur A., Beale R.C.L., Clase I.A., Dolovich M.B., Jardine M.J., Joseph M., Kansime G., Mann J.F.E., Pecoits-Filho R., Winkelmayr W.C., Carrero J.J. Forgotten Technology in the COVID-19 Pandemic: Filtration Properties of Cloth and Cloth Masks-A Narrative Review. Mayo Clinic Proceedings. 2020; 95(10): 2204-2224. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.07.020
8. Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed: interim guidance. World Health Organization. 2021. 12.07.2021. World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342620>
9. Ueki H., Furusawa Y., Iwatsuki-Horimoto K, Imai M., Kabata H., Nishimura H., Kawaokaa Y. Effectiveness of Face Masks in Preventing Airborne Transmission of SARS-CoV-2. mSphere. 2020; 5(5). e00637-20. DOI: 10.1128/mSphere.00637-20
10. Chan N.C., Li K., Hirsh J. Peripheral Oxygen Saturation in Older Persons Wearing Non-medical Face Masks in Community Settings. Journal of the American Medical Association. 2020; 324(22): 2323-2324. DOI: 10.1001/jama.2020.21905
11. Shein S.L., Whitticar S., Mascho K.K., Pace E., Speicher R., Deakins K. The effects of wearing facemasks on oxygenation and ventilation at rest and during physical activity. PLoS One. 2021; 16(2). e0247414. DOI: 10.1371/journal.pone.0247414
12. Samannan R., Holt G., Calderon-Candelario R., Mirsaeidi M., Campos M. Effect of Face Masks on Gas Exchange in Healthy Persons and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Annals of the American Thoracic Society. 2021; 18(3): 541-544. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202007-812RL
13. Hill W.C., Hull M.S., MacCuspie R.I. Testing of Commercial Masks and Respirators and Cotton Mask Insert Materials using SARS-CoV-2 Virion-Sized Particulates: Comparison of Ideal Aerosol Filtration Efficiency versus Fitted Filtration Efficiency. Nano Letters. 2020; 20(10): 7642-7647. DOI: 10.1021/acs.nanolett.0c03182
14. Hrydina T.L., Khoma R.E., Ennan A.A.-A., Fedchuk A.S., Hruzevskyi O.A. [Investigations of the antimicrobial activity of aminomethanesulfonic acids against strains of Staphylococcus aureus with different antimicrobial susceptibility]. Zaporozhye Medical Journal. 2019; 21(2): 234-239. [in Ukrainian]. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161502
15. Khoma R.E., Gelmboldt V.O., Ennan A.A., Gridina T.L., Fedchuk A.S., Lozitsky V.P., Rakipov I.M., Vladyka A.S. Synthesis and Antioxidant and Anti-Influenza Activity of Aminomethanesulfonic Acids. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2019; 53(5): 436-439. DOI: 10.1007/s11094-019-02016-w
16. Khoma R.E., Baumer V.N., Ennan A.A., Antonenko P.B., Godovan V.V., Dlubovskiy R.M. Synthesis, crystal structure, and spectral characteristics of N-(n-propyl)aminomethanesulfonic acid. Acute toxicity of aminomethanesulfonic acid and its N-alkylated derivatives. Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii. 2019; (6): 255-262. DOI: 10.32434/0321-4095-2019-127-6-255-262
17. Ministry of Health of Ukraine order dated [On approval of methodical instructions "Determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs"]. 04.05.2007. No. 167. [in Ukrainian]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07?lang=en#Text>
18. Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol. URL: <https://asm.org/getattachment/2594ce26-bd44-47f6-8287-0657aa9185ad/Kirby-Bauer-Disk-Diffusion-Susceptibility-Test-Protocol-pdf.pdf>
19. Chemistry Software, HyperChem, Molecular Modeling. URL: <http://www.hypercubeusa.com/>
20. Khoma R.E. Thermodynamics of the dissociation of aminomethanesulfonic acid and its N-substituted derivatives in aqueous solutions

- at 293–313 K. Russian Journal of Physical Chemistry. 2017; 91(1): 76-79. DOI: 10.1134/S003602441701012
21. Remkoa M., Von der Lieth C.-W. Theoretical study of gas-phase acidity, pKa, lipophilicity, and solubility of some biologically active sulfonamides. Bioorganic Medical Chemistry. 2004; 12(20); 5395–5403. DOI: 10.1016/j.bmc.2004.07.049

Article history:
Received: 14.03.2023
Revision requested: 16.03.2023
Revision received: 22.03.2023
Accepted: 25.03.2023
Published: 30.03.2023

ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF FILTERING FIBROUS MATERIALS IMPREGNATED
BY AMINOMETHANESULPHONIC ACIDS

Hrydina T.L.¹, Khoma R.E.^{2,3}, Fedchuk A.S.^{2,4}, Hruzevskyi O.A.¹,

Shevchuk H.Yu.¹, Ishkov Yu.V.²

¹*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

²*Odesa National University named after I.I. Mechnikova, Odesa, Ukraine*

³*Physico-chemical Institute of Environmental and Human Protection of the Ministry of Education and Science of Ukraine and
the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa*

⁴*Research Center “Biomedical Testing of Products and Medicines”, Odesa, Ukraine*

tatyanagridina1207@gmail.com

Background. The spread of a new strain of SARS-CoV-2 and the pandemic that caused it has led to huge changes around the world. So, it reminded us again about the importance of developing measures for the prevention of infections that transmitted by air droplets.

Aim: investigation of the antimicrobial activity of aminomethanesulfonic acid (AMSA) and its derivatives (N-(2-hydroxyethyl)-(HEAMSA), N-benzyl-(BnAMSA) and N-(tert-butyl)-(t-BuAMSA)) which impregnated on filtering fibrous material and can be used for the manufacture of anti-aerosol elements of individual respiratory protection against strains of *Staphylococcus aureus* with different level of antibiotics resistance.

Materials and methods. The standard method of Kirby and Bauer disks is used for the investigation of the specific activity of antimicrobial drugs. The 24-hour cultures of microorganisms that contained $(1.2 \pm 0.2) \times 10^9$ CFU/ml were diluted according to the turbidity standard. The results were detected after 18-20 hours of incubation at 37°C. The 0.5 cm diameter filter fibrous discs contained the following compounds: AMSA, HEAMSA, BzAMSA, t-BuAMSA and streptocide (sulfanilamide) as a reference with active compound content (Q) at a final concentration of 0.047 and 0.236 mmol/g.

Results. All test samples with aminomethanesulfonic acids at a final concentration of 0.236 mmol/g that were applied to the filter fibrous material had a higher level of inhibition of the growth of the microorganisms than the prototype using streptocide (sulfanilamide) against the strains of *Staphylococcus aureus* 2781 and *Staphylococcus aureus* Kunda.

Conclusions. Samples based on HEAMSA showed the greatest antimicrobial activity against the studied strains of *Staphylococcus aureus* from all research samples of filter fibrous material with YAMSA. They were characterized by the maximum hydrophilicity and the minimum value of the empirical pKa function lgPow. AMSA and HEAMSA were characterized by the smallest particle sizes on the surface of lavsan fiber according to electron microscopy analysis. This provides the largest boundary of contact between the phases of these biocides in the composition of the filtering fibrous material with bio aerosols during respiratory air purification.

Key words: aminomethanesulfonic acids, filtering fibrous materials, antimicrobial activity, *Staphylococcus aureus* strains with different levels of antibiotics resistance, scanning electron microscopy.

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ АСОРТИМЕНТУ ДОЗВОЛЕНИХ ДО ЗАСТОСУВАННЯ В УКРАЇНІ ПЕСТИЦИДІВ, ОБРОБКА ЯКИМИ МОЖЛИВА З ВИКОРИСТАННЯМ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ ДРОНІВ

¹ **Борисенко А.А.** <https://orcid.org/0000-0002-0211-607X>

¹ **Антоненко А.М.** <https://orcid.org/0000-0001-9665-0646>

¹ **Бардов В.Г.** <https://orcid.org/0000-0002-9846-318X>

¹ **Кондратюк М.В.** <https://orcid.org/0000-0001-5500-6352>

¹ **Подуст А.О.** <https://orcid.org/0000-0003-0333-6135>

² **Омельчук С.Г.** <https://orcid.org/0000-0003-3678-42-41>

¹ Кафедра гігієни та екології № 1, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Інститут гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

andrey-b.07@ukr.net

Актуальність. Використання безпілотних літальних апаратів (БПЛА, дронів) в сільському господарстві з метою захисту рослин стає все більш популярним інноваційним інструментом у країнах по всьому світу, завдяки численним перевагам, які ця технологія пропонує перед традиційним авіаційним методом внесення. Однак даний спосіб внесення може становити низку ризиків як для навколишнього середовища, так і для здоров'я людей.

Виходячи з необхідності реєстрації або перереєстрації хімічних засобів захисту рослин для їх застосування з БПЛА нами було проведено аналіз асортименту ХЗЗР, зареєстрованих в Україні для внесення авіаційним методом.

Ціль: аналіз динаміки асортименту дозволених до застосування в Україні пестицидних формуляцій, обробка якими можлива з використанням сільськогосподарських дронів.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження була динаміка змін асортименту пестицидних формуляцій, в першу чергу – тих, обробка якими можлива з використанням новітніх технологій внесення.

Застосовано аналітичні показники динаміки такі як абсолютний приріст (АП), складений середньорічний темп росту (ССТР) та темп приросту (ССТПр) пестицидів. Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензійного пакету програм IBM SPSS Statistics Base v.22 та програми MS Excel (версія 9.0, 2000 р.).

Результати та їх обговорення. При проведенні аналізу асортименту ХЗЗР зареєстрованих в Україні для застосування авіаційним методом за період 2010-2022 рр. нами було встановлено, що загальна кількість гербіцидів майже не змінилася: було 20 у 2010 році, стало 22 у 2022 році. Кількість фунгіцидів зросла більше ніж в п'ять разів: з 4 у 2010 році до 21 у 2022 році і складає на 2022 рік 15,7 % від загальної кількості. Кількість інсектицидів та акарицидів для авіаційної обробки в 2010 році становила 17, а в 2022 році – 34, тобто зросла в два рази, що становить 25,7 %. Найбільшу групу зареєстрованих в Україні ХЗЗР для авіаційного внесення становить група десикантів, яка зросла вдвічі, з 29 у 2010 році до 57 у 2022 році і складає станом на 2022 рік 42,5 %. При проведенні аналізу за окремими групами пестицидів було встановлено, що темпи приросту гербіцидів – 10 % (із них комбінованих – 600 %), інсектицидів та акарицидів – 100 % (із них комбінованих – 60 %), фунгіцидів – 425 % (із них комбінованих – 500 %), десиканти – 96,6 %.

Висновки. Реєстрація хімічних засобів захисту рослин для застосування БПЛА є важливою загалом, оскільки цей метод має менший негативний вплив на здоров'я працівників та стан навколишнього середовища. І зокрема, актуальною є реєстрація для такого використання саме препаратів для повітряної обробки, оскільки це є перспективною, ефективною і безпечною їх альтернативою.

Ключові слова: пестициди, асортимент хімічних засобів захисту рослин, сільськогосподарський дрон, середньрічний темп росту, абсолютний приріст.

Актуальність. Використання безпілотних літальних апаратів (БПЛА, дронів) в сільському господарстві з метою захисту рослин стає все більш популярним інноваційним інструментом

у країнах по всьому світу, завдяки численним перевагам, які ця технологія пропонує перед традиційним авіаційним методом внесення [1]. Внесення хімічних засобів захисту рослин (ХЗЗР) з повітря зазвичай використовується для великих і експансивних культур, де наземне внесення може бути непрактичним або неефективним. Традиційний авіаційний метод внесення пестицидних препаратів зазвичай передбачає використання спеціально обладнаних літаків, гелікоптерів, мотодельтапланів, які можуть швидко й ефективно покривати великі площі посівів. Однак даний спосіб внесення може становити низку ризиків як для навколишнього середовища, так і для здоров'я людей [2, 3, 4].

Використання БПЛА для захисту рослин все ще перебуває на ранніх стадіях розвитку в Україні, і очікується, що ця технологія продовжуватиме розвиватися та набиратиме популярність як спосіб підвищення ефективності та сталості методів захисту рослин з повітря.

Варто зазначити, що внесення пестицидів для захисту рослин БПЛА має багато переваг перед традиційними методами внесення з повітря, включаючи більшу точність, ефективність, доступність, економічність і безпеку, а також покращений збір даних, налаштування та моніторинг у реальному часі [1, 4, 5]. На нашу думку, ключовим елементом попередження негативних факторів при внесенні пестицидів з повітря за допомогою БПЛА є використання найбільш адаптованих препаративних форм пестицидів, що містять ад'юванти, такі як антивипаровувачі, сурфактанти, прилипаті, пенетратори та інші [6].

В країнах де активно впроваджуються технології внесення пестицидів з БПЛА першочерговою групою пестицидів рекомендованих до реєстрації для внесення з БПЛА є пестициди, які вже отримали реєстрацію для внесення традиційним авіаційним способом [7]. Відповідні регуляторні органи визначають придатність засобів захисту рослин для використання з БПЛА, необхідність додаткових правил чи вимоги для забезпечення їх безпечного та ефективного використання, їх маркування, розробляють інструкції до застосування,

визначають обмежуючі фактори довкілля та заходи безпеки. Реєструючи хімічні засоби захисту рослин для використання з БПЛА, важливо переконатися, що продукти включені до переліку дозволених засобів для внесення з повітря. Це гарантує, що продукти безпечні для застосування з повітря та відповідають нормативним вимогам для цього методу обробки.

Виходячи з необхідності реєстрації або перереєстрації хімічних засобів захисту рослин для їх застосування з БПЛА нами було проведено аналіз асортименту ХЗЗР, зареєстрованих в Україні для внесення авіаційним методом.

Ціль: аналіз динаміки асортименту дозволених до застосування в Україні пестицидних формуляцій, обробка якими можлива з використанням сільськогосподарських дронів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження була динаміка змін асортименту пестицидних формуляцій, в першу чергу – тих, обробка якими можлива з використанням новітніх технологій внесення. В якості джерел інформації використано офіційні Переліки пестицидів і агрохімікатів дозволених до використання в Україні [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14], а також дані літературних джерел та інтернет-сайтів.

Для розрахунку абсолютного приросту (АП), складеного середньорічного темпу росту (ССТР) та темпу приросту (ССТПр) пестицидів нами було використано наступні формули маркетингових досліджень (аналітичні показники динаміки):

$$АП = \frac{\text{нове значення} - \text{попереднє значення}}{\text{кількість років}} \quad (1);$$

$$ССТР = \left(\left(\frac{\text{нове значення}}{\text{попереднє значення}} \right)^{\frac{1}{\text{кількість років}}} - 1 \right) \times 100\% \quad (2);$$

$$ССТПр = \frac{\text{нове значення} - \text{попереднє значення}}{\text{попереднє значення}} \times 100\% \quad (3).$$

Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензійного пакету програм IBM SPSS Statistics Base v.22 та програми MS Excel (версія 9.0, 2000 р.).

Результати та їх обговорення

Відповідно до Переліку пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні [14] в 2022 році всього зареєстровано 2023 препарати (із них 655 комбіновані), а саме: гербіцидів – 1070 (299), інсектицидів та акарицидів – 333 (112), фунгіцидів – 512 (244), десикантів – 57 (0). Протруйники насіння – аналізу не підлягали, оскільки їх внесення з повітря є неможливим. За період 2010-2022 рр. в асортименті комбінованих пестицидних препаратів кількість дозволених до застосування авіаційним методом гербіцидів збільшилась в 1,6 рази, інсектицидів та акарицидів – в 2,0 рази, фунгіцидів – в 5,3 рази [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Аналізуючи дані з таблиці 1, можна зробити висновок, що загальна кількість зареєстрованих засобів захисту рослин в Україні значно зросла за період з 2010 по 2022 роки. Кількість гербіцидів зросла майже вдвічі, з 431 у 2010 році до 1070 у 2022 році і складає на 2022 рік 52,9 % від загальної кількості препаратів захисту рослин (рис. 1). Ще більш помітне збільшення асортименту комбінованих гербіцидів, кількість яких зросла втричі з 88 у 2010 році до 299 у 2022 році, що становить 45,6 % від загальної кількості комбінованих препаративних форм. Це можна пояснити кращою ефек-

тивністю та високим попитом серед аграріїв.

Подібну тенденцію можна спостерігати по групам фунгіцидних та інсектицидних препаративних форм, причому в усіх категоріях спостерігається значне збільшення кількості зареєстрованих продуктів за той самий період часу. Так кількість фунгіцидів зросла майже втричі, з 172 у 2010 році до 512 у 2022 році і складає на 2022 рік 25,3 % від загальної кількості препаратів захисту рослин.

Кількість комбінованих фунгіцидів, зросла в п'ять разів з 52 у 2010 році до 244 у 2022 році, що становить 37,3 % від загальної кількості комбінованих препаративних форм. Загальна кількість інсектицидів та акарицидів в 2010 році становила 135, а в 2022 році – 333, тобто зросла майже в три рази, серед них кількість комбінованих інсектицидів та акарицидів становить 50,8 % (рис. 1). Кількість зареєстрованих в Україні десикантів зросла більш ніж удвічі, з 41 у 2010 році до 108 у 2022 році і складає станом на 2022 рік 5,3 % від загальної кількості ХЗЗР.

Ці тенденції свідчать про те, що останніми роками в Україні зростає інтерес до використання засобів захисту рослин, а відповідно збільшуються і їх продажі. Збільшення кількості комбінованих продуктів також помітно, що свідчить про зростаючий попит на більш

Таблиця 1

Хімічні засоби захисту рослин, дозволені до застосування в Україні в 2010 та 2022 роках

Класифікація за групами	2010 рік			2022 рік		
	Загальна кількість	Авіаобробка	Роздрібний продаж	Загальна кількість	Авіаобробка	Роздрібний продаж
Гербіциди	431	20	47	1070	22	79
з них комбінованих	88	5	7	299	8	9
Фунгіциди	172	4	41	512	21	62
з них комбінованих	52	3	17	244	18	33
Інсектициди та акарициди	135	17	58	333	34	104
з них комбінованих	17	2	13	112	14	36
Десиканти	41	29	-	108	57	-
з них комбінованих	-	-	-	-	-	-
Всього	779	70	146	2023	134	245
з них комбінованих	157	10	37	655	40	78

зручні та ефективні продукти, які можуть надати численні переваги при застосуванні однієї препаративної форми.

При проведенні аналізу асортименту ХЗЗР зареєстрованих в Україні для застосування авіаційним методом за період 2010-2022 рр. нами було встановлено, що загальна кількість гербіцидів майже не змінилася: було 20 у 2010 році, стало 22 у 2022 році. Кількість фунгіцидів зросла більше ніж в п'ять разів: з 4 у 2010 році до 21 у 2022 році і складає на 2022 рік 15,7 % від загальної кількості. Кількість інсектицидів та акарицидів для авіаційної обробки в 2010 році становила 17, а в 2022 році – 34, тобто зросла

в два рази, що становить 25,7 %. (рис. 2) Найбільшу групу зареєстрованих в Україні ХЗЗР для авіаційного внесення становить група десикантів, яка зросла вдвічі, з 29 у 2010 році до 57 у 2022 році і складає станом на 2022 рік 42,5 %.

Загальна кількість зареєстрованих засобів захисту рослин в Україні за період 2010-2022 років зросла з 779 до 2023 (з них комбінованих: з 157 до 655). Абсолютний приріст за 12 років становить 103,7 (41,5), складений середньорічний темп зростання – 33,6% на рік (41,5%), а темп приросту – 656,1% (1168%). Також були оцінені темпи приросту ХЗЗР та препаратів зареєстрованих для внесення авіаційним мето-

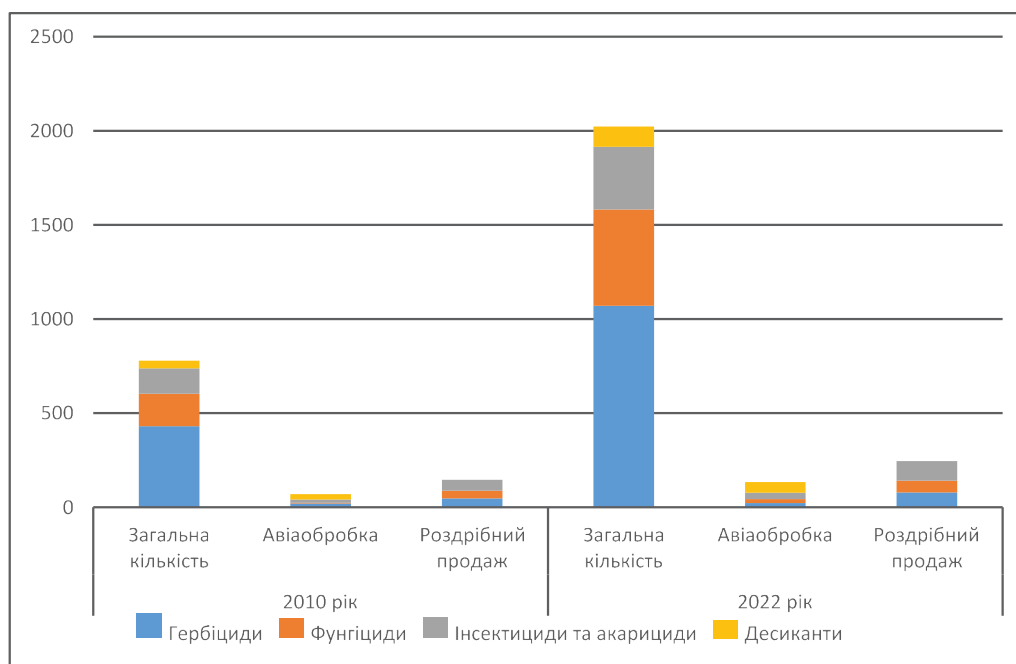


Рис. 1. Хімічні засоби захисту рослин, дозволені до застосування в Україні в 2010 та 2022 роках

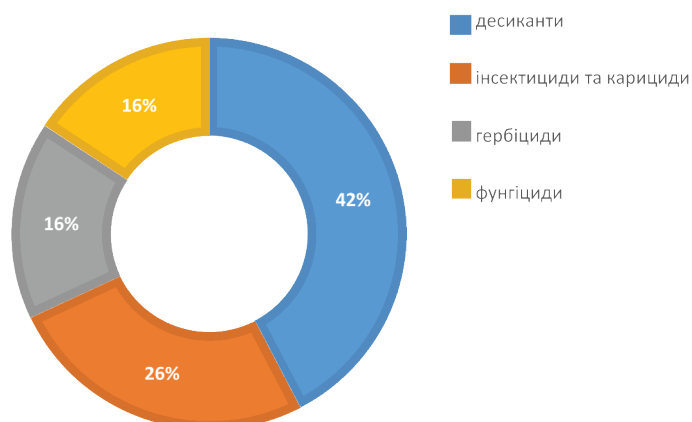


Рис. 2. Структура асортименту ХЗЗР зареєстрованих для авіаційного внесення в Україні в 2022р.

дом за період 2010-2022 років: абсолютний приріст за 12 років становить 5,4 (2,5), складений середньорічний темп зростання – 27,4 % на рік (37,7 %), а темп приросту – 198,6 % (299,6 %).

При проведенні аналізу за окремими групами пестицидів було встановлено, що темпи приросту гербіцидів – 10 % (із них комбінованих – 600 %), інсектицидів та акарицидів – 100 % (із них комбінованих – 60 %), фунгіцидів – 425 % (із них комбінованих – 500 %), десиканти – 96,6 %. Варто відмітити позитивний приріст асортименту ХЗЗР для роздрібного продажу, що може в подальшому, дозволити вносити пестициди за допомогою сільськогосподарських дронів в приватних підсобних господарствах.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що в період з 2010 по 2022 рік в Україні спостерігалось значне зростання використання хімічних засобів захисту рослин, і ця тенденція не має ознак сповільнення. Це відображено в темпі зростання 158,26% і сукупному річному темпі зростання 8,23% асортименту дозволених до застосування пестицидів. Зростання використання хімічних засобів захисту рослин, як в цілому, так і в аерообробках, ще раз підкреслює тенденцію зростання використання хімічних засобів в аграрному секторі України.

2. Показано, що реєстрація хімічних засобів захисту рослин для застосування БПЛА є важливою загалом, оскільки цей метод має менший негативний вплив на здоров'я працівників та стан навколишнього середовища. І зокрема, актуальною є реєстрація для такого використання саме препаратів для повітряної обробки, оскільки це є перспективною, ефективною і безпечною їх альтернативою.

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. Borysenko, A. A., Antonenko, A. M., Shpak, B. I., Omelchuk, S. T., & Bardov, V. G. Hygienic evaluation of the most common methods of agricultural crops treatment with chemical protection products (literature review). *Medicini Perspektivi*. 2021. T. 26. №. 3. P. 19-25. DOI:10.26641/2307-0404.2021.3.241913
2. Borysenko A.A., Antonenko A.M., Omelchuk S.T., Bardov, V. G., & Vavrinevych, O. P. Comparative hygienic assessment of working conditions and occupational risk in the application of pesticides (on the example of fungicide amistar extra 280, sc) using different types of sprayers. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*. 2021. V 74(3 cz 2). P. 726-730. DOI:10.36740/WLek202103230
3. Teske, M., Wachspress, D.A., Thistle, H.W. Prediction of aerial spray release from UAVs. *Trans ASABE*. 2018;61:909–918. DOI:10.13031/trans.12701.
4. Borysenko A, Antonenko A, Omelchuk S., Bilous, S., & Melnychuk, F. Ecological and hygienic assessment and regulation of innovative technology of pesticide application using unmanned aerial vehicles. *RMJ*. 2022. 47(1). P. 213-216.
5. Chen H B, Lan Y B, Fritz B K, Hoffmann W C, Liu S B. Review of agricultural spraying technologies for plant protection using unmanned aerial vehicle (UAV). *Int J Agric & Biol Eng*. 2021;14(1):38–49.
6. [Adjuvants: increasing the efficiency of agrochemicals] <https://uhbdp.org/article/adjuvanty-pidvyshchuiemo-efektyvnist-ahrokhimikativ>. (accessed 17.02.2023). [In Ukrainian].
7. The Label Summary Sheet Proposal. https://sprayers101.com/label_2/. (accessed 17.02.2023).
8. [List of pesticides and agrochemicals approved for use in Ukraine]. – Official publication. Kyiv, 2010 – 543 p. [In Ukrainian].
9. [List of pesticides and agrochemicals approved for use in Ukraine]. – Official publication. Kyiv, 2012 – 831 c. [In Ukrainian].
10. [List of pesticides and agrochemicals approved for use in Ukraine]. – Official publication. Kyiv, 2014 – 831 c. [In Ukrainian].

11. [List of pesticides and agrochemicals approved for use in Ukraine]. – Official publication. Kyiv, 2016. – 1023 c. [In Ukrainian].
12. [List of pesticides and agrochemicals approved for use in Ukraine]. – Official publication. Kyiv, 2018. – 1039 c. [In Ukrainian].
13. [List of pesticides and agrochemicals approved for use in Ukraine]. – Official publication. Kyiv, 2020. – 895 c. [In Ukrainian].
14. [List of pesticides and agrochemicals approved for use in Ukraine]. – Official publication. Kyiv, 2022. – 1008 c. [In Ukrainian].
- Article history:
Received: 14.02.2023
Revision requested: 16.02.2023
Revision received: 10.03.2023
Accepted: 25.03.2023
Published: 30.03.2023

ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF THE ASSORTMENT OF PESTICIDES
PERMITTED FOR USE IN UKRAINE, THE PROCESSING OF WHICH IS
POSSIBLE WITH THE USE OF AGRICULTURAL DRONES

¹Borysenko A.A., ¹Antonenko A.N., ¹Bardov V.G., ¹Kondratiuk M.V., ¹Podust A.O.
²Omelchuk S.T.

¹Hygiene and ecology department, O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

²Hygiene and Ecology Institute, O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

andrey-b.07@ukr.net

Background. The use of unmanned aerial vehicles (UAVs, drones) in agriculture for the purpose of plant protection is becoming an increasingly popular innovative tool in countries around the world, thanks to the many advantages that this technology offers over the traditional aerial application method. However, this method of introduction can pose a number of risks for both the environment and human health.

Based on the need for registration or re-registration of chemical plant protection agents for their use with UAVs, we conducted an analysis of the range of pesticides registered in Ukraine for aerial application.

Aim: analysis of the dynamics of the assortment of pesticide formulations approved for use in Ukraine, processing of which is possible using agricultural drones.

Materials and methods. The object of the study was the dynamics of changes in the range of pesticide formulations, primarily those processing of which is possible by using of agricultural drones.

Analytical indicators of dynamics such as absolute growth (AG), compound annual growth rate (CAGR) and growth rate (CAGR) of pesticides were applied. Statistical data processing was carried out using the IBM SPSS Statistics Base v.22 license package and the MS Excel program (version 9.0, 2000).

Results. When conducting an analysis of the assortment of pesticides registered in Ukraine for use by the aerial method for the period 2010-2022, we found that the total number of herbicides has almost not changed: there were 20 in 2010, it became 22 in 2022. The number of fungicides has increased more than five times: from 4 in 2010 to 21 in 2022 and will make up 15.7% of the total in 2022. The number of insecticides and acaricides for aerial treatment in 2010 was 17, and in 2022 - 34, that is, it has doubled, which is 25.7%. The largest group of pesticides registered in Ukraine for aerial application is the group of desiccants, which doubled from 29 in 2010 to 57 in 2022 and makes up 42.5% as of 2022. When conducting an analysis of individual groups of pesticides, it was established that the rates of growth of herbicides - 10% (of which combined - 600%), insecticides and acaricides - 100% (of which combined - 60%), fungicides - 425% (of which combined - 500%), desiccants - 96.6%.

Conclusion. The registration of chemical plant protection products for use by UAVs is important in general, because this method has less negative impact on the health of workers and the state of the environment. In addition, the registration for such use of formulations for aerial treatment is relevant, as it is a perspective, effective and safe alternative to them.

Key words: pesticides, range of chemical plant protection products, agricultural drone, average annual growth rate, absolute growth.

РОЛЬ ПОСТМОРТАЛЬНОЇ БІОХІМІЇ В СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ (огляд літератури)

Ергард Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-6002-0463>

Біляков А.М. <https://orcid.org/0000-0003-0660-9872>

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

ergard2017@ukr.net

Актуальність. Механічна травма займає одне із провідних місць в судово-медичній експертизі. Головними завданнями експерта, при проведенні такого роду експертизи, є надання науково-обгрунтованої відповіді на питання органів досудового розслідування або суду, які стосуються не лише визначення механізму травми, але й давності її заподіяння. Традиційні методи морфологічного дослідження та методики лабораторних аналізів не завжди можуть надати вичерпної інформації, особливо у випадках визначення давності механічної травми в ранній постмортальний період. Тому, в судово-медичну практику активно впроваджуються нові методики біохімічних досліджень.

Ціль: аналіз літератури, присвяченої застосуванню різних біохімічних методів діагностики в судово-медичній практиці для встановлення давності механічної травми.

Результати. При патологічних станах, таких, наприклад, як травма, відбуваються певні молекулярні зміни в організмі людини, які пов'язані із системною реакцією на стресовий чинник і проявляються вони до появи морфологічних змін в тканинах та органах. Тому, використання біохімічних методів дослідження значно розширить можливості судово-медичної діагностики. У публікації показано перспективні напрямки застосування біохімічного методу для судово-медичної діагностики травми. Розглядаються питання встановлення давності травм. На сьогоднішній день, все більшої поширеності набувають наукові дослідження стресового стану організму у випадках смертельного травмування. Що має не аби яке значення і для судово-медичної експертної практики. Тому описано прояви системної реакції організму на травму. Також показано роль натрійуретичних пептидів, креатинкінази і прокальцитоніну в діагностиці тривалості перебігу травматичного процесу.

Висновки. Актуальність та практична значимість біохімічних досліджень для судово-медичної діагностики давності заподіяння травми, а також розробка нових діагностичних критеріїв для визначення системної реакції організму на травму і обумовило необхідність глибокого та всебічного вивчення вищезазначеної проблеми.

Ключові слова: травма, стрес, біохімічні методи, судова медицина.

Актуальність. На сьогоднішній день, відомо багато методик морфологічного дослідження трупного матеріалу з метою встановлення давності заподіяння травми. Однак, традиційні методи, які використовують судово-медичні експерти при дослідженні осіб, загиблих внаслідок заподіяння травми (дорожньо-транспортна пригода, падіння з висоти, вогнепальні ушкодження тощо) часто не дають вичерпної інформації, особливо у випадках визначення давності травми в ранній постмортальний період.

Тому, багато медиків, у тому числі судово-медичних експертів, у своїх наукових робо-

тах акцентують увагу на доцільності розвитку такої нової наукової галузі як постмортальна судова біохімія [1-8].

Belsey S.L. та Flanagan R.J. (2016) у своїх наукових роботах зазначають, що результати біохімічного аналізу зразків, отриманих посмертно, можуть допомогти з'ясувати причину смерті у випадках підозри на діабетичний та алкогольний кетоацидоз, також, у випадках смерті внаслідок утоплення, тривалої стресової реакції та у діагностиці патологічних процесів (запалення, ранній інфаркт міокарда або сепсис) [1]. Автори досліджували вміст глюкози у скловидному тілі. Результати їх досліджень показали, що

рівень глюкози змінюється від тривалості по- смертного періоду, однак, зміни рівня глюкози в скловидному тілі не допомагають у діагностиці передсмертної гіпоглікемії [1, 2].

Tomita H., Vawter M. P., Walsh D. M. та спі- вавтори (2004) досліджували вплив агональ- них станів (коми та гіпоксії) на цілісність рибонуклеїнової кислоти (надалі – РНК) у посмертних дослідженнях мозку. Автори зро- били висновок, що агональні фактори значно впливають на цілісність РНК і мають великий вплив на профілі експресії генів у мікрочіпах. Однак, вік, стать та посмертні фактори менше впливали на профілі експресії генів. Середній індекс кореляції був запропонований автора- ми як метод оцінки цілісності РНК на основі подібності профілів мікроматриць. Аналіз результатів їх дослідження показав, що ви- рішальне значення має зменшення дисперсії внаслідок агональних факторів, а також було підтверджено і відмінності експресії генів у рівнях месенджерної РНК між психіатрични- ми пацієнтами та контрольною групою [3].

Багатьма зарубіжними науковцями були проведені дослідження різного наукового на- прямку, основними завданнями яких стало вивчення причини та процесу смерті в судо- во-медичній патології, особливо травматич- них і раптових смертей [4-6]. Автори наукових праць стверджують, що агональне та посмерт- не втручання є непередбачуваним у всіх судо- во-медичних процедурах, що не є характерни- ми для судової біохімії та токсикології. Тому, необхідно оцінювати дані посмертного дослі- дження лише ті, що отримані шляхом серійних досліджень матеріалів розтину, з використан- ням стандартизованих процедур [4-6]. У зв'яз- ку із цим, біохімічні методи є стандартизова- ними та направлені на забезпечення якості кількісного аналізу, статистичної оцінки і ма- ють різноманітність маркерів. Тому, за думкою науковців, метою використання посмертної бі- охімії є забезпечення підтримки патологічних доказів шляхом «візуалізації» функціональних змін [4-6].

Існує велика кількість наукових публікацій про біохімічні методи дослідження смерті. За деякими дослідженнями, біохімічні профілі

при аутопсії показують значні варіації випад- ків через різні фактори, що включають причи- ну смерті, ускладнення, наявність попередніх захворювань, агональний період та посмертні зміни [4, 5].

Maeda H., Zhu B.-L., Ishikawa T., Quan L., Michiue T. (2009) досліджували посмертний молекулярно-біологічний аналіз мРНК біоло- гічних реагентів у тканинах за допомогою RT- PCR. За даними авторів, цей метод є потенцій- но корисним для дослідження патофізіології смерті. Враховуючи те, що використання по- смертної біохімії та молекулярної біології має переваги для дослідження системних патофі- зіологічних функціональних змін, залучених до процесу вмирання, автори запропонували з цією метою, передбачити комплексний аналіз патологічних і біохімічних знахідок як части- ни лабораторних досліджень, що включають морфологію, токсикологію, мікробіологію, біохімію та молекулярну біологію, а також ді- агностичні процедури візуалізації [6]. Також було надано рекомендації щодо включення цих процедур до «повного розтину» в конте- ксті управління ризиками. Однак, автори вва- жають, що застосування цих процедур може залежати від концепції судово-медичного роз- тину трупа, тому необхідно створити базу да- них про посмертні зміни [6].

Якщо взяти до уваги ці фактори, то біохі- мічні методи досліджень можуть стати корис- ними у випадках дослідження причини та про- цесу смерті.

При патологічних станах, таких, напри- клад, як травма, відбуваються певні молеку- лярні зміни в організмі людини, які пов'язані із системною реакцією на стресовий чинник і проявляються вони до появи морфологічних змін в тканинах та органах. Тому, використан- ня біохімічних методів дослідження значно розширить можливості судово-медичної діа- гностики.

Існує багато напрямів біохімічного дослі- дження і в наукових роботах українських судо- вих медиків (Михайличенко Б.В., 1987; Біляков А.М., 2013; Савка І.Г., 2015), де відображено особливості розвитку судинної динаміки у ви- падках травми. Також, досліджено зажиттєві

та посмертні ознаки ушкоджень шкіри за змінами вмісту серотоніну (Сушко В.А., 1987) та вільного гістаміну (Михайличенко Б.В., 1987).

Варто згадати, що деякими науковцями впроваджено біохімічні методи досліджень для верифікації причини смерті. Так, за результатами їх наукових робіт було виявлено підвищення активності ферментів креатинфосфокінази, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази у перикардіальній рідині та у крові при отруєнні морфіном, а також при комбінації отруєнь наркотичними речовинами разом із алкоголем [9].

На сьогоднішній день, все більшої поширеності набувають наукові дослідження стресового стану організму у випадках смертельного травмування [10, 11]. Що має не аби яке значення і для судово-медичної експертної практики

Ціль: аналіз літератури, присвяченої застосуванню різних біохімічних методів діагностики в судово-медичній практиці для встановлення давності травми.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні судово-медичної експертизи актуальним завданням для судово-медичних експертів і досі залишається наукова розробка питань, пов'язаних із встановленням тривалості перебігу смертельного травми.

За даними Тучика Є.С. та співавторів (2013) показники вмісту міоглобіну в крові змінюються в залежності від темпу настання смерті, а тому автори рекомендують його використання для біохімічної діагностики посмертного визначення гострих станів у учасників дорожньо-транспортної пригоди [12].

Виявлено і залежність рівня окислювальної модифікації білків сироватки крові від тривалості агонального періоду (Еделев І.С., Обухова Л.М. та ін., 2019). Авторами доведено, що значення сумарної окислювальної модифікації білків сироватки крові при тривалому агональному періоді знижувалось на 45,46% [13].

Є ряд наукових досліджень, результати яких свідчать про те, що при стресових реакціях організму внаслідок отруєння аміаком різко

збільшується вміст в крові показників глюкози, сечовини та середніх молекул внаслідок активації катаболізму білків та активації лактатдегідрогенази.

Ondruschka B., Schuch S., Pohlers D., Franke H., Dreßler J. (2018) досліджували запальну реакцію, яка виникає після смертельного черепно-мозкової травми (надалі – ЧМТ) та, за їх даними, ініціює залежні від часу каскади відповіді гострої фази. Науковці відбирали зразки цереброспінальної рідини (ліквору) та сироватки під час судово-медичних розтинів 95 дорослих трупів після посмертних інтервалів до 6 діб [14]. Випадки були розділені відповідно до причини смерті на летальні ЧМТ (n=46) з різним часом виживання та летальні випадки без ЧМТ відповідності віку та статі як контроль (n=49) [14]. Об'єктами їх дослідження стали: кількісні маркерні рівні інтерлейкіну-6 (надалі – IL-6), феритину, розчинного рецептора фактора некрозу пухлини 1 типу, С-реактивного білка та лактатдегідрогенази (надалі – ЛДГ), аналіз яких проводили за допомогою імунологічних методів [14]. Було також проведено і стандартизовані статистичні тести для диференціації причин смерті та тривалості життя пацієнтів із ЧМТ. Результати досліджень показали, що рівні IL-6, феритину та ЛДГ у лікворі після ЧМТ були вірогідно вищими, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Лише значення IL-6 у сироватці крові показали порівняльні відмінності ($p < 0,05$). Рівні феритину в лікворі та сироватці крові відрізняли ранню та відстрочену смерть після ЧМТ ($p < 0,05$). За даними науковців, існували і частково відмінні кореляції між рівнями маркерів в обох рідинах із зростанням значень після тривалого виживання. Мала місце і помірна кореляція між рівнями маркерів і посмертним інтервалом внаслідок посмертного гемолізу. Проте, вік та стать загиблих осіб не впливали ані на діапазони рівнів у спинно-мозковій рідині, ані на рівні в сироватці крові. Автори прийшли до висновків, що феритин та IL-6 стануть актуальними посмертними біомаркерами, які зможуть надати конкретну інформацію про структуру травм і час виживання травматичних смертельних випадків. Тому, такі судово-медичні дослідження стануть не-

дорогими та швидкими лабораторними дослідженнями [14].

Також, численні результати наукових досліджень, підтверджують факт підвищення активності креатинкінази та її серцевої фракції як при ішемічному, так і при травматичному ушкодженні міокарда [15].

За даними ряду наукових праць (Carvajal-Zarrabal O., Hayward-Jones P.M., Nolasco-Hipolito C. et. al., 2017; Feng X.F., Hai J.J., Ma Y., Wang Z.Q., Tse H.F., 2018) підвищення креатинкінази та її МВ-фракції в крові може свідчити про ураження серця або м'язів, що розвивається також і при первинному ушкодженні даних органів (наприклад, при ішемії або травмах).

Судовими медиками визначались біомаркери в судовій діагностиці раптової серцевої недостатності. Автори обрали в ролі біомаркерів посмертної діагностики раптової серцевої смерті С-реактивний білок, серцеві тропоніни, креатинкіназу, міоглобін, лактатдегідрогеназу, фактор некрозу пухлин α та натрійуретичний пептид. Результати їх досліджень показали, що ефективними біомаркерами при раптовій серцевій смерті стали серцеві тропоніни, С-реактивний білок та креатинкіназа (СК-МВ). Інші біомаркери проявили себе менш активно [14, 16-20].

Якщо брати науковий аспект дослідження С-реактивного білка, то у клінічній медицині його широко використовують як загальний маркер активації імунної системи, також було встановлено і його посмертне застосування [17, 18].

Fujita M.Q., Zhu B.-L., Ishida K., Quan L., Oritami S., Maeda H. (2002) досліджували С-реактивний білок з метою скринінгу пошуку хвороб таких як кето ацидоз та сепсис, які було важко діагностувати. Дослідження рівня С-реактивного білка проводились до судово-медичного розтину трупа. Вимірювання С-реактивного білка стало простим та недорогим в умовах судово-медичної експертизи. Автори досліджували С-реактивний білок (надалі – СРБ) у сироватці крові у 408 випадках судово-медичних розтинів, що склалися з 216 випадків гострої та 192 випадків негострої смерті з посмертним інтервалом менше 48 годин. СРБ коливався від 0,03 до 66,13 mg/dl з медіаною

0,28 mg/dl. За даними наукового дослідження, було виявлено, що у 362 випадках травматичної смерті рівень СРБ збільшувався у тих, де був тривалий агональний період та наявність важкої інфекції. Однак, на збільшення СРБ не впливав вік, стать, тривалий посмертний інтервал, а також цироз печінки. Майже в усіх випадках раптової смерті (15/16) СРБ залишався на низькому рівні (<0,5 mg/dl). Раптова смерть протягом 6 годин показала також і нижчі рівні СРБ в порівнянні із тими, у кого був довший агональний період, що відповідає клінічним та експериментальним дослідженням. Що стосується природних захворювань, то рівень СРБ відображав патологічні стани. Автори дійшли до висновків, що у випадках травми зміни рівня СРБ вказують на зажиттєву реакцію, тому його можна використовувати як судово-медичний діагностичний маркер [17].

Astrup B.S. та Thomsen J.L. (2007) досліджували рівень СРБ у крові та у печінці. У зв'язку із тим, що у багатьох випадках під час судово-медичних розтинів спостерігається дефіцит крові, тому авторами було запропоновано метод дослідження із використанням тканини печінки. За даними наукового дослідження у 50 послідовних випадках розтину науковці оцінили метод, підтвердили результати та обговорили їх інтерпретацію. Так, у трьох випадках аналіз був неможливий, однак, в інших випадках ($n = 47$) автори проаналізували зразки цільної крові, сироватки та печінки. Результати досліджень показали, що 57% ($n = 25$) мали сироватковий СРБ > 10 мг/л. Рівні в сироватці крові були вищими, ніж у цільній крові або печінці. Також встановлено, що рівні СРБ у зразках сироватки та цільної крові зберігали свою стабільність більше, ніж один місяць після настання смерті, що дозволяє зберігати їх для подальшого аналізу. Збільшення рівня СРБ у печінці спостерігалось протягом тижня, а далі почалися процеси гниття і дослідження припинили. Також, варто зауважити, що рівні СРБ не залежали і від посмертного інтервалу. Автори дійшли до висновків, що їх результати у зразках печінки добре корелюють із результатами плазми, тому виявлення С-реактивного білка у печінці може бути посмертною альтер-

нативою, у випадках недоступності крові [18].

Uhlin-Hansen L. (2001) у своїй науковій роботі порівнював С-реактивний білок до та після настання смерті. Під час розтину 26 стаціонарних хворих із підвищеним рівнем СРБ (14–536 мг/л) кров набирали із стегових судин, а потім досліджували вміст СРБ. Посмертні значення СРБ порівнювали із результатами аналізу СРБ, проведеного впродовж останніх 24 годин до настання смерті. Результати дослідження показали, що посмертні значення СРБ в середньому були знижені на 35% порівняно із життєвими значеннями. Також, варто зауважити, що впродовж 6 діб на зниження рівня СРБ не впливав і інтервал часу від смерті до взяття крові для аналізу. Під час аналізу крові, взятої у здорових людей, які загинули внаслідок нещасних випадків, не було виявлено підвищених значень СРБ, що вказує на незначний ризик хибно позитивних результатів. Також автором показано, що заморожену кров можна використовувати для аналізу СРБ, якщо застосувати імунометричний набір на основі цільної крові. Автор дійшов висновку, що рівень СРБ у посмертній крові може стати маркером тривалого запального процесу до настання смерті та буде корисним інструментом при патологоанатомічних дослідженнях, особливо у не госпіталізованих осіб без медичної документації [19].

Pelinka L., Toegel E., Mauritz W. та Redl H. (2003) досліджували сироватку S100B в ролі маркера ушкодження мозку при черепно-мозковій травмі із множинною травмою та без неї. Авторами досліджено 55 пацієнтів із травмами (показник тяжкості травми [ISS] > або = 24 і показник коми Глазго [GCS] < або = 8) були класифіковані за допомогою рентгенографії, комп'ютерної томографії, ультразвуку та неврології як ЧМТ без множинної травми (n = 23), ЧМТ із політравмою (n = 23) або політравма без ЧМТ (n = 9). Рівень сироватки S100B вимірювали спочатку після травми і щодня впродовж 21 дня. Результати дослідження показали, що рівень S100B значно підвищувався і у тих, хто вижив, і у тих, хто не вижив. Однак, згодом, у тих, хто вижив, рівень S100B знижився до нормального або помірно підвищеного

рівня впродовж перших 48 годин після травми. А, у всіх тих, хто не пережив ізольовану ЧМТ, значення S100B або постійно зростали, або знижувалися, а потім знову збільшувалися через 48 годин після початкового підвищення після травми. На показники рівня S100B не впливала локалізація, ступінь або тяжкість ЧМТ. Відповідно до аналізу розрахунку площі під кривою (AUC), S100B є однаково точною для прогнозування смертності в інтервалі 24, 48 та 72 години після травми, але найбільш точною є > 84 годин після травми. Чутливість/специфічність для прогнозування смертності є більш точними при ЧМТ без множинної травми (AUC 0,802-0,971), ніж при ЧМТ з множинною травмою (AUC 0,693-0,783). Таким чином, автори зробили висновки, що S100B можна використовувати у ролі маркера ушкодження головного мозку при ЧМТ без множинної травми до 24 годин після травми, але після 24 годин, він стає менш надійним при ЧМТ з множинною травмою [20].

Варто зазначити, що існує певна кількість наукових праць, де досліджувались зміни показників креатинкінази та її серцевої фракції, однак, дослідження змін кількісних показників креатинкінази та її МВ-фракції не проводились для встановлення давності заподіяння травми [21]. Тому, необхідно зауважити про доцільність та актуальність дослідження креатинкінази та креатинкінази МВ-фракції в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми з різною тривалістю вмирання для встановлення давності заподіяння механічної травми з метою застосування результатів цих досліджень в судово-медичній практиці.

Необхідно сказати, що все більшої популярності набувають і дослідження натрійуретичних пептидів (BNP, proBNP). Механізм посилення секреції BNP і proBNP шлуночками серця пов'язаний із підвищенням розтягнення окремих ділянок міокарда під час збільшення діастолічного тиску, тому натрійуретичні пептиди застосовують у кардіології для діагностики серцевої недостатності (Levin E., Gardner D., Samson W., 1998; Скворцов А.А., 2003; Зуєва Н.А., Єфімов А.С., 2006; Андрієвська С.А., 2013).

Однак, варто зауважити, що деякі вчені вважають, що NT-proBNP є не лише показником серцевої недостатності, але й може бути показником стресової реакції серця на гемодинамічні зміни в організмі [21, 22, 23].

Daniels L.B. та Maisel A.S. (2007) досліджували натрійуретичні пептиди (надалі – НП), які вивільняються серцевим м'язом у відповідь на перевантаження тиском і об'ємом. Їх наукові дослідження показують, що використання НП у відділенні невідкладної допомоги може зменшити споживання лікарняних ресурсів і знизити витрати шляхом або усунення потреби в інших, більш дорогих тестах, або шляхом встановлення альтернативного діагнозу, який не потребує перебування в лікарні [22]. За думкою науковців, рівень НП відображає сукупність систолічної та діастолічної функції, а також функції правого шлуночка та клапану. Авторами зауважено, що при аналізі рівнів НП необхідно враховувати індекс маси тіла та функцію нирок. Авторами зроблено висновки, що рівні НП мають важливе прогностичне значення у випадках стабільної ішемічної хвороби серця та у випадках гострого коронарного синдрому у живих осіб. У пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю через перевантаження об'ємом крові та падінням тиску спостерігається швидке падіння рівня НП. Однак, моніторинг рівнів НП в амбулаторних умовах також може покращити результати лікування пацієнтів [22].

Якщо ж розглядати секрецію NT-proBNP в кардіоміоцитах саме як реакцію серця на такий стресовий чинник як крововтрата під час механічної травми, то зміни його кількісних показників можна буде застосовувати і у дослідженнях тривалості постмортального періоду при травмі з метою застосування результатів цих досліджень в судово-медичній практиці [19, 23].

Варто згадати і про наукові дослідження прокальцитоніну, який використовували як маркер ранньої діагностики системної запальної реакції такої як: шок нез'ясованого генезу або травма. Деякі дослідники вважали, що його можна використовувати як маркер ранньої діагностики системної запальної реакції,

тому що прокальцитонін синтезується також і в нейроендокринних клітинах легень під впливом прозапальних стимуляторів під час важких травм з розвитком респіраторного дистрес-синдрому чи «шокової легені» [19].

Також, за рядом наукових досліджень (Slade E., Tamber P.S., Vincent J.L., 2003; Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S. et al., 2003; Sexton P.M., Christopoulos G., Christopoulos A. et al., 2008; Angus D.C., Wax R.S., 2001; Wagner K.E., Vath S.D., Snider R.H. et al., 2002; Вельков В.В., 2000; Полушин Ю.С., Афанас'єв А.А. та ін., 2017) доведено, що збільшення концентрації прокальцитоніну у крові може спостерігатись і у гострий період травматичного процесу при відсутності вогнища інфекції.

Вельков В.В. (2000) у своїй науковій роботі зазначає про наукові дослідження по визначенню рівня секреторного імуноглобуліну А та прокальцитоніну у осіб в гострому періоді травматичного процесу. Аналіз результатів його роботи показав, що в гострому періоді травматичного процесу рівень секреторного імуноглобуліну А не змінюється, навідміну від рівня прокальцитоніну, який збільшується. Тому, автор дійшов висновку, що високий рівень прокальцитоніну в поєднанні з нормальним рівнем секреторного імуноглобуліну А свідчить про певну адаптаційну можливість організму, в тому числі місцевого імунітету. Якщо ж спостерігається підвищення рівня секреторного імуноглобуліну А та прокальцитоніну, то можна говорити про наявність бактеріальної транслокації, де входними воротами для інфекції є респіраторний та шлунково-кишковий тракти [24].

Важливе значення мають наукові дослідження прокальцитоніну і у військовій медицині [24]. Актуальність дослідження рівнів прокальцитоніну у військовій медицині обумовлена тим, що вибухова та вогнепальна травми характеризуються значними ушкодженнями із втратою м'язової та кісткової тканини, артерій, нервів, а також небезпекою інфікування ран (Рой Л. Елсон, Кайі Г. Ган, Кемпел Джон Е., 2023; Breeze M.J., Penn-Barwell J.G., Keene D., Jeyanathan J., Mahoney P.F., 2017; Stefanopoulos P.K., Hadjigeorgiou G.F., Filippakis K., Gyftokostas

D., 2014; Вельков В.В., 2000; Forsberg J.A., Elster E.A., Andersen R.C. et al., 2008).

Зарубіжні науковці досліджували проникаючі рани кінцівок внаслідок вогнепальних уражень. З рани відбирались зразки сироватки та ексудату. Вимірювались рівні 22 цитокінів та хемокінів, одними із яких став прокальцитонін. Результати цих досліджень показали, що якщо рівень прокальцитоніну в ексудаті рани більше 220 нг/мл, то це свідчить про позитивну динаміку загоєння рани [24].

Однак, не зважаючи на ряд наукових досліджень, присвячених прокальцитоніну, немає наукових праць, які б досліджували вплив зміни прокальцитоніну в сироватці крові у трупів осіб, смерть яких настала внаслідок механічної травми в ранній термін постмортального періоду. Тому, дослідження прокальцитоніну в сироватці крові у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми є доцільним та актуальним для встановлення давності її заподіяння та застосування результатів цих досліджень в судово-медичній практиці.

На сьогоднішній день, наукові дослідження стресового стану організму у випадках травми набувають все більшої поширеності і серед судово-медичної експертної діагностики.

Катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін), будучи ключовими маркерами стресу, приймають активну участь в перебігу шоквої реакції організму у відповідь на його травмування. Їх активно вивчали не лише для клінічних, а й для судово-медичних цілей. Однак, вивчаючи результати дослідження, можна виявити суперечливі результати. Тривалий час вважали, що їх підвищення в сироватці крові свідчить про короткий агоніальний період, натомість як при тривалій агонії їх рівень знижується [25, 26, 27].

Натомість Wilke N. зі співавторами (2007) при дослідженні співвідношення адреналіну/норадреналіну в крові із серця, стегнової вени, ліквору, сечі та скловидному тілі не виявили суттєвих відмінностей при раптовій та агоніальній смерті [28]. Однак, деякі автори виявили значно вищі рівні адреналіну та норадреналіну серцевої крові у випадках травм і асфіксії та для адреналіну у випадках отруєння, тоді як

вони були нижчими при гіпотермії [29]. Утоплення, смертність від пожежі, гостра серцева смерть і цереброваскулярна хвороба показали проміжні рівні адреналіну та норадреналіну. Рівень дофаміну підвищувався при травмах, гіпертермії, отруєннях. Тобто рівні катехоламінів у сироватці крові можуть відображати величину реакції на фізичний стрес під час вмирання [29].

Tania Hervet (2016) з колегами при дослідженні вмісту катехоламінів та їх О-метильованих метаболітів в сечі та склоподібному тілі, відібраних у випадках смерті від серцевих захворювань (кардіальна група смерті включаючи три підгрупи, відповідно до причини смерті) і несерцевих контрольних випадків (включаючи дві підгрупи, відповідно до тривалості агоніального періоду) встановили, що абсолютні значення, виміряні в сечі та склоподібному тілі для кожного з проаналізованих маркерів, не демонструють суттєвих відмінностей щодо кожної з перевірених підгруп серцевої смерті. У контрольній групі абсолютні концентрації, виміряні в сечі та склоподібному тілі для кожного з аналізованих параметрів, не показали істотних відмінностей щодо тривалості агоніального періоду [30].

Hervet T. зі співавторами (2016) довели, що концентрації катехоламінів та їх О-метильованих метаболітів у сечі були значно вищими у випадках смерті, пов'язаної з гіпотермією [31]. З іншого боку, вимірювання у зразках склоподібного тіла не виявили статистично значущих відмінностей між смертями, пов'язаними з гіпотермією, та контрольною групою. Rousseau G. зі співавторами (2018) отримали подібні результати, які свідчать, що при тривалому вмиранні внаслідок гіпотермії катехоламіни та їх О-метильовані метаболіти необхідно досліджувати в сечі через суперечливі висновки в крові та недостатній обмін у склоподібному тілі [32].

На противагу їм, інші автори, з метою оцінки достовірності визначення кортизолу, кортизону та кортикостерону як маркерів гіпотермії у випадках смертельної гіпотермії в поєднанні з супутнім нетверезим станом потерпілих дослідили зразки крові, зібрані під час судово-

во-медичних розтинів 23 постраждалих від переохолодження [33]. Контроль включав зразки крові 34 жертв насильницької раптової смерті (смерть через повішення та дорожньо-транспортні пригоди на місці події) та десятих осіб, які померли після тривалої агонії внаслідок посттравматичних субдуральних гематом. Порівняння результатів визначення показало, що незалежно від концентрації етанолу в крові рівні кортизолу, кортизону та кортикостерону, які спостерігалися у постраждалих від гіпотермії, були значно вищими порівняно із контрольною групою ($P < 0,001$) [33].

Італійські науковці D'Ovidio C., Bonelli M., Rosato E., Savini F., Carnevale A. (2020) при дослідженні 10 тіл, які загинули внаслідок сходження лавини показали, що вміст катехоламінів в сечі трупів залежить від гіпотермії [34].

Поряд із підвищенням рівня катехоламінів крові було зафіксовано високу частоту гіпокаліємії при госпіталізації у пацієнтів з травмами, адже епінефрин може відігравати в цьому певну роль [35] направляючи калій у клітини через бета-адренорецепторний шлях [36, 37]. Адреналін впливає на рівень калію в сироватці крові, спочатку підвищуючи його на декілька хвилин шляхом вивільнення з печінки із наступним різким падінням, ймовірно, внаслідок потрапляння в клітини. Цей внутрішньоклітинний рух опосередковується через бета 2 рецептори клітин за допомогою мембранно-зв'язаної Na/K АТФази [38]. Ці гіпокаліємічні ефекти адреналіну можуть бути змінені бета-блокадою [38, 39, 40].

При дослідженні 112 пацієнтів які потрапили до травматологічної служби з різними видами травм було встановлено, що пацієнти із гіпокаліємією порівняно з нормокаліємією мали значно вищі рівні адреналіну. Ця гіпокаліємія при надходженні не має кореляції з іншими факторами, такими як норадреналін, кортизол або інсулін, і частіше зустрічається у молодших пацієнтів з травмою. Крім того, група прийому з гіпокаліємією та вищою тяжкістю травми має значно вищий рівень адреналіну, ніж група з меншою тяжкістю травми та нормальним рівнем калію. Без лікування протягом 24-36 годин гіпокаліємія стабілізу-

ється, а рівні адреналіну різко падають. Тобто адреналін може відігравати певну роль у посттравматичній гіпокаліємії [41].

Таким чином, аналіз літературних даних показав, що хоч і існує багато наукових праць, які направлені на дослідження стресової реакції організму на механічну травму для вирішення проблемних питань щодо визначення давності заподіяння ушкоджень, а шляхи вирішення цих питань представлені у різних аспектах багатьма науковцями, але, немає достатньої кількості наукових досліджень, які б могли збільшити точність визначення давності механічної травми у випадках судово-медичної експертизи трупа.

Також є підстави вважати, що внаслідок стресової реакції організму на механічну травму у випадках смертельного травмування змінюється вміст біологічно-активних речовин, зокрема, N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону, креатинкінази, креатинкінази МВ-фракції, прокальцитоніну. Однак, на ступінь вираженості цих змін впливає і тривалість перебігу травматичного процесу, про що свідчать наукові дослідження. Тому, цілком доцільним та актуальним є судово-медична розробка можливості використання креатинкінази, креатинкінази МВ-фракції, прокальцитоніну та N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону для визначення давності механічної травми за біохімічними проявами системної реакції організму в ранній антемортальний період.

ВИСНОВКИ

Актуальність та практична значимість біохімічних досліджень для судово-медичної діагностики давності заподіяння механічної травми, а також розробка нових діагностичних критеріїв для визначення системної реакції організму на механічну травму і обумовило необхідність глибокого та всебічного вивчення вищезазначеної проблеми.

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. Belsey SL, Flanagan RJ. Postmortem biochemistry: Current applications. *J. Forensic Leg. Med.* Epub. 2016; 41:49-57. DOI: 10.1016/j.jflm.2016.04.011.
2. Ramazan A, Burak T, Mahmut Serif Y, Halit Canberk A, Necdet S. Omics era in forensic medicine: Towards a new age. *Turk. J. Med. Sci.* 2020; 50:1480-1490. DOI: 10.3906/sag-1912-197
3. Tomita H, Vawter MP, Walsh DM, Evans SJ, Choudary PV, Li J, Overman KM, Atz ME, Myers RM, Jones EG. et al. Effect of Agonal and Postmortem Factors on Gene Expression Profile: Quality Control in Microarray Analyses of Postmortem Human Brain. *Biol. Psychiatry.* 2004;55:346-352. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.10.013
4. Maeda H, Ishikawa T, Michiue T. Forensic biochemistry for functional investigation of death: Concept and practical application. *Leg. Med.* 2011;13:55-67. DOI: 10.1016/j.legalmed.2010.12.005
5. Madea B, Musshoff F. Post-mortem biochemistry. *Forensic Sci. Int.* 2007;165:165-171. DOI: 10.1016/j.forsciint.2006.05.023
6. Maeda H, Zhu B-L, Ishikawa T, Quan L, Michiue T. Significance of postmortem biochemistry in determining the cause of death. *Leg. Med.* 2009;11:S46-S49. DOI: 10.1016/j.legalmed.2009.01.048
7. Ondruschka B, Woydt L, Bernhard M, Franke H, Kirsten H, Löffler S, Pohlers D, Hammer N, Dreßler J. Post-mortem in situ stability of serum markers of cerebral damage and acute phase response. *Int. J. Legal Med.* 2019;133:871-881. DOI: 10.1007/s00414-018-1925-2
8. Palmiere C, Mangin P. Postmortem chemistry update part II. *Int. J. Legal Med.* 2012;126:199-215. DOI: 10.1007/s00414-011-0614-1
9. Friedman MJ. Overview of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Posttraumatic and Acute Stress Disorders.* 2015:1-8. DOI: 10.1007/978-3-319-15066-6_1.
10. Ondruschka B, Schuch S, Pohlers D, Franke H, Dreßler J. Acute phase response after fatal traumatic brain injury. *Int. J. Legal Med.* 2018;132:531-539. DOI: 10.1007/s00414-017-1768-214.
11. Carvajal-Zarrabal O, Hayward-Jones PM, Nolasco-Hipolito C. et. al. Use of cardiac injury markers in the postmortem diagnosis of sudden cardiac death. *Journal Forensic Science,* 2017;62:1332-1335. DOI: 10.1111/1556-4029.13397.
12. Mortensen RF. C-Reactive Protein, Inflammation, and Innate Immunity. *Immunol. Res.* 2001;24:163-176. DOI:10.1385/IR:24:2:163
13. Fujita MQ, Zhu B-L, Ishida K, Quan L, Oritami S, Maeda H. Serum C-reactive protein levels in postmortem blood-an analysis with special reference to the cause of death and survival time. *Forensic Sci. Int.* 2002;130:160-166. DOI: 10.1016/S0379-0738(02)00381-X
14. Astrup BS, Thomsen JL. The routine use of C-reactive protein in forensic investigations. *Forensic Sci. Int.* 2007;172:49-55. DOI: 10.1016/j.forsciint.2006.10.021
15. Uhlin-Hansen L. C-reactive protein (CRP): A comparison of pre- and postmortem blood levels. *Forensic Sci. Int.* 2001;124:32-35. DOI: 10.1016/S0379-0738(01)00558-8
16. Pelinka L, Toegel E, Mauritz W, Redl H. Serum S 100 B: A Marker of Brain Damage in Traumatic Brain Injury with and without Multiple Trauma. *Shock.* 2003;19(3):195-200. DOI: 10.1097/00024382-200303000-00001.
17. Erhard N, Biliakov A, Volobuiev O. [Establishment of lifetime and prescription of injury in forensic medical practice (literature review)]. *Medychni perspektyvy.* 2022;27(2): 34-38. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.2.260063 [in Ukrainian].
18. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J. Am Coll Cardiol.* 2007;50(25):2357-68. DOI:10.1016/j.jacc.2007.09.021
19. Ergard NN. [Diagnostic Measurement of Brain Natriuretic Peptide (BNP) for Analyzing Antemortal Period in Trauma Treatment in Forensic Medical Practice]. *Ukrainskyi zhurnal Medytsyny, Biologii ta Sportu.* 2018;4(13),3:25-26. DOI: 10.26693/jmbs03.04.025 [in Ukrainian].
20. Hirvonen J, Kortelainen, M-L, Huttunen P.

- Pulmonary and serum surfactant phospholipids and serum catecholamines in strangulation an experimental study on rats. *Forensic Sci. Int.* 1997;90:17-24. DOI: 10.1016/S0379-0738(97)00135-7
23. Woolf PD, McDonald JV, Feliciano DV, Kely MM, Nichols D, Cox C: The catecholamine response to multisystem trauma. *Arch Surg.* 1992;127:899-903. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420080033005
 24. Davies CL, Newman RJ, Molyneux SG, Grahame-Smith DG: The relationship between plasma catecholamines and severity of injury in man. *J Trauma.* 1984;24:99-105. DOI:10.1097/00005373-198402000-00002).
 25. Wilke N, Janßen H, Fahrenhorst C, Hecker H, Manns MP, Brabant E-G, Tröger HD, Breitmeier D. Postmortem determination of concentrations of stress hormones in various body fluids is there a dependency between adrenaline/noradrenaline quotient, cause of death and agony time? *Int. J. Legal. Med.* 2007;121:385-394. DOI: 10.1007/s00414-006-0132-8
 26. Bao-Li Zhu, Takaki Ishikawa, Tomomi Michiue, Dong-Ri Li, Dong Zhao, Li Quan, Shigeki Oritani, Yasumori Bessho, Hitoshi Maeda. Postmortem serum catecholamine levels in relation to the cause of death. *Forensic Sci Int.* 2007;173(2-3):122-9. DOI: 10.1016/j.forsci-int.2007.02.013.
 27. Hervet T, Grouzmann E, Grabherr S, Mangin P. Determination of urinary catecholamines and metanephrines in cardiac deaths. *J Legal Med.* 2016;130(4):995-1001. DOI: 10.1007/s00414-015-1303-2.
 28. Hervet T, Teresiński G, Hejna P. et al. Catecholamines and their O-methylated metabolites in vitreous humor in hypothermia cases. *Forensic Sci Med Pathol.* 2016;12:163-169 DOI: 10.1007/s12024-016-9764-2.
 29. Rousseau G, Reynier P, Jousset N, Rouge-Maillart C, Palmiere C. Updated review of postmortem biochemical exploration of hypothermia with a presentation of standard strategy of sampling and analyses. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2018;56:1819-1827. DOI: 10.1515/cclm-2018-0153
 30. Bańka R, Teresiński G, Buszewicz G, Mądro R. Glucocorticosteroids as markers of death from hypothermia. *Forensic Science International.* 2013;229(1-3):60-65. DOI: 10.1016/j.forsci-int.2013.03.003
 31. D'Ovidio C, Bonelli M, Rosato E, Savini F, Carnevale A. Evaluation of urinary catecholamines to reconstruct the individual death process after the catastrophe of Rigopiano (Italy). *The Journal of Forensic and Legal Medicine.* 2020;70:101908. DOI: 10.1016/j.jflm.2020.101908.
 32. Grace GT, Shin B, Levin P, Stone HH: Immediate post-traumatic hypokalemia. *Curr Surg.* 1988;45:463-464.
 33. Kolloch RE, Druse HJ, Friedrich R, Ruppert M, Overlack A, Stumpe KO. Role of epinephrine-induced hypokalemia in the regulation of renin and aldosterone in humans. *J Lab Clin Med.* 1996;127:50-56. DOI: 10.1016/s0022-2143(96)90165-1
 34. Moratinos J, Reverte M: Effects of catecholamines on plasma potassium: the role of alpha and beta adrenoceptors. *Fundam Clin Pharmacol* 1993;7:143-153 DOI: 10.1111/j.1472-8206.1993.tb00228.x
 35. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB: Hypokalemia from beta 2 receptor stimulation by circulating epinephrine. *Am J Cardiol.* 1985;56:3D-9D. DOI: 10.1016/0002-9149(85)91107-5
 36. Rosa RM, Silva P, Young JB, Landsberg L, Brown RS, Rowe JW, Epstein FH: Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N Engl J Med.* 1980;302:431-439. DOI: 10.1056/NEJM198002213020803
 37. Hansen O, Johansson BW, Nilsson-Ehel P. Metabolic, electrocardiographic, and hemodynamic responses to increased circulating adrenaline: effects of selective and nonselective beta adrenoceptor blockade. *Angiology.* 1990;41:175-188 DOI: 10.1177/000331979004100302
 38. Beal Alan L; Deuser William E; Beilman Greg J. A role for epinephrine in post-traumatic hypokalemia *Shock.* 2007;27(4):358-363. DOI: 10.1097/01.shk.0000245029.47106.db

Article history:

Received: 05.02.2021

Revision requested: 08.02.2023

Revision received: 20.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

THE ROLE OF POST-MORTEM BIOCHEMISTRY IN THE FORENSIC MEDICAL DIAGNOSIS OF MECHANICAL INJURY

(literature review)

Erhard N., Biliakov A.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ergard2017@ukr.net

Background. Mechanical trauma occupies one of the leading places in forensic medical examination. The main task of the expert, when conducting this kind of examination, is to provide a scientifically based answer to the questions of the pre-trial investigation bodies or the court, which relate not only to the determination of the mechanism of the injury, but also to the time period of its occurrence. Traditional methods of morphological research and methods of laboratory analyzes cannot always provide comprehensive information, especially in cases of determining the age of mechanical trauma in the early Post-mortem period. Therefore, new methods of biochemical research are being actively introduced into forensic medical practice.

Aim: Analysis of the literature devoted to the application of various biochemical diagnostic methods in forensic medical practice to establish the antiquity of mechanical trauma.

Results. In pathological conditions, such as, for example, trauma, certain molecular changes occur in the human body, which are associated with a systemic reaction to a stress factor and are manifested before the appearance of morphological changes in tissues and organs. Therefore, the use of biochemical research methods will significantly expand the possibilities of forensic diagnostics. The publication shows promising directions for the application of the biochemical method for forensic trauma diagnosis. Issues of establishing the statute of limitations for mechanical injuries are considered. Today, scientific studies of the body's stress state in cases of fatal injuries are becoming more and more common. Which is of great importance for forensic medical expert practice. Therefore, the role of manifestations of the body's systemic response to trauma is described. The role of natriuretic peptides, creatine kinase and procalcitonin in diagnosing the duration of the traumatic process is also shown.

Conclusion. The relevance and practical significance of biochemical research for the forensic diagnosis of the time of occurrence of a mechanical injury, as well as the development of new diagnostic criteria for determining the body's systemic response to trauma, necessitated a deep and comprehensive study of the above problems.

Key words: trauma, stress, biochemical methods, forensic medicine.

СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ І СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ (огляд літератури)

Мостбауер Г.В. <http://orcid.org/0000-0002-0142-0416>

Безродний А.Б. <http://orcid.org/0000-0001-5755-7545>

Рокита О.І. <https://orcid.org/0000-0002-7248-2817>

Москаленко Ю.М. <https://orcid.org/0000-0002-2762-1240>

Шевчук М.І.

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

mostbauer@gmail.com

Актуальність. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією із основних причин захворюваності і смертності серед дорослого населення в усьому світі. В свою чергу, синдром обструктивного апноє сну (СОАС) поширений у пацієнтів з ССЗ, який часто діагностується із запізненням, що може погіршувати прогноз пацієнтів.

Ціль: проаналізувати та узагальнити наявну інформацію щодо зв'язку ССЗ і СОАС, його впливу на ССЗ та ефекти лікування СОАС постійним тиском в дихальних шляхах (СРАР) на ССЗ з метою покращення проінформованості лікарів стосовно потенційних ризиків, поліпшення діагностики цього синдрому, призначення відповідного лікування та покращення прогнозу пацієнтів.

Матеріали та методи. Огляд наукової літератури в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Google Scholar за ключовими словами за період 2008-2023 рр. Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 150 джерел, з них використано 48, які написані англійською мовою та відповідали критеріям пошуку.

Результати. СОАС є одним із поширених розладів сну, що часто зустрічається у хворих на ССЗ, який погіршує якість життя, підвищує серцево-судинну і загальну смертність та серцево-судинну захворюваність. СОАС спостерігають у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у 30-83 %, ішемічною хворобою серця – у 38-65 %, інсультом – у 57-65%, серцевою недостатністю – у 12-55 %, порушеннями ритму серця – у 20-50 % випадків. Окрім цього, встановлений зв'язок СОАС з цукровим діабетом, метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю, депресією, когнітивними порушеннями. СОАС часто не діагностується або діагностується із затримкою. Так, є дані, що у 86-95 % осіб із клінічно значущим СОАС не був діагностований, що погіршує прогноз таких хворих. Результати досліджень щодо впливу лікування СРАР на ССЗ є суперечливими і неоднозначними.

Висновки. Таким чином, СОАС є поширеним розладом дихання під час сну у пацієнтів з ССЗ, що часто діагностується із запізненням. Більшість досліджень показали, що СОАС погіршує перебіг ССЗ і прогноз пацієнтів, тому важливими є рання діагностика та своєчасне відповідне лікування для зменшення захворюваності та смертності.

Ключові слова: синдром обструктивного апноє сну, серцево-судинні захворювання, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, постійний тиск в дихальних шляхах (СРАР).

Актуальність. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються поширеною причиною захворюваності та смертності, як у США, так і в усьому світі [1]. В свою чергу, розлади дихання під час сну тісно пов'язані із ССЗ [2]. Одним із розповсюджених розладів дихання під час сну є СОАС, поширеність якого складає 46 % (59 % у чоловіків, 33 % у жінок) у пацієнтів з індексом апноє-гіпопное (ІАГ) ≥ 5 подій за 1 год і 21 % (30 % у чоловіків і 13 % у жінок) з ІАГ ≥ 15 подій за 1 год із зростанням з віком

[3]. Серцево-судинні та метаболічні супутні захворювання, пов'язані з СОАС, можуть погіршувати прогноз пацієнтів та потребують призначення відповідного лікування [4].

Незважаючи на високу поширеність СОАС у пацієнтів із ССЗ та підвищений ризик розвитку СОАС у хворих з ССЗ і несприятливих серцево-судинних подій, СОАС часто недостатньо діагностується та не лікується [5, 6], що погіршує прогноз таких хворих.

Ціль: проаналізувати та узагальнити наяв-

ну інформацію щодо зв'язку ССЗ і СОАС, його впливу на ССЗ та ефекти лікування СОАС постійним тиском в дихальних шляхах (СРАР-терапія) на ССЗ з метою покращення проінформованості лікарів стосовно потенційних ризиків, поліпшення діагностики цього синдрому, призначення відповідного лікування та покращення прогнозу пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Огляд наукової літератури в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Google Scholar за ключовими словами за період 2008-2023 рр. Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 150 джерел, з них використано 48, які написані англійською мовою та відповідали критеріям пошуку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

СОАС характеризується рецидивуючою повною чи частковою обструкцією верхніх дихальних шляхів, що призводить до періодичної гіпоксемії, вегетативних розладів і фрагментації сну. Приблизно 34 % чоловіків і 17 % жінок середнього віку відповідають діагностичним критеріям СОАС. Необхідно зазначити, що розлади дихання під час сну є розповсюдженими та недостатньо діагностованими станами серед людей середнього та старшого віку [5], що підтверджують дані дослідження, за якими у 86-95 % осіб із клінічно значущим

СОАС був відсутній попередній діагноз СОАС [7]. Необхідно зазначити, що поширеність розладів дихання під час сну залежить від расової/етнічної приналежності, статі та ожиріння [5].

Механізм обструкції верхніх дихальних шляхів до кінця не вивчений, але є багатофакторним і включає наявність ожиріння, черепно-лицьових змін, зміну функції м'язів верхніх дихальних шляхів, нейропатію глотки, перерозподіл рідини в бік шиї та ін. [6]. Прямими наслідками обструкції верхніх дихальних шляхів є апное чи гіпопное з розвитком інтермітуючої гіпоксії, яка є одним із найбільш шкідливих наслідків СОАС. Серед механізмів, відповідальних за кардіометаболічні наслідки інтермітуючої гіпоксії, відносять: активацію симпатичної нервової системи, запалення, оксидантний стрес, ендотеліальну дисфункцію, підвищену жорсткість артерій, гіперкоагуляцію та ін. [6, 8].

Для СОАС характерні такі ознаки або симптоми, як хропіння, апное під час сну (яке спостерігали близькі пацієнта), епізоди задишки або задухи під час сну, безсоння, повторні пробудження, надмірна денна сонливість, неосвіжаючий сон, ранковий головний біль, труднощі з концентрацією, порушення пам'яті, дратівливість і/або зміни настрою, ніктурія, зниження лібідо та/або еректильна дисфункція та ін. [1].

Серцево-судинні захворювання і СОАС

Встановлено, що СОАС підвищує загальну смертність і серцево-судинну захворюваність та смертність [5, 6, 9] та пов'язаний з підви-

Таблиця 1

Серцево-судинні ускладнення СОАС

Патофізіологія СОАС	Механізми захворювання	Асоційовані ССЗ
Гіпоксемія/реоксигенація Дисфункція вегетативної нервової системи Пробудження/порушення сну Зміни внутрішньогрудного тиску Гіперкапія	Запалення/атеросклероз Ендотеліальна дисфункція Гіперкоагуляція Метаболічна дизрегуляція Зміни гемодинаміки Дилатація лівого передсердя Активация симпатичної нервової системи	АГ ФП та інші порушення ритму серця СН ІХС Інсульт ЛГ Метаболічний синдром/ цукровий діабет Смертність

щеним ризиком серцево-судинних подій [10]. Встановлено, що СОАС є незалежним фактором ризику (ФР) ССЗ [4, 11] і асоціюється з такими ССЗ (таблиця 1) [5], як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), порушення ритму серця, зокрема, фібриляція передсердь (ФП), серцева недостатність (СН), легенева гіпертензія (ЛГ) та встановлений зв'язок з інсультом, цукровим діабетом, інсулінорезистентністю, когнітивними порушеннями, депресією та метаболічним синдромом [4, 5, 6, 8, 12]. Необхідно зазначити, що СОАС є станом із потенційним негативним зворотним зв'язком, коли цей синдром погіршує перебіг захворювань, які, у свою чергу, можуть погіршити перебіг СОАС (наприклад, СОАС→АГ→погіршення СОАС) [5]. СОАС спостерігають у пацієнтів з АГ у 30-83 %, ІХС – у 38-65 %, інсультом – у 57-65%, СН – у 12-55 %, порушеннями ритму серця – у 20-50 % випадків [8].

Слід відмітити, що дослідження повідомляли про суперечливий вплив СОАС на ССЗ [13], однак переважна більшість відзначали несприятливий ефект [12-16]. За даними дослідження, проведеного YS. Lin et al. [16], у групі пацієнтів з СОАС у порівнянні з пацієнтами без цього синдрому, відмічали 1,95-кратне збільшення випадків основних несприятливих серцевих подій (МАСЕ), а захворюваність на СН досягла найвищого рівня, до 2,75-кратного зростання (95% довірчий інтервал, ДІ 1,76-4,29; $p < 0,001$). Окрім цього, ризик СН був значно вищий у жінок із СОАС (6,13; 95% ДІ 2,68-14,00; $p < 0,01$), ніж у чоловіків (1,95; 95% ДІ 1,11-3,43; $p = 0,020$). Проведений мета-аналіз 7 досліджень, за участі 2465 пацієнтів після реваскуляризації міокарда показав, що СОАС пов'язаний із МАСЕ (відношення шансів, ВШ 1,52; 95 % ДІ 1,20-1,93), які включали серцеву смерть (ВШ 2,05; 95 % ДІ 1,15-3,65), нефатальний ІМ (ВШ 1,59; 95 % ДІ 1,14-2,23 та коронарну реваскуляризацію (ВШ 1,69; 95 % ДІ 1,28-2,23). Однак СОАС не був пов'язаний з повторною госпіталізацією з приводу СН (ВШ 1,71; 95 % ДІ 0,99-2,96) та/або інсульту (ВШ 1,68; 95 % ДІ 0,91-3,11) [14].

Метааналіз 16 досліджень показав, що тяжкий СОАС пов'язаний із підвищеним ри-

зиком основних несприятливих серцевих подій (МАСЕ) (відносний ризик, ВР 2,04; 95 % ДІ 1,56-2,66; $p < 0,001$), ІХС (ВР 1,63; 95 % ДІ 1,18-2,26; $p = 0,003$), інсульту (ВР 2,15; 95 % ДІ 1,42-3,24; $p < 0,001$) та смертності від усіх причин. Окрім того, помірний СОАС пов'язаний із підвищеним ризиком МАСЕ (ВР 1,16; 95 % ДІ 1,01-1,33; $P = 0,034$) та ІХС (ВР 1,38; 95 % ДІ 1,04-1,83; $p = 0,026$), але не було виявлено суттєвого зв'язку між легким СОАС і ризиком судинних подій [15].

Протягом 4339 людино-років спостереження за пацієнтами, що перенесли гострий коронарний синдром (ГКС), кумулятивна захворюваність на основні несприятливі серцево-судинні і цереброваскулярні події (МАСЕ, серцево-судинна смерть, ІМ, інсульт, реваскуляризація чи госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії чи СН) була значно вищою в групі з СОАС порівняно без СОАС (22,4% проти 17,7%; скориговане відношення ризиків, ВР 1,29, 95% ДІ 1,04–1,59; $p = 0,018$). СОАС асоціювався з більшим ризиком МАСЕ у жінок (28,1% проти 18,8%; скориговане ВР 1,68, 95% ДІ 1,02–2,78; $p = 0,042$), але не у чоловіків (21,6% проти 17,5%; скориговане ВР 1,22, 95% ДІ 0,96–1,54; $p = 0,10$) [17].

За даними дослідження, проведеного W. Sao et al. [13], показано, що пацієнти з СОАС у третьому та четвертому квартилі індексу порушення дихання уві сні мали підвищену частку помірного та високого серцево-судинного ризику за Фремінгемською шкалою (скориговане ВШ 6,28; 95 % ДІ 1,10-36,04 та 11,78; 95 % ДІ 1,25-111,38, відповідно), проте не було продемонстровано істотного зв'язку між значеннями ІАГ та серцево-судинним ризиком.

У пацієнтів після перкутанного коронарного втручання захворюваність на основні несприятливі серцеві та цереброваскулярні події (МАСЕ, сукупність серцево-судинної смертності, нефатального ІМ, нефатального інсульту та непланованої реваскуляризації) була вищою в групі СОАС, ніж у групі без нього (оцінка за 3 роки, 18,9 % проти 14,0 %; $p = 0,001$). Багатофакторний регресійний аналіз Кокса показав, що СОАС є предиктором МАСЕ (скориговане ВР 1,57; 95 % ДІ 1,10-2,24; $p = 0,013$), не-

залежно від віку, статі, етнічного походження, індексу маси тіла, цукрового діабету і АГ [18].

Артеріальна гіпертензія

СОАС і АГ є станами з багатофакторними причинами, які часто співіснують, навіть якщо АГ не є наслідком СОАС [5]. Встановлено, що пацієнти з СОАС мають підвищений ризик розвитку АГ та значна частка пацієнтів з АГ страждають на СОАС [9], що підтверджується даними, за якими СОАС спостерігали у 30-83 % пацієнтів з АГ [8]. Встановлено, що тяжкість СОАС прямо корелює з підвищенням артеріального тиску (АТ) [9] та ризик АГ збільшується з тяжкістю СОАС [19].

Добре відомо, що СОАС є однією з основних причин вторинної АГ та є також ФР резистентної АГ [9, 11]. За даними різних дослідників приблизно 70-85 % пацієнтів із резистентною гіпертензією мали СОАС [20]. Окрім того, СОАС асоційований з патологічним 24-годинним амбулаторним профілем АТ, включаючи вищий денний і нічний АТ та раптове підвищення АТ вранці [21] та нічним “non-dipping” профілем АТ, який пов’язаний з вищим серцево-судинним ризиком [22]. Мета-аналіз 14 досліджень (1562 пацієнтів з СОАС і 957 без СОАС) показав, що частота “non-dipping” профілю АТ становила 59,1 % у групі з СОАС. Мета-аналіз 7 досліджень, у яких порівнювали поширеність “non-dipping” профілю АТ у пацієнтів з СОАС та без СОАС, показав, що при СОАС спостерігали значно підвищений його ризик (ВР 1,47; ДІ 1,07-1,89, $p < 0,01$), а після виключення пацієнтів з легким СОАС, ВР збільшився до 1,67 (ДІ 1,21-2,28, $p < 0,001$) [22].

За даними мета-аналізу 26 досліджень продемонстровано, що СОАС пов’язаний із приблизно 3-кратним вищим ризиком резистентної АГ (ВР 2,84; 95 % ДІ 1,70-3,98). Крім того, легкий (ІАГ >5 епізодів за 1 год), помірний (ІАГ >15 епізодів за 1 год) та важкий СОАС (ІАГ >30 епізодів за 1 год) асоціювався з вищим ризиком АГ на 18 %, 32 % і 56 %, відповідно [23].

Слід підкреслити про важливість проведення скринінгу СОАС, як ФР АГ, в т. ч. і резистентної гіпертензії [11], а також необхідно зазначити, що відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з профі-

лактики ССЗ в клінічній практиці 2021 р. пацієнтам з атеросклеротичним ССЗ, ожирінням і АГ рекомендований регулярний скринінг для виявлення не відновлювального сну (наприклад, запитаннями: «як часто вас турбували проблеми з засинанням чи прокидаєтесь уві сні, чи спите занадто багато? Якщо є значні проблеми зі сном, які не поліпшуються протягом 4 тижнів після дотримання гігієни сну, рекомендовано направити пацієнта до спеціаліста [24].

Ішемічна хвороба серця

Зростає кількість досліджень, присвячених ролі СОАС як незалежного ФР ІХС [10, 25]. Американськими дослідниками продемонстровано, що СОАС асоційований з 2-кратним підвищенням ризику коронарних подій або серцево-судинної смерті (ВР 2,06; 95 % ДІ 1,10-3,86, $p = 0,024$) [25]. За даними іншого дослідження показано, що СОАС помірного і тяжкого ступеня є ФР повторних серцево-судинних подій у пацієнтів із ІХС, незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування [10]. До того ж є роботи, в яких зазначено, що оксидантний стрес і судинне запалення в результаті нічної гіпоксії з наступними циклами реоксигенації можуть спричиняти розвиток атеросклеротичного ССЗ [12] і що СОАС також має відношення до кальцифікації коронарних артерій та нестабільності атеросклеротичної бляшки [5].

Результати досліджень демонструють високу поширеність СОАС у пацієнтів з ГКС. У дослідженні, проведеному SK. Mahajan et al. [26], поширеність СОАС (ІАГ ≥ 5 подій за 1 год) у пацієнтів з ГКС становила 78,8% (95% ДІ 67,0–87,9), тоді як при СОАС середнього та важкого ступеня – 46,9%. DJ. Gottlieb et al. [27] повідомили, що СОАС був предиктором розвитку ІХС (ІМ, процедури реваскуляризації або смерть від ІХС) лише у чоловіків віком ≤ 70 років (скориговане ВР 1,10; 95 % ДІ 1,00-1,21 на 10 одиниць збільшення ІАГ), але не у літніх чоловіків або жінок будь-якого віку. Серед чоловіків віком від 40 до 70 років імовірність розвитку ІХС з ІАГ ≥ 30 епізодів за 1 год, була на 68 % вища ніж у пацієнтів з ІАГ <5 подій на 1 год.

В свою чергу, дані іншої роботи показали,

що у пацієнтів з ГКС без денної сонливості, наявність СОАС не була пов'язана з підвищеною поширеністю серцево-судинних подій [28]. Мета-аналіз 16 досліджень показав, що легкий СОАС не асоційований з підвищеним ризиком ІХС (ВР 1,25; 95 % ДІ 0,95-1,66; $P=0,117$), тоді як помірний СОАС (ВР 1,38; 95 % ДІ 1,04-1,83; $P=0,026$) та тяжкий СОАС (ВР 1,63; 95 % ДІ 1,18-2,26; $P=0,003$) були пов'язані зі значно підвищеним ризиком ІХС [15].

СОАС може бути пов'язаний зі збільшенням ризику серцево-судинних подій після перкутанного коронарного втручання [29]. Залишається суперечливим питанням, чи знижує ризик ІМ лікування СРАР. У рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) the RICCADSA у пацієнтів з ІХС після реваскуляризації та з помірним/тяжким СОАС без денної сонливості СРАР-терапія не призвела до суттєвого зменшення віддалених несприятливих серцево-судинних наслідків після 57 місяців спостереження (ВР 0,80; 95 % ДІ 0,46-1,41; $p = 0,449$). Однак скоригований аналіз показав зниження серцево-судинного ризику, хто використовував СРАР ≥ 4 год проти < 4 год або не отримувал лікування (ВР 0,29; 95 % ДІ 0,10-0,86, $p = 0,026$) [29].

Слід зазначити, що більшість досліджень продемонстрували несприятливий вплив СОАС на ІХС [12]. Однак, як це не парадоксально, але деякі роботи показали, що пацієнти з СОАС можуть страждати на менш тяжку ІХС через розвиток колатерального кровообігу внаслідок інтермітуючої гіпоксії, яка виникає при СОАС [12]. До того ж, дані іншого дослідження встановили, що пацієнти з СОАС мали менш тяжке ураження серця при нефатальному гострому ІМ порівняно з пацієнтами без СОАС. Автори зазначають, що це може свідчити про кардіопротекторну роль апное сну при гострому ІМ через ішемічне прекодиціювання. Вищий ІАГ асоціювався з нижчими рівнями тропоніну Т у частково скоригованих моделях ($\beta = -0,0320$, $p = 0,0074$, з поправкою на вік, стать і расу) і повністю скоригованих моделях ($\beta = -0,0322$, $p = 0,0085$) (додатково з поправкою на паління, АГ, гіперліпідемію, індекс маси тіла, попередні ССЗ або цереброва-

скулярні захворювання в анамнезі, цукровий діабет і вихідний рівень креатиніну) [30].

Порушення ритму серця при СОАС

При СОАС встановлений зв'язок з розвитком порушення ритму серця, в тому числі ФП і шлуночкових аритмій [31, 32]. Є дослідження, що вказують на взаємозв'язок СОАС і раптової серцевої смерті, але ці дані не дозволяють зробити чітких висновків щодо їх причинного зв'язку [33].

ФП є порушенням ритму серця, яке найчастіше асоціюється з СОАС [31]. У популяційних дослідженнях поширеність СОАС складає 21-74 % у пацієнтів з ФП [31]. Мета-аналіз 9 досліджень продемонстрував, що ризик розвитку ФП серед пацієнтів СОАС був вищим у групі СОАС/порушення дихання під час сну порівняно з контрольною групою (ВШ 2,120; 95 % ДІ 1,845-2,436, Z ; 10,598; $p < 0,001$) [34]. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з діагностики та менеджменту при ФП зазначено, що СОАС є ФР ФП [35]. До того ж показано, що СОАС знижує ефективність антиаритмічної терапії та катетерної абляції при ФП [31].

Серцева недостатність

Порушення дихання уві сні поширені у пацієнтів із СН. Нелікований СОАС і центральне апное сну (ЦАС) у пацієнтів із СН пов'язані з гіршими наслідками [36]. Показано, що апное сну незалежно асоційоване з підвищеним ризиком несприятливих подій, включаючи прогресування симптомів СН, госпіталізацію та смертність. Пацієнти будь-якого віку з апное сну, які не отримували лікування СРАР, мали підвищений ризик розвитку СН [37]. D.J. Gottlieb et al. повідомили, що СОАС пов'язаний з підвищеним ризиком СН у чоловіків, але не у жінок (скориговане ВР 1,13; 95 % ДІ 1,02-1,26) на 10 одиниць збільшення ІАГ)). Чоловіки з ІАГ ≥ 30 епізодів за 1 год мали на 58 % більшу ймовірність розвитку СН, ніж з ІАГ < 5 епізодів за 1 год [27].

За результатами роботи O. Oldenburg et al. 58 % пацієнтів з хронічною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (функціональний клас $\geq II$ NYHA) мали помірні або тяжкі розлади дихання під час сну. До того ж

показано, що нічна інтермітуюча гіпоксія (наприклад, час гіпоксемії <90 % за даними пульсоксиметрії (T90)) пов'язана з серцево-судинними ускладненнями. Гіпоксемічний тягар (T90) незалежно асоціювався зі збільшенням загальної смертності у пацієнтів з хронічною СН зі зниженою ФВ ЛШ (NYHA ≥II) [38].

За даними проспективного когортного дослідження серед госпіталізованих пацієнтів з гострою СН, 31 % з них мали ЦСА, 47 % – СОАС, а 22,2 % – мінімальні розлади дихання під час сну чи їх не мали. СОАС був незалежно асоційований зі смертністю порівняно з відсутністю порушень дихання під час сну чи наявності мінімальних розладів дихання під час сну (ВР 1,53; 95% ДІ 1,1-2,2, $p = 0,02$) [39].

На противагу цим результатам, за даними мета-аналізу 16 досліджень не отримано суттєвих відмінностей між легким СОАС (ВР: 1,02; 95 % ДІ 0,78-1,34; $p=0,868$), помірним СОАС (ВР: 1,07; 95 % ДІ 0,74-1,54; $p=0,719$), тяжким СОАС (ВР: 1,44; 95 % ДІ 0,94-2,21; $p=0,097$) та ризиком розвитку СН [15].

Легенева гіпертензія

Розвиток ЛГ є несприятливою прогностичною ознакою у пацієнтів СОАС, що впливає на смертність і якість життя [40]. ЛГ розвивається приблизно у 20 % пацієнтів із СОАС [41]. СОАС асоційований із ЛГ III класу за ВООЗ або з ЛГ, що спричинена захворюваннями легенів [41] та патологією лівої половини серця. Є декілька факторів, які збільшують ризик розвитку ЛГ та СОАС, такі як літній вік, ожиріння, патологія лівої половини серця, захворювання паренхіми легенів та нічна десатурація [41].

Слід зазначити, що рівень тиску в легеневій артерії корелює зі ступенем тяжкості СОАС [40].

Діагностика СОАС

Висока поширеність та супутня патологія СОАС у пацієнтів із ССЗ у поєднанні з доказами покращення орієнтованих на пацієнта результатів, настрою та продуктивності роботи при лікуванні СОАС у пацієнтів із ССЗ є обґрунтуванням для проведення скринінгу СОАС [10]. Згідно з позицією Американської асоціації серця 2021 р. рекомендований скринінг СОАС деяким категоріям пацієнтів (таблиця 2) [5]. Для скринінгу СОАС використовують опитувальники, зокрема, такі як, the STOP-BANG, the STOP, берлінський опитувальник та Елвортську шкалу сонливості та ін. [1].

Діагноз СОАС встановлюють за критеріями Міжнародної класифікації розладів сну, третє видання (ICSD-3). Діагностика СОАС вимагає наявності симптомів або пов'язаних медичних/психіатричних супутніх захворювань у поєднанні з п'ятьма або більше переважно обструктивними респіраторними подіями (обструктивне та змішане апное, гіпопное або пробудження, пов'язані з дихальним зусиллям) на годину сну під час полісомнографії. Крім того, індекс обструктивних респіраторних подій 15 за 1 год є діагностичним критерієм, навіть за відсутності супутніх симптомів або захворювань [42].

Вплив лікування СОАС на ССЗ

CPAP-терапія є лікуванням першої лінії пацієнтів із помірним та важким СОАС [6]. Інші методи лікування СОАС включають зменшення маси тіла у осіб з ожирінням, відмова від

Таблиця 2

Рекомендації щодо скринінгу СОАС

Скринінг СОАС	Розглянути дослідження сну, якщо є ознаки/симптоми СОАС
Резистентна або погано контрольована АГ	Симптоми СН (функціональний клас II-IV NYHA)
ЛГ	Тахі-браді синдром
Рецидивуюча ФП (після кардіоверсії чи абляції)	Синдром слабкості синусового вузла
	Шлуночкова тахікардія
	Хворі після раптової серцевої смерті
	Інсульт

алкоголю, застосування оральних пристроїв, хірургічні підходи (наприклад, увулопалатофарингопластика або щелепно-лицьова хірургія), стимуляцію під'язикового нерва [1, 5, 6]. Встановлено, що лікування CPAP зменшує ІАГ, денну сонливість, хропіння, покращує якість життя, настрої, когнітивні функції у пацієнтів із СОАС [4, 9, 10].

Незважаючи на продемонстрований позитивний ефект лікування СОАС, вплив CPAP на серцево-судинні події суперечливий [8, 10]. За результатами роботи S. Jehan et al., лікування CPAP знижує симпатичну активність, високий АТ, частоту серцевих скорочень та ризик ССЗ, а також пов'язану з цим смертність [11]. Згідно з даними мета-аналізу 9 досліджень (2590 хворих із СОАС та ІХС) виявлений зв'язок між лікуванням CPAP і зменшенням ризику основних несприятливих серцево-судинних подій (смертність від усіх причин, серцево-судинна смертність, ІМ, інсульт та повторна реваскуляризація), ВР дорівнював 0,73 (95 % ДІ 0,55-0,96). ВР загальної смертності складав 0,66 (95 % ДІ 0,46-0,94), а смертності від серцево-судинних причин – 0,495 (95 % ДІ 0,292-0,838) [43].

Однак RD. McEvoy et al. не продемонстровані переваги CPAP у профілактиці серцево-судинних подій [10] та згідно з результатами дослідження JR Tietjens et al., при лікуванні терапія позитивним тиском у дихальних шляхах (РАР) не вдалося покращити тяжкі серцево-судинні події у пацієнтів із встановленим ССЗ [1].

Хоча СОАС вважається незалежним ФР АГ та резистентної гіпертензії, вплив терапії CPAP на зниження АТ у пацієнтів з АГ і СОАС неоднозначний та суперечливий. Деякі роботи показують зниження АТ при лікуванні CPAP [20, 44], інші дослідження не отримали позитивного ефекту [45]. Мета-аналіз 10 РКД показав, що терапія CPAP призвела до зниження середньодобового систолічного АТ (-5,06 мм рт. ст.; ДІ, -7,98, -2,13), середньодобового діастолічного АТ (-4,21 мм рт. ст.; ДІ, -6,5, -1,93), денного систолічного АТ (-2,34 мм рт. ст.; ДІ, -6,94, +2,27), денного ДАТ (-2,14 мм рт. ст.; ДІ, -4,96, -0,67), нічного систолічного АТ (-4,15 мм рт. ст.; ДІ, -7,01, -1,29) і нічного діастолічного АТ (-1,95 мм рт. ст.; ДІ, -3,32, -0,57) [20]. Навіть у пацієнтів із

СОАС та резистентною гіпертензією 3-місячне лікування CPAP (на відміну за відсутності CPAP) призвело до зниження 24-годинного систолічного, середнього і діастолічного АТ на ≈ 3 мм рт. ст. [44].

А за даними іншого дослідження, лікування CPAP не чинило суттєвого впливу на АТ у пацієнтів із резистентною гіпертензією та помірним/тяжким СОАС, хоча спостерігали тенденцію сприятливого впливу на нічний систолічний АТ і нічне зниження АТ у пацієнтів із неконтрольованим амбулаторним АТ [45]. Лікування CPAP не призводило до суттєвого зниження АТ у невідібраних пацієнтів з СОАС з помірною прихильністю до цього лікування. Тим не менш, ці ефекти більш виражені у пацієнтів з тяжкою АГ, тяжким СОАС і у тих, хто дотримувався лікування CPAP [9].

Вплив CPAP-терапії на ІХС суперечливий. Одні дослідники встановили сприятливий вплив CPAP-терапії на ІХС [43], інші – не виявили такого ефекту [10, 29].

Дані досліджень щодо ефекту CPAP у пацієнтів із ФП неоднозначні. Одні дослідження відмічали сприятливий ефект лікування CPAP на ФП [46], інші – такого впливу не спостерігали [10]. За даними роботи, проведеної Linz D. Et al. [31], CPAP-терапія може зменшити вплив СОАС на розвиток рецидивів ФП, покращити контроль ритму у пацієнтів з ФП.

Використання CPAP асоціюється зі значним зниженням частоти рецидивів ФП у пацієнтів з СОАС (ВР: 0,58, 95 % ДІ 0,51-0,67). Сприятливий ефект від використання CPAP був статистично значущим у тих, кому проводили катетерну абляцію з ізоляцією легеневих вен, і в тих, кого лікували медикаментозно. Жодні інші коваріати дослідження не мали істотного зв'язку зі зменшенням ФП [46]. Проте інші результати були отримані у дослідженні Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints (SAVE), за якими CPAP-терапія у пацієнтів, які мали помірний/важкий СОАС і документально підтверджені ССЗ, не призвела до зменшення серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування CPAP, а частота випадків нової ФП не відрізнялася у пацієнтів із СОАС, які отримували CPAP-терапію порів-

няно з тими, хто не використовував такого лікування [10].

Першою лінією лікування таких пацієнтів є оптимізація медикаментозної терапії СН, і якщо симптоми зберігаються, незважаючи на оптимізацію лікування, рекомендована терапія РАР для лікування розладів дихання під час сну. Однак необхідно зазначити, що наявні обмежені докази ефективності СРАР або адаптивної сервовентиляції для зниження смертності пацієнтів із СН зі зниженою ФВ ЛШ [36]. Проте за даними загальнонаціонального когортного дослідження, проведеного у Данії (4,9 мільйона осіб) показано, що використання СРАР-терапії було пов'язане з меншим ризиком розвитку СН у пацієнтів старше 60 років, що може свідчити про протективний ефект СРАР-терапії у людей похилого віку [37].

Необхідно зазначити, що у рекомендаціях Американської асоціації серця/Американського коледжу кардіологів щодо лікування СН (2017 р.) було визначено, що СРАР є можливою розумною стратегією лікування (клас IIb) для покращення якості сну та денної сонливості у пацієнтів із ССЗ і СОАС [47].

Однак, як зазначають дослідники, чи може лікування СОАС повністю усунути його несприятливі наслідки на ССЗ, ще належить встановити в наступних дослідженнях [6].

Прогноз

В епідеміологічних дослідженнях СОАС пов'язували зі зниженням виживаності пацієнтів. Мета-аналіз 16 досліджень за участю 24308 пацієнтів показав, що важкий СОАС (ІАГ ≥ 30 подій за 1 год) асоційований зі збільшенням смертності від усіх причин (ВР 1,54; 95 % ДІ 1,21-1,97; $p < 0,001$), як у чоловіків (ВР 1,72; 95 % ДІ 1,22-2,43; $p = 0,002$), так і у жінок (ВР 3,50; 95 % ДІ 1,23-9,97; $p = 0,019$) та серцевої смертності (ВР 2,96; 95 % ДІ 1,45-6,01; $p = 0,003$). З іншого боку, не виявлено зв'язку між легким/помірним СОАС та підвищеною смертністю від усіх причин і від серцевих причин [15]. За даними дослідження the Wisconsin Sleep Cohort скориговане ВР загальної смертності (після виключення пацієнтів, які отримували СРАР-терапію) у пацієнтів з тяжким СОАС становило 3,8 (95 % ДІ 1,6,-9,0), а для серцево-судинної смертності - 5,2

(95 % ДІ 1,4-19,2) у порівнянні з групою без СОАС [2].

Необхідно відмітити, що РКД не продемонстрували впливу РАР, включаючи СРАР, на виживаність [10]. В дослідженні the Sleep Heart Healthy Study лікування РАР було пов'язане з нижчою смертністю на 42 % серед пацієнтів з тяжким СОАС, але це зниження ризику було отримане лише через 6-7 років спостереження [48].

ВИСНОВКИ

Таким чином, СОАС є поширеним розладом дихання під час сну у пацієнтів з ССЗ, який часто діагностується із запізненням. Діагностика та лікування СОАС у хворих із ССЗ вимагає тісної міждисциплінарної співпраці між сімейними лікарями, кардіологами та сомнологами. Більшість досліджень показали, що СОАС погіршує перебіг ССЗ і прогноз пацієнтів, тому важливими є рання діагностика та своєчасне відповідне лікування для зменшення захворюваності та смертності.

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. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, Goldberg AN, Long C, Gerstenfeld EP, Yeghiazarians Y. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. J Am Heart Assoc. 2019;8(1):e010440. DOI: 10.1161/JAHA.118.010440
2. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. Sleep. 2008;31(8):1071-8. DOI: 10.5665/sleep/31.8.1071
3. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix

- SB, Garcia C, Gläser S, Glos M, Schmidt CO, Stubbe B, Völzke H, Zimmermann S, Penzel T. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res.* 2019;28(5):e12770. DOI: 10.1111/jsr.12770
4. Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020;113(5):350-358. DOI: 10.1016/j.acvd.2020.01.003
 5. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, Mehra R, Bozkurt B, Ndumele CE, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(3):e56-e67. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000988
 6. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, Lavie L, Pépin JL. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Jun 25;1:15015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.15
 7. Chen X, Wang R, Zee P, Lutsey PL, Javaheri S, Alcántara C, Jackson CL, Williams MA, Redline S. Racial/ethnic differences in sleep disturbances: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep.* 2015;38(6):877-88. DOI: 10.5665/sleep.4732
 8. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, Malhotra A, Martinez-Garcia MA, Mehra R, Pack AI, Polotsky VY, Redline S, Somers VK. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):841-858. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.069
 9. Kolanis S, Pilavakis M, Sofogianni A, Tziomalos K. Is There a Role for Continuous Positive Airway Pressure Treatment in the Management of Obstructive Sleep Apnea-related Hypertension? *Curr Hypertens Rev.* 2017;13(2):89-92. DOI: 10.2174/1573402113666170612094750
 10. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016;375(10):919-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1606599
 11. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, McFarlane SI, Jean-Louis G, Myers AK. Obstructive sleep apnea, hypertension, resistant hypertension and cardiovascular disease. *Sleep Med Disord.* 2020;4(3):67-76.
 12. Mahajan SK, Mahajan K, Sharma S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease: An unholy nexus or a holy alliance? *Lung India.* 2022;39(5):460-465. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_597_21
 13. Cao W, Luo J, Huang R, Xiao Y. The Association Between Sleep Breathing Impairment Index and Cardiovascular Risk in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Nat Sci Sleep.* 2022;14:53-60. DOI: 10.2147/NSS.S343661
 14. Qu H, Guo M, Zhang Y, Shi DZ. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiac events after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Breath.* 2018;22(1):33-40. DOI: 10.1007/s11325-017-1503-8
 15. Xie C, Zhu R, Tian Y, Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(12):e013983. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013983
 16. Lin YS, Liu PH, Chu PH. Obstructive Sleep Apnea Independently Increases the Incidence of Heart Failure and Major Adverse Cardiac Events: A Retrospective Population-Based Follow-Up Study. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(6):656-663. DOI: 10.6515/ACS20170825A
 17. Wang X, Fan J, Guo R, Hao W, Gong W, Yan Y, Zheng W, Ai H, Que B, Hu D, Ma C, Ma X, Somers VK, Nie S. Association of obstructive sleep apnoea with cardiovascular events in women and men with acute coronary syndrome. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2201110. DOI: 10.1183/13993003.01110-2022
 18. Lee CH, Sethi R, Li R, Ho HH, Hein T, Jim MH, Loo G, Koo CY, Gao XF, Chandra S, Yang XX, Furlan SF, Ge Z, Mundhekar A, Zhang

- WW, Uchôa CH, Kharwar RB, Chan PF, Chen SL, Chan MY, Richards AM, Tan HC, Ong TH, Roldan G, Tai BC, Drager LF, Zhang JJ. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2016;133(21):2008-17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019392
19. Tveit RL, Lehmann S, Bjorvatn B. Prevalence of several somatic diseases depends on the presence and severity of obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192671. DOI: 10.1371/journal.pone.0192671
20. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, Barbe F. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;58:101446. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101446
21. Makarem N, Alcántara C, Williams N, Bello NA, Abdalla M. Effect of Sleep Disturbances on Blood Pressure. *Hypertension*. 2021;77(4):1036-1046. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14479
22. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, Gherbesi E, Grassi G, Mancina G. Blood Pressure Non-Dipping and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(9):1367. DOI: 10.3390/jcm8091367
23. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, Xing W, Wang W. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1):010405. DOI: 10.7189/jogh.08.010405
24. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
25. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14:131-136. DOI: 10.1007/s11325-009-0298-7
26. Mahajan SK, Verma BS, Sharma S, Mahajan K, Singh B. Prevalence of obstructive sleep apnoea among patients admitted with acute coronary syndrome in a hill state of northern India. *Natl Med J India*. 2021;34(6):337-340. DOI: 10.25259/NMJI_413_21
27. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801
28. Sanch-ez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, Abad J, Duran-Cantolla J, Cabriada V, Mediano O, Masdeu MJ, Alonso ML, Masa JF, Barceló A, de la Peña M, Mayos M, Coloma R, Montserrat JM, Chiner E, Perelló S, Rubinós G, Mínguez O, Pascual L, Cortijo A, Martínez D, Aldomà A, Dalmases M, McEvoy RD, Barbé F; Spanish Sleep Network. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):359-367. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30271-1
29. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with non-sleepy obstructive sleep apnea. the RICCADSA randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:613-620. DOI: 10.1164/rccm.201601-0088OC
30. Shah N, Redline S, Yaggi HK, Wu R, Zhao CG, Ostfeld R, Menegus M, Tracy D, Brush E, Appel WD, Kaplan RC. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? *Sleep Breath*. 2013;17(2):819-26. DOI: 10.1007/s11325-012-0770-7

31. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol.* 2018;3:532–540. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0095
32. Laczay B, Faulx MD. Obstructive Sleep Apnea and Cardiac Arrhythmias: A Contemporary Review. *J Clin Med.* 2021;10(17):3785. DOI: 10.3390/jcm10173785
33. Blackwell JN, Walker M, Stafford P, Estrada S, Adabag S, Kwon Y. Sleep Apnea and Sudden Cardiac Death. *Circ Rep.* 2019;1(12):568–574. DOI: 10.1253/circrep.cr-19-0085
34. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, Patel N, Goulbourne C, Kumar S, Kane J, Hoffner H, Salifu M, McFarlane SI. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Sleep Disord Ther.* 2018;7(1):282. DOI: 10.4172/2167-0277.1000282
35. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
36. Deep Singh T. Abnormal Sleep-Related Breathing Related to Heart Failure. *Sleep Med Clin.* 2022;17(1):87–98. DOI: 10.1016/j.jsmc.2021.10.007
37. Holt, A, Bjerre, J, Zareini, B, Koch, H, Tønnesen, P, Gislason, GH, Nielsen, OW, Schou, M, Lamberts, M. Sleep apnea, the risk of developing heart failure, and potential benefits of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008684. DOI: 10.1161/JAHA.118.008684
38. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U, Horstkotte D, Wegscheider K. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1695–703. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv624
39. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, Pleister A, Abraham WT. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1463–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu522
40. Kholdani C, Fares WH, Mohsenin V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulm Circ.* 2015;5(2):220–7. DOI: 10.1086/679995
41. Shah FA, Moronta S, Braford M, Greene N. Obstructive Sleep Apnea and Pulmonary Hypertension: A Review of Literature. *Cureus.* 2021;13(4):e14575. DOI: 10.7759/cureus.14575
42. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970
43. Chen Y, Chen Y, Wen F, He Z, Niu W, Ren C, Li N, Wang Q, Ren Y, Liang C. Does continuous positive airway pressure therapy benefit patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea? A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2021;44(8):1041–1049. DOI: 10.1002/clc.23669.
44. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Sommoza M, Masa JF, González M, Sacristán L, Barbé F, et al; Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2407–2415. DOI: 10.1001/jama.2013.281250
45. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JC, de Souza F, Cardoso CR, Salles GF. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hy-*

- pertension. 2015;65(4):736-42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04852
46. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, Bernstein N, Chinitz L. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. JACC Clin Electrophysiol. 2015;1(1-2):41-51. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.02.014.
 47. Yancy, CW, Jessup, M, Bozkurt, B, Butler, J, Casey, DE, Jr, Colvin, MM, Drazner, MH, Filippatos, GS, Fonarow, GC, Givertz, MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136:e137-e161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
 48. Lisan, Q, Van Sloten, T, Marques Vidal, P, Haba Rubio, J, Heinzer, R, Empana, JP. Association of positive airway pressure prescription with mortality in patients with obesity and severe obstructive sleep apnea: the Sleep Heart Health Study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;145:509-515. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.0281

Article history:

Received: 21.02.2023

Revision requested: 25.02.2023

Revision received: 11.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

CARDIOVASCULAR DISEASES AND OBSTRUCTIVE SLEEP

APNEA SYNDROME. REVIEW

Mostbauer H.V., Bezrodnyi A.B., Rokyta O.I., Moskalenko Y.M., Shevchyk M.I.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

mostbauer@gmail.com

Background. Cardiovascular disease (CVD) is one of the main causes of morbidity and mortality among adults worldwide. On another hand, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is common in patients with CVD, and can worsen the patients prognosis due to late diagnosis.

Aim: to analyze and summarize the published researches about interrelation between CVD and OSAS, its influence on CVD, and the effects of continuous airway pressure (CPAP) treatment of OSAS on CVD in order to pay attention to OSAS potential risks, improve the investigation of this syndrome and management.

Materials and methods. Review of scientific literature in the international electronic scientometric databases PubMed, Google Scholar by key words for the period 2008-2023. The search was carried out by two independent authors. 150 sources were selected, 48 English-language articles of which met all the search criteria and were used for analysis.

Results. OSAS is one of the widespread sleep disorders that frequently occurs in patients with CVD, impairs quality of life. Its increases cardiovascular and all-cause mortality and cardiovascular morbidity. OSAS is observed in patients with arterial hypertension in 30-83%, coronary heart disease in 38-65%, stroke in 57-65%, heart failure in 12-55%, heart rhythm disorders - in 20-50%. In addition, the relationship between OSAS and diabetes, metabolic syndrome, insulin resistance, depression, and cognitive impairment has been established. OSAS is often not diagnosed or not diagnosed in time. Thus, there are data that 86-95% OSAS, clinically manifested, were missed diagnosis, that worsens the prognosis of such patients.

Conclusions. OSAS is a common sleep breathing disorder in patients with CVD that is often diagnosed late. Most studies have shown that OSAS worsens the CVD course and outcomes. Therefore early diagnosis and timely appropriate treatment reduce morbidity and mortality.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, cardiovascular diseases, coronary artery disease, arterial hypertension, continuous positive airway pressure (CPAP).

ВИКОРИСТАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ (огляд літератури)

Цуй Юнь Кай <https://orcid.org/0009-0001-8495-1502>
Шемет Я.А. <https://orcid.org/0009-0007-7118-0167>
Зяблицев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

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

cuiyunkai25@gmail.com

Актуальність. Стаття присвячена аналітичному огляду методів використання стовбурових клітин у лікуванні цукрового діабету (ЦД).

Ціль: проаналізувати, виходячи з даних літератури, перспективи застосування стовбурових клітин для лікування ЦД.

Матеріали та методи. Огляд наукової літератури в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science за ключовими словами за період 2017-2023 рр. Пошук здійснювався трьома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 98 джерел, з них використано 33, які відповідали критеріям пошуку.

Результати. ЦД є серйозною проблемою для системи охорони здоров'я в усьому світі, яка потребує розробки нових інноваційних та дієвих терапевтичних підходів. Використання стовбурових клітин є однією з таких перспективних стратегій розв'язку цього питання. Проаналізовано здатність стовбурових клітин до диференціації у різні клітини тіла, включаючи бета-клітини підшлункової залози. Проведені дослідження на тваринах продемонстрували здатність до покращення синтезу інсуліну і зниження рівня глюкози в крові. Використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД не є розповсюдженим підходом і потребує додаткових клінічних досліджень. Репрезентовано загальну інформацію про використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД та окреслено перспективи цього методу терапії.

Висновки. Використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД є перспективною технологією, яка може відкрити нові можливості для лікування цього захворювання. Проте необхідно провести більше досліджень, вирішити низку технічних, етичних та юридичних питань, а також встановити регуляторні стандарти для виробництва та застосування стовбурових клітин.

Ключові слова: клітинна терапія, медицина, інноваційна терапія, клінічні дослідження, ендокринні захворювання.

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) – хронічне захворювання, головною особливістю якого є високий рівень цукру в крові (стійка гіперглікемія). Ця хвороба є однією з найпоширеніших у світі та призводить до різноманітних ускладнень, а інколи – навіть смерті. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я ЦД стає однією з головних при-

чин смерті понад сімнадцяти мільйонів людей кожного року. Саме тому розробка нових методів лікування та профілактики не втрачає своєї актуальності [1].

Одним із методів лікування ЦД є використання органотерапії загалом і стовбурових клітин – зокрема. Це пов'язано з тим, що ці клітини мають унікальні характеристики, а

саме – здатність диференціюватись у різноманітні типи клітин організму [2].

Така особливість стовбурових клітин дозволяє використовувати їх для лікування різних хвороб, включаючи ЦД. Універсальність цього методу лікування пов'язана з тим, що цей тип клітин може замінювати пошкоджені тканини і органи у людини.

Щоправда, на сьогодні дослідження використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД є неоднозначними [3]. Методи лікування з використанням стовбурових клітин ще перебувають у стадії дослідження та потребують подальшого розвитку. Пошук нових та ефективних методів лікування ЦД є важливою проблемою для медичної галузі та суспільства загалом. Використання стовбурових клітин може стати одним з таких методів, тому дослідження в цій галузі мають велике значення для подальшого розвитку медицини та підвищення якості життя пацієнтів [4].

Ціль: проаналізувати, виходячи з даних літератури, перспективи застосування стовбурових клітин для лікування ЦД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Огляд наукової літератури в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science за ключовими словами за період 20017-2023 рр. Пошук здійснювався трьома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 98 джерел, з них використано 33, які відповідали критеріям пошуку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як зазначає А. Kotelban (2017), ЦД у всьому світі визнаний одним з найважливіших неінфекційних захворювань, поширеність якого набула характеру пандемії [5]. За даними Міжнародної діабетичної федерації кількість хворих на ЦД серед дорослого населення у світі до 2030 року складе 552,7 млн [6]. ЦД підвищує ризик розвитку захворювань артерій нижніх кінцівок у 2-4 рази і є у 12-20% пацієнтів із патологією периферичних артерій. Окрім того, ЦД є фактором, що погіршує віддалені резуль-

тати артеріальних реконструкцій при ішемії кінцівки.

На сьогодні, у зв'язку зі значним розвитком біотехнологій, стовбурові клітини стали об'єктом активних досліджень у медицині, зокрема у лікуванні ЦД. Одним із факторів, що впливає на результат лікування стовбуровими клітинами, є генетична спадковість пацієнта. Генетичні фактори можуть впливати на ефективність терапії, оскільки різні пацієнти можуть мати різний рівень відновлювальної здатності тканин, що є важливим показником до використання клітинної терапії [7].

Один з потенційних підходів до застосування стовбурових клітин у лікуванні ЦД полягає у використанні їх для генетичного інженерингу. Цей підхід полягає у введенні генів у стовбурові клітини, щоб вони перетворилися на певний тип клітин, який потім може бути використаний для лікування конкретного захворювання [8].

З іншого боку, підходи до лікування ЦД включають використання стовбурових клітин для моделювання цього захворювання та вивчення його патогенезу. Наприклад, клітини, які були зібрані від пацієнтів зі спадковими формами ЦД, можуть бути використані для вивчення генетичних мутацій, які можуть сприяти розвитку захворювання. Крім того, використання стовбурових клітин дозволяє проводити випробування ефективності нових препаратів для лікування ЦД [9].

Перспективним методом використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД є трансплантація клітин. Суть цього методу полягає у трансплантації ізольованих клітин підшлункової залози, які відповідають за вироблення інсуліну – гормону, який регулює рівень цукру в крові. Зазвичай клітини для такої трансплантації беруть з донорів або з тіла самого пацієнта.

Іншим методом використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД є перетворення (диференціація) цих клітин у клітини підшлункової залози, які виробляють інсулін. Матеріалом для видобутку цих клітин є два типи стовбурових клітин: ембріональні (отримують з зародка на ранніх стадіях розвитку) та дорослі

(беруть з різних джерел: кісткового мозку, живих тканин тощо) [10].

Видобуток ембріональних стовбурових клітин тягне за собою виникнення низки етичних проблем, оскільки така операція знищує зародок. Саме тому другий тип джерела отримання стовбурових клітин є прийнятним для наукової спільноти світу. Однак дослідження використання ембріональних стовбурових клітин продовжуються. Це пов'язано з тим, що результати цих досліджень можуть потенційно змінити можливості використання стовбурових клітин у лікуванні захворювань [11].

Наразі проводяться клінічні дослідження особливостей використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД. Зокрема, успішно використовують диференційовані клітини підшлункової залози, отримані з дорослих стовбурових клітин, для трансплантації пацієнтам з вищезазначеним захворюванням. Такі заходи сприяють зниженню рівня цукру в крові у пацієнтів із ЦД, поліпшуючи якість їх життя.

Вищезазначені дослідження засвідчують, що використання стовбурових клітин є новою перспективною методикою в лікуванні ЦД. Окрім того, їх використання доцільне в процесі роботи із ускладненнями вищезазначеної хвороби: порушеннями кровообігу, нейропатією, ретинопатією та іншими.

Ще одним перспективним напрямком досліджень використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД є актуалізація індукованих плюріпотентних стовбурових клітин (iPS-клітин). Це клітини, які отримують зі звичайних диференційованих клітин шляхом перепрограмування їх генетичної інформації. Вони можуть бути використані для отримання клітин будь-якої тканини організму, включаючи клітини підшлункової залози [12].

Проте наразі використання iPS-клітин для лікування ЦД ще потребує досліджень та вдосконалення методів отримання індукованих клітин. Окрім того, є низка проблем, пов'язаних з безпекою та ефективністю, що відтерміновує їх використання для лікування пацієнтів.

Поряд з використанням індукованих плю-

ріпотентних стовбурових клітин для лікування ЦД досліджують мезенхімальні стовбурові клітини (МСК). Особливістю цього типу клітин є здатність диференціюватися в різні клітини організму, а також протизапальна та імуномодуюча властивість. Саме тому використання МСК доцільно у процесі роботи із ускладненнями, які виникають у пацієнтів, хворих на ЦД, зокрема – у процесі протизапальної терапії [9].

Низка досліджень, проведених на тваринах та на людських клітинах, засвідчила можливість використання цього типу клітин для зниження глікемії та зменшення ускладнень ЦД. Також були проведені перші клінічні дослідження, що показали безпечність та потенційну ефективність використання мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні ЦД.

Зокрема, МСК доцільно використовувати для лікування ЦД через їхні патофізіологічні механізми, які полягають у вищезазначеній здатності цих клітин до диференціації в різні клітинні типи, включаючи інсулінові клітини підшлункової залози. Також МСК здатні виробляти і виокремлювати різні фактори росту та біоактивні молекули [13]. Першою чергою, це інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), фактор росту епідермальних клітин (EGF), фактор росту фібробластів (FGF) та інші. Такі фактори сприяють проліферації та диференціації інсулінових клітин і покращують функцію підшлункової залози [14].

Окрім того, МСК також можуть зменшувати запалення та окислювальний стрес в тканинах, сприяючи тим самим підвищенню чутливості до інсуліну. На сьогодні існує низка досліджень потенціалу лікування МСК в контексті ефективності їх застосування ЦД. До прикладу дослідження, яке показало, що ін'єкції МСК підшлункової залози у мишей з ЦД призвели до покращення глюкозотолерантності та зниження рівня глікозильованого гемоглобіну [15].

Ще один механізм, який може пояснювати корисність МСК у лікуванні ЦД, полягає в їхній здатності до інгібування апоптозу (програмованої клітинної смерті) інсулінових клітин в підшлунковій залозі, що може допомогти під-

тримувати їх кількість та забезпечити стійкий функціональний ефект [16].

Важливий аспект використання МСК у лікуванні ЦД полягає у їхній здатності до стимулювання регенерації тканин. До прикладу, вони можуть допомогти відновити втрачені бета-клітини підшлункової залози, сприяючи їх регенерації [17].

Вагому роль у лікуванні ЦД за допомогою МСК відіграє їхня протизапальна дія. Продуктивність цієї здатності МСК пов'язана з тим, що при ЦД запалення має хронічний характер, тому здатність до його зменшення покращує загальний стан пацієнтів [18].

Окрім того, останні дослідження показують, що МСК здатні сприяти покращенню функції ендотелію, що виникає при ЦД. Така здатність пов'язана з можливістю цих клітин сприяти відновленню судинної стінки та покращення кровообігу, що сприяє запобіганню ускладнень при цій хворобі [19].

Загалом, незважаючи на те, що дослідження застосування МСК лише розгортаються, вже зараз можна упевнено стверджувати про їхню ефективність та потенційну користь у лікуванні цієї патології. Проте необхідним є проведення низки досліджень для з'ясування механізму дії та встановлення найефективніших методів застосування МСК [20].

Існує декілька варіантів застосування цього типу клітин у процесі лікування ЦД. Найпоширенішим методом є безпосереднє введення клітин у кров або пряму у підшлункову залозу. Перший варіант спричиняє мігрування МСК до ушкодженого органу та взаємодію з ним, натомість безпосереднє введення у підшлункову призводить до дії прямо на бета-клітини та сприяє їх регенерації [21].

Означений метод може забезпечити максимальну концентрацію клітин в підшлунковій залозі та створити умови для їх прямої дії на інсулінопродукцію. Проте його використання складне, а також може спричинити ризик ураження підшлункової залози. [22].

Дослідження показують, що МСК можуть допомогти в регенерації бета-клітин, які відповідають за вироблення інсуліну. У людей з ЦД типу 1, бета-клітини знищуються через

автоімунну реакцію, тому регенерація цих клітин є важливим кроком у лікуванні цієї форми хвороби.

Щодо самої регенерації β -клітин, то тут можлива певна варіативність: так, МСК можуть діяти як прекурсори нових клітин, замінюючи пошкоджені бета-клітини. Іншим варіантом є здатність МСК до вироблення різноманітних факторів росту та цитокінів, які сприяють росту та диференціації клітин. До прикладу, дослідження показали, що МСК можуть виробляти IGF-1, який є важливим фактором розвитку та збереження бета-клітин [23].

Загальновідомим є протизапальний ефект МСК, який також важливий для лікування ЦД. Так, інфекції та запалення можуть призвести до зниження ефективності інсуліну та пошкодження бета-клітин, тому його локалізація і зменшення зазвичай допомагає зберегти функцію підшлункової залози та більш ефективно контролювати рівень глюкози в крові [24].

Закономірно, що використання МСК у лікування ЦД є перспективною технологією, проте необхідно враховувати багато факторів, які можуть вплинути на процес лікування. Зокрема, мовиться про індивідуальні особливості пацієнтів, дозування, а також чинники, які залежать від типу ЦД, стадії захворювання та інших чинників [14].

До прикладу, у мишей з ЦД типу 2, введення МСК призвело до покращення функції підшлункової залози та зниження рівня глюкози в крові. У дослідженнях на людях також було виявлено низку позитивних ефектів, такі як зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), що вказує на покращення контролю рівня глюкози в крові [25].

Наступним важливим аспектом є безпека використання МСК в лікуванні ЦД [26]. Незважаючи на те, що деякі дослідження вказують на безпечність процедури введення МСК, однак необхідно враховувати можливість побічних ефектів. Першою чергою, мовиться про імунні відповіді та ризик розвитку кровоносних захворювань. Для розробки ефективних методів лікування ЦД за допомогою МСК також важливо досліджувати оптимальні дози

та способи введення клітин, що можуть вплинути на їхню ефективність та безпеку.

Однак, дослідження в цій галузі все ще тривають, і необхідно бути обережними при застосуванні цього методу лікування. Вчені продовжують вивчати безпеку та ефективність МСК у лікуванні ЦД та інших захворювань, щоб забезпечити максимальну користь для пацієнтів [27].

Окрім цього, важливо знати, що МСК не є панацеєю для лікування ЦД та інших хвороб, і вони повинні бути застосовані в комплексній терапії разом з іншими методами. При лікуванні ЦД мають бути використані такі методи, як ліки, дієта та хірургічні втручання, у залежності від стану хворого та стадії захворювання [22].

Узагалі, МСК мають великий потенціал для лікування різних захворювань, включаючи ЦД, і дослідження у цій галузі продовжуються. Однак, необхідно продовжувати дослідження та контролювати можливі побічні ефекти, щоб забезпечити максимальну безпеку та ефективність при застосуванні МСК у клінічній практиці.

Важливим аспектом є вибір дози МСК, що буде введена в організм. Деякі дослідження показали, що низька доза МСК може бути менш ефективною в порівнянні з високою дозою. Однак, висока доза може збільшувати ризик небезпеки та побічних ефектів [28].

Отже, розробка ефективних методів введення та дозування МСК для лікування ЦД є важливою метою досліджень у цій області. Крім того, такі дослідження повинні оцінювати не тільки ефективність та безпеку МСК, а й їхні впливи на біохімічні та фізіологічні процеси в організмі, щоб бути впевненими у їхній безпечності та ефективності. Механізми дії МСК в лікуванні ЦД наразі вивчаються, але масовому використанню цього методу лікування заважає низка питань, пов'язаних із особливостями дозування, способом введення та загальною тривалістю лікування МСК [29].

Незважаючи на труднощі, деякі успіхи вже були досягнуті у використанні стовбурових клітин у лікуванні ЦД. До прикладу, у 2014 році було опубліковано результати першого клініч-

ного випробування, під час якого було успішно застосовано стовбурові клітини підшлункової залози для лікування ЦД типу 1 у людей. Згідно з даними дослідження, стовбурові клітини були безпечними та ефективними у відновленні функції підшлункової залози та зниженні рівня глюкози в крові у пацієнтів [30].

Окрім того, дослідження на тваринах показали, що стовбурові клітини можуть допомогти у відновленні бета-клітин підшлункової залози, які відповідають за вироблення інсуліну. Це може стати важливим кроком у лікуванні ЦД, оскільки саме дефект бета-клітин є головною причиною цього захворювання.

Одним з головних питань, яке потребує дослідження, є збільшення вітальності стовбурових клітин тканинах. Наразі, в процесі трансплантації стовбурових клітин, більшість з них гинуть протягом перших кількох днів, що зменшує ефективність процедури. Окрім того, деякі стовбурові клітини можуть викликати неконтрольований поділ, що призводить до утворення недоброякісних новоутворень [31].

Для розв'язання цих проблем потрібні детальніші дослідження ефективності використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД, а також вивчення можливих побічних ефектів від використання стовбурових клітин, включаючи ризик алергічних реакцій та імунної відповіді. Також важливим аспектом дослідження використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД є розробка ефективних методів діагностики та моніторингу пацієнтів, які пройшли процедуру пересадження стовбурових клітин [17].

Поряд із інноваційними методами лікування ЦД (до прикладу, з використанням стовбурових клітин) необхідно актуалізувати традиційні методи лікування, такі як інсулінотерапія та дієта. При цьому використання стовбурових клітин варто позиціонувати як доповнення вищезазначених методів, а також для покращення їх ефективності.

При цьому для того, щоб використання стовбурових клітин стало можливим в клінічній практиці, необхідно вирішити низку технічних, етичних та юридичних питань. Зокрема, необхідно розробити ефективні ме-

тоди отримання, розмноження та зберігання стовбурових клітин, а також забезпечити їх безпечну трансплантацію та створити нормативно-правову базу щодо таких процедур [32].

Одним з основних питань, які потрібно вирішити, є технічні аспекти вирощування та зберігання стовбурових клітин. Це включає розробку ефективних методів культивування клітин та забезпечення їх стійкості та безпеки під час зберігання та транспортування. Також необхідно встановити регуляторні стандарти для виробництва та застосування стовбурових клітин, а також розробити механізми контролю та моніторингу їх використання [33].

Зазначимо, що пошук нових методів лікування ЦД має також велике значення з економічної точки зору. Так, це захворювання часто призводить до непрацездатності та, інколи, інвалідності пацієнтів, що, своєю чергою, створює великі економічні втрати. Отже, розробка нових та ефективніших методів лікування ЦД може допомогти знизити економічний тягар, який лежить на системі охорони здоров'я [12]. Проте для того, щоб використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД стало реальністю, необхідно провести більше досліджень, вирішити низку технічних, етичних та юридичних питань, а також встановити регуляторні стандарти для виробництва та застосування стовбурових клітин. Важливим є визначення оптимального типу стовбурових клітин для кожного пацієнта, розробка стандартизованих протоколів для виділення та експансії стовбурових клітин, забезпечення узгодженості та відтворюваності результатів у різних лабораторних дослідженнях.

ВИСНОВКИ

Використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД є перспективною технологією, яка може відкрити нові можливості для лікування цього захворювання. Незважаючи на те, що застосування стовбурових клітин ще на ранній стадії, ця технологія має великий потенціал для майбутніх розробок. Проте для того, щоб використання стовбурових клітин у лікуванні ЦД стало реальністю, необхідно провести

більше досліджень, вирішити низку технічних, етичних та юридичних питань, а також встановити регуляторні стандарти для виробництва та застосування стовбурових клітин. Важливим є визначення оптимального типу стовбурових клітин для кожного пацієнта, розробка стандартизованих протоколів для виділення та експансії стовбурових клітин, забезпечення узгодженості та відтворюваності результатів у різних лабораторних дослідженнях.

Перспектива подальших досліджень. Незважаючи на всі ці виклики, терапія стовбуровими клітинами має великі перспективи для лікування ЦД. Для повного розуміння її потенційних переваг та обмежень необхідно проведення подальших досліджень.

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. Li F-X-Z, Lin X, Xu F, Shan S-K, Guo B, Lei L-M, et al. The role of mesenchymal stromal cells-derived small extracellular vesicles in diabetes and its chronic complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:780974. DOI: 10.3389/fendo.2021.780974.
2. Matsushita K. Heart failure and adipose mesenchymal stem cells. *Trends Mol Med*. 2020;26(4):369-79. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.01.003.
3. Liu Y, Zhao X, Li J, Zhou L, Chang W, Li J, et al. MiR-155 inhibits TP53INP1 expression leading to enhanced glycolysis of psoriatic mesenchymal stem cells. *J Dermatol Sci*. 2022;105(3):142-51. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2022.02.001.
4. Maacha S, Sidahmed H, Jacob S, Gentilcore G, Calzone R, Grivel J-C, et al. Paracrine mechanisms of mesenchymal stromal cells in angiogenesis. *Stem Cells Int*. 2020;2020:4356359. DOI: 10.1155/2020/4356359.
5. Kotelban AV. Evaluation the effectiveness of the treatment chronic catarrhal gingivi-

- tis in children with diabetes mellitus. *Clinical Dentistry*. 2017;(1).39-44. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/kl-stomat/article/view/7535>.
6. Гаращенко ОО, Коноваленко ВФ, Коноваленко СВ. Сучасні підходи до діагностики і лікування хворих на рак молочної залози. *Онкологія*. 2021;23(1-2):1-9. Available from: <https://www.oncology.kiev.ua/article/9320/suchasni-pidxodi-do-diaagnostiki-i-likuvannya-xvorix-na-rak-molochnoi-zalozii>.
 7. Ye L, Li L, Wan B, Yang M, Hong J, Gu W, et al. Immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1). DOI: 10.1186/s13287-017-0542-1.
 8. Missoum A. Recent updates on mesenchymal stem cell based therapy for acute renal failure. *Curr Urol*. 2020;13(4):189-99. DOI: 10.1159/000499272.
 9. Godovanets O, Kitsak T, Halchuk K, Sauka E. Odontogenic stem cells and their prospects in practical use (literature review). *Bukovinian Med Her*. 2021;25(4(100)):117-22. DOI: 10.24061/2413-0737.xxv.4.100.2021.20.
 10. Peng B-Y, Dubey NK, Mishra VK, Tsai F-C, Dubey R, Deng W-P, et al. Addressing stem cell therapeutic approaches in pathobiology of diabetes and its complications. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1-16. DOI: 10.1155/2018/7806435.
 11. Motawea SM, Noreldin RI, Naguib YM. Potential therapeutic effects of endothelial cells trans-differentiated from Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells on altered vascular functions in aged diabetic rat model. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12(1):40. DOI: 10.1186/s13098-020-00546-y.
 12. Zhang Y, Chen W, Feng B, Cao H. The clinical efficacy and safety of stem cell therapy for diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Aging Dis*. 2020;11(1):141-3. DOI: 10.14336/AD.2019.0421.
 13. Qin C, Li Y, Wang K. Functional mechanism of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of animal models with Alzheimer's disease: Inhibition of neuroinflammation. *J Inflamm Res*. 2021;14:4761-5. DOI: 10.2147/JIR.S327538.
 14. An T, Chen Y, Tu Y, Lin P. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles in the treatment of diabetic foot ulcers: Application and challenges. *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(2):369-78. DOI: 10.1007/s12015-020-10014-9.
 15. Sávio-Silva C, Soinski-Sousa PE, Simplicio-Filho A, Bastos RMC, Beyerstedt S, Rangel ÉB. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells in a pre-clinical model of diabetic kidney disease and obesity. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1546. DOI: 10.3390/ijms22041546.
 16. Sufianov A, Kostin A, Begliarzade S, Kudriashov V, Ilyasova T, Liang Y, et al. Exosomal non coding RNAs as a novel target for diabetes mellitus and its complications. *Noncoding RNA Res*. 2023;8(2):192-04. DOI: 10.1016/j.ncrna.2023.02.001.
 17. Bhansali S, Dutta P, Yadav MK, Jain A, Mudaliar S, Hawkins M, et al. Autologous bone marrow-derived mononuclear cells transplantation in type 2 diabetes mellitus: effect on β -cell function and insulin sensitivity. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(1). DOI: 10.1186/s13098-017-0248-7.
 18. Suvakov S, Richards C, Nikolic V, Simic T, McGrath K, Krasnodembskaya A, et al. Emerging therapeutic potential of mesenchymal stem/stromal cells in preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(5):37. DOI: 10.1007/s11906-020-1034-8.
 19. da Silva JS, Gonçalves RGJ, Vasques JF, Rocha BS, Nascimento-Carlos B, Montagnoli TL, et al. Mesenchymal stem cell therapy in diabetic cardiomyopathy. *Cells*. 2022;11(2):240. DOI: 10.3390/cells11020240.
 20. Wang Y, Liu J, Wang H, Lv S, Liu Q, Li S, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate diabetic kidney disease through the NLRP3 signaling pathway. *Stem Cells*. 2023;sxad010. DOI: 10.1093/stmcls/sxad010.
 21. Wu Y, Zhang C, Guo R, Wu D, Shi J, Li L, et al. Mesenchymal stem cells: An overview of their potential in cell-based therapy for diabetic nephropathy. *Stem Cells Int*. 2021;2021:6620811. DOI: 10.1155/2021/6620811.
 22. Yan H, Ding Y, Lu M. Current status and Prospects in the treatment of Erectile Dysfunction by adipose-Derived Stem Cells in the Diabetic Animal Model. *Sex*

- Med Rev. 2020;8(3):486-91. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.09.006.
23. Yi S, Cong Q, Zhu Y, Xu Q. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in metabolic-associated fatty liver disease. *Stem Cells Int.* 2023;2023:3919002. DOI: 10.1155/2023/3919002.
 24. Zhang L, Wang Q, Su H, Cheng J. Exosomes from adipose derived mesenchymal stem cells alleviate diabetic osteoporosis in rats through suppressing NLRP3 inflammasome activation in osteoclasts. *J Biosci Bioeng.* 2021;131(6):671-8. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2021.02.007.
 25. Bani Hamad FR, Rahat N, Shankar K, Tsouklidis N. Efficacy of stem cell application in diabetes mellitus: Promising future therapy for diabetes and its complications. 2021;13(2):e13563. DOI: 10.7759/cureus.13563.
 26. Dama G, Du J, Zhu X, Liu Y, Lin J. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells: A promising therapeutic option for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;195(110201):110201. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.110201.
 27. Bray ER, Kirsner RS, Badiavas EV. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as an advanced therapy for chronic wounds. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2022;14(10):a041227. DOI: 10.1101/cshperspect.a041227.
 28. Zang L, Hao H, Liu J, Li Y, Han W, Mu Y. Mesenchymal stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9(1):36. DOI: 10.1186/s13098-017-0233-1.
 29. Prudnikov IM, Tsyvkin VM, Smirnov AM, Pristash IV, et al. Human hematopoietic stem cells generate exosomes containing active proteasomes but not caspases. *Fiziol Zh.* 2020;66(6):13-20. DOI: 10.15407/fz66.06.013.
 30. Palomares T, Cordero M, Bruzos-Cidon C, Torrecilla M, Ugedo L, Alonso-Varona A. The neuroprotective effect of conditioned medium from human adipose-derived mesenchymal stem cells is impaired by N-acetyl cysteine supplementation. *Mol Neurobiol.* 2018;55(1):13-25. DOI: 10.1007/s12035-017-0714-0.
 31. Afify SM, Seno M. Conversion of stem cells to cancer stem cells: Undercurrent of cancer initiation. *Cancers (Basel).* 2019;11(3):345. DOI: 10.3390/cancers11030345.
 32. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N, et al. Ethical and safety issues of stem cell-based therapy. *Int J Med Sci.* 2018;15(1):36-45. DOI: 10.7150/ijms.21666.
 33. Rahim F, Arjmand B, Shirbandi K, Payab M, Larijani B. Stem cell therapy for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of metabolomics-based risks and benefits. *Stem Cell Investig.* 2018;5:40. DOI: 10.21037/sci.2018.11.01.

Article history:

Received: 20.03.2023

Revision requested: 22.03.2023

Revision received: 25.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

THE USE OF STEM CELLS IN THE TREATMENT OF DIABETES

Cui Yun Kai, Shemet Ya.A., Ziablitsev S.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

cuiyunkai25@gmail.com

Background. The article is devoted to an analytical review of the methods of using stem cells in the treatment of diabetes mellitus (DM).

Aim: to analyze, based on the data of the literature, the prospects of using stem cells for the treatment of DM.

Materials and methods. Review of scientific literature in the international electronic scientometric databases PubMed, Scopus, Web of Science by keywords for the period 20017-2023. The search was carried out by three independent authors. 98 sources were selected for analysis, of which 33 were used that met the search criteria.

Results. DM is a serious problem for the health care system worldwide, which requires the development of new innovative and effective therapeutic approaches. The use of stem cells is one such promising strategy for solving this problem. The ability of stem cells to differentiate into various body cells, including beta cells of the pancreas, was analyzed. Animal studies have demonstrated the ability to improve insulin synthesis and lower blood glucose levels. The use of stem cells in the treatment of DM is not a widespread approach and requires additional clinical studies. General information on the use of stem cells in the treatment of diabetes is presented and the prospects of this method of therapy are outlined.

Conclusions. The use of stem cells in the treatment of diabetes is a promising technology that may open new opportunities for the treatment of this disease. However, more research needs to be done, a number of technical, ethical, and legal issues need to be addressed, as well as regulatory standards for the production and use of stem cells.

Key words: cell therapy, medicine, innovative therapy, clinical research, endocrine diseases.

**ДО 115-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ
УЧНЯ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, ВИДАТНОГО ПАТОФІЗІОЛОГА,
ВЧЕНОГО І ПЕДАГОГА
МИКОЛИ НИКИФОРОВИЧА ЗАЙКА**



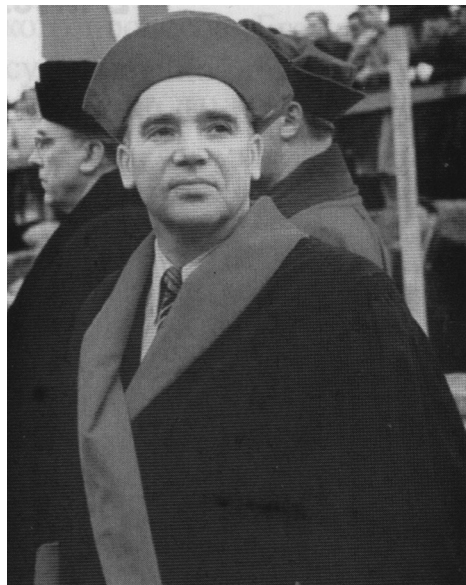
22 березня 2023 р. виповнилося 115 років з дня народження академіка, заслуженого діяча науки, Лауреата державної премії в галузі науки, доктора медичних наук, професора Миколи Никифоровича Зайка, який з 1960 по 1986 роки очолював кафедру патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (в ті роки – Київського медичного інституту імені О.О. Богомольця).

Визначний вчений, талановитий організатор науки, чудовий педагог, він зробив неоціненний внесок у розвиток патофізіології, сприяв зміцненню авторитету Київського медичного інституту.

Микола Никифорович пройшов яскравий шлях становлення як науковець і педагог. Під час навчання на медичному факультеті, курс патологічної фізіології він пройшов безпосередньо у О.О. Богомольця. Як обдарованого випускника, О.О. Богомольць рекомендував М.Н. Зайка до вступу до аспірантури, після закінчення якої він працював в Інституті експериментальної медицини під керівництвом таких видатних вчених, як професор Ю.С. Лондон, академік М.М. Анічков.

Водночас Микола Никифорович займався викладацькою діяльністю на кафедрі патологічної фізіології, яку очолював один із найстаріших учнів О.О. Богомольця професор Л.Р. Перельман. У 1949 р. під керівництвом М.М. Анічкова він захистив докторську дисертацію «Експериментальні дослідження нейропаралітичного кератиту», яка стала його першою фундаментальною роботою з проблем нервової трофіки – наукового напрямку його подальшої діяльності.

У 1950 р. М.Н. Зайка було обрано завідувачем кафедри патологічної фізіології Одеського медичного інституту, де він працював до 1960 р. Тут він організував одну з перших в Україні радіоізотопну лабораторію, що розширило можливості патофізіологічних досліджень, зокрема при вивченні ролі гістогематичних бар'єрів в організмі в нормальних і патологічних умовах.



1955-1957 рр. Микола Никифорович перебував у науковому відрядженні у м. Єна (Німеччина), де він організував першу самостійну кафедру в університеті ім. Ф. Шиллера, а також радіоізотопну лабораторію. Уряд високо оцінив діяльність М.Н. Зайка, нагородивши його медаллю «За заслуги перед державою», а керівництво університету м. Єна вручило йому медаль ім. Ф. Шиллера.

У 1960 р. М.Н. Зайка було обрано завідувачем кафедри патологічної фізіології Київського медичного інституту імені О.О. Богомольця, і на цій посаді він працював до 1986 р., після чого, до кінця свого життя (1991 р.), обіймав посаду професора кафедри.

Микола Никифорович мав славу найкращого лектора медичного інституту. Маючи виразну зовнішність, красивий за тембром голос, демонструючи бездоганне знання мови, своїм темпераментом, енергійним викладанням чітко вибудованого змісту лекції він відразу захоплював слухачів. Микола Никифорович дуже ретельно готувався як до студентських лекцій, так і до виступів перед науковцями і лікарями, приділяючи велику увагу ілюстративному матеріалу, який він готував власноруч. Лекції він вважав одним із найважливіших елементів навчання студентів.

Микола Никифорович захоплювався фотографуванням. У його фотоколекції були чудові знімки, і навіть портрети багатьох відомих людей.

За часів його завідування кафедра за результатами своєї діяльності багато років визнавалася найкращою і на факультеті, і в інституті, була переможцем в різного роду змаганнях і мала багато відзнак.

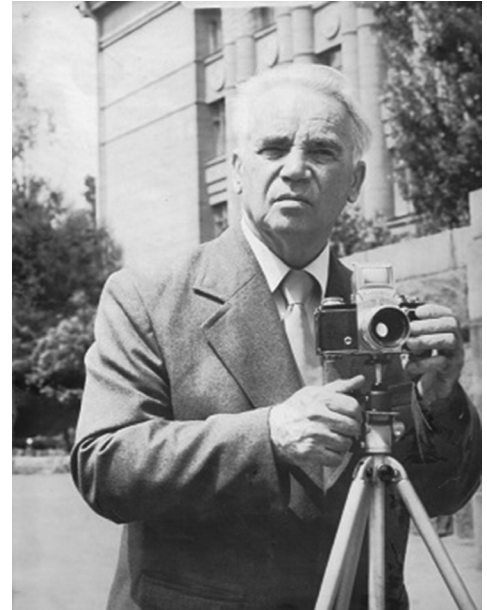
Як учений-патофізіолог, Микола Никифорович разом із своїми учнями, співробітниками кафедри багато років розробляв одну із важливих медико-біологічних проблем – проблему нервової трофіки і нейрогенних дистрофій.

Було розроблено експериментальні моделі нейродистрофічного процесу шляхом вибіркового перетину чутливих, рухових, симпатичних і парасимпатичних нервів, вивчено постденерваційні зміни в різноманітних органах і тканинах із застосуванням морфологічних, біохімічних і функціональних методів дослідження, що дало змогу встановити закономірності розвитку нейродистрофічного процесу. Матеріали досліджень було опубліковано в численних журналах і збірниках наукових праць, вони доповідались на наукових конференціях і з'їздах.

Як організатор науки, М.Н. Зайко майже 30 років очолював спочатку Київське, а потім Українське наукові товариства. Під його керівництвом і за його безпосередньої активної участі було проведено майже всі республіканські конференції патофізіологів до 1991 року.

Микола Никифорович був Учителем з великої літери, і до нього охоче тягнулася наукова молодь, до якої він ставився з великою повагою. Все те найкраще, що він отримав від своїх славетних вчителів, всі ті знання і досвід, якими він володів, він щиро дарував своїм учням, серед яких багато відомих учених – академік НАН та НАМН України Г.М. Бутенко, академік НАМН України О.Г. Резніков, члени-кореспонденти НАМН України Е.В. Гюллінг і В.А. Міхньов, член-кореспондент АПН України Ю.В. Биць, професори О.В. Атаман, В.О. Горбань, Л.О. Попова, О.І. Сукманський та інші.

За час роботи на кафедрі патофізіології в Київському медичному



М.Н. Зайко (у центрі) з учнями під час патофізіологічного експерименту. Зліва В.О. Горбань, другий ряд – Н.С. Смирнова і Ю.В. Биць.

інституті він підготував 7 докторів наук і 13 кандидатів наук, а в цілому за 57 років наукової і педагогічної діяльності під його керівництвом підготовлено 23 доктори наук і 36 кандидатів наук. Багато з його учнів очолювали і продовжують очолювати кафедри патологічної фізіології у закладах вищої медичної освіти, лабораторії в науково-дослідних інститутах.

Одним з найбільших досягнень М.Н. Зайка було створення авторського колективу, який під його керівництвом написав і видав у 1977 році підручник «Патологічна фізіологія», визнаний одним із найкращих підручників для студентів, а у 1981 році колектив авторів (серед них 7 співробітників кафедри) отримав Державну премію України. Підручник багато років перевидавався, був виданий українською, російською, англійською і румунською мовами.

Ще одним із задуманих і реалізованих ним проєктів було започаткування у 1974 році щорічних читань імені О.О. Богомольця, як данини пам'яті великому ученому, під керівництвом якого він робив свої перші кроки в науці. Ці читання набули великої популярності, і в них охоче брали участь відомі вчені, як патофізіологи, так і представники інших медичних і біологічних спеціальностей.

Ім'я М.Н. Зайка – людини благородної душі і великого розуму назавжди збережеться у вдячній пам'яті його учнів, в історії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, історії кафедри патофізіології, якій Микола Никифорович Зайко присвятив понад 30 років свого творчого життя.

*З безмежною повагою до Вчителя, колектив кафедри патофізіології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця*



З глибоким сумом повідомляємо, що 25.01.2023 р. пішла з життя професор, доктор медичних наук, завідувачка кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Панова Тетяна Іванівна

Тетяна Іванівна закінчила Донецький державний університет у 1981 р., захистила кандидатську дисертацію з нейрофізіології у 1994 р., докторську – у 2009 р. На кафедрі вона пройшла шлях від старшого лаборанта до професора, має 250 наукових публікацій, 5 підручників, відповідала секретар редколегії журналу «Медична наука України»; академік ГО «Національна Академія наук вищої освіти України». Нагороди – медаль академіка В.М. Казакова, грамоти МОЗ України, медаль імені О.О. Богомольця НАН ВО України.

З 2014 року працювала у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця професором на кафедрі нормальної фізіології, а з 2018 року завідувачкою кафедри патофізіології, де багато зробила для покращення навчально-методичної роботи, укріплення матеріально-технічної бази кафедри, організації музею імені О.О. Богомольця.

Висловлюємо щирі співчуття рідним та близьким покійної!
Вічна і світла пам'ять!

*Колектив кафедри патофізіології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця*