

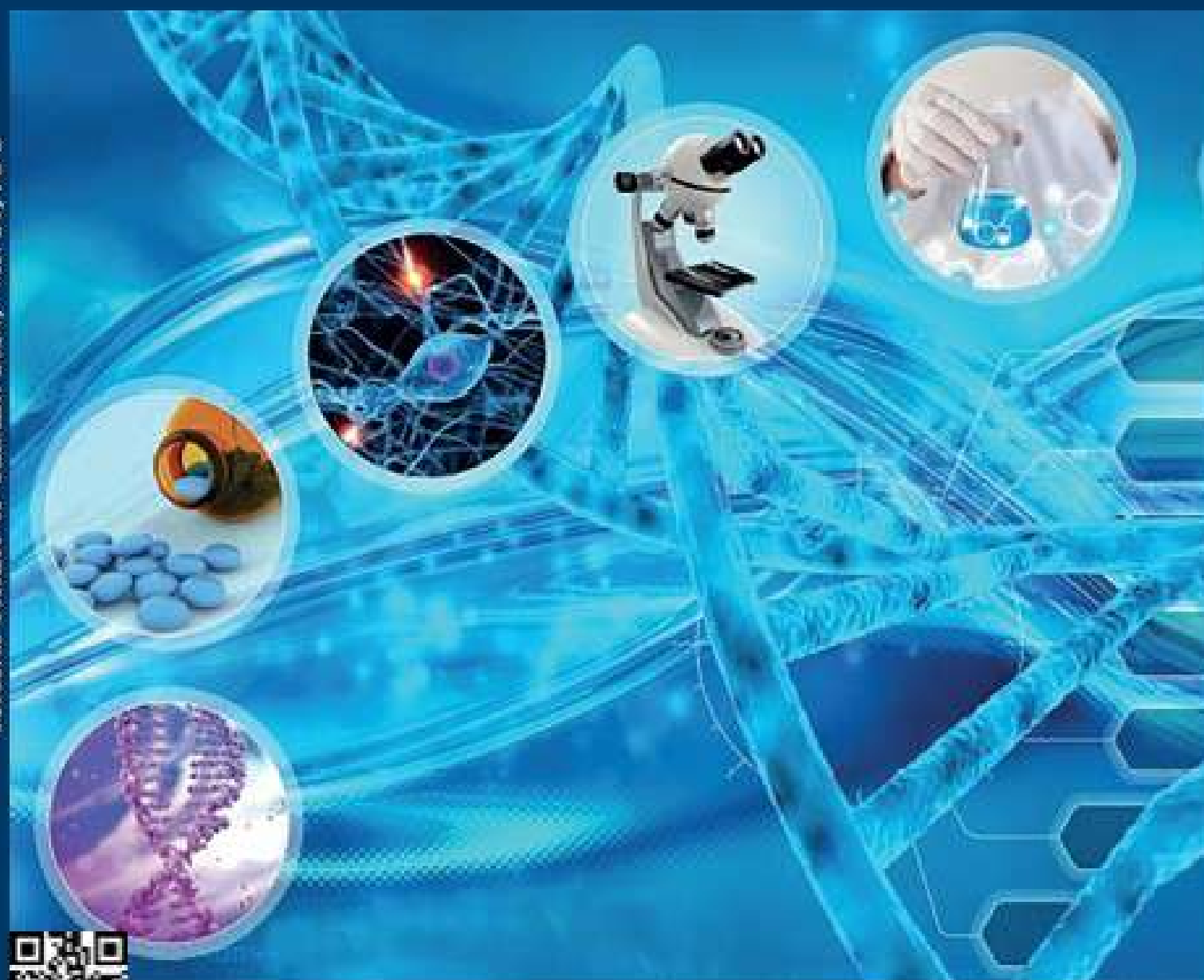
ISSN 2664-472X

с ISSN 2664-4739

Medical Science of Ukraine

Медицина наука України

2024, Vol. 20, № 2



Medical Science of Ukraine. 2024, vol. 20, № 2



ISSN 2664-472X
e-ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Medical science of Ukraine
2024, Vol. 20, № 2

Certificate of state registration:
KB № 21521-11421 IP dated 18.08.2015

Periodicity:
published four times a year

Scientific and practical journal in the field: Medicine.
Distributed in Ukraine and abroad

Founder:
Bogomolets National Medical University

Editor in Chief: Zemakov S. V.

Deputy Editor-in-Chief:
Kasyura O. A., Babal N. (Germany)

Members of the editorial board:

Oruzova O. V. (Sweden), Oruzo S. O. (USA), Babal N. (Germany),
Srinivasan H. M. (Canada), Shantti Sh. (India), Omelchuk S. T.,
Zakharash I. M., Zishitsov S. V., Nishchikivska I. V.,
Khaytovych M. V., Iarmenko O. B., Natus I. V., Dyndak O. A.,
Guryanov V. O., Chaly R. O., Dohna M. B., Zhugulovych Z. E.,
Zhabondir D. O., Vymakivskyi B. M., Mykhailashenko B. V.,
Hishko Ia. A., Nishchikivska I. V., Netyazhchenko N. V., Kufashina Y. A.,
Vygonovska O. V. (Ukraine)

The journal «Medical Science of Ukraine» is included in the list of scientific professional editions of Ukraine (category «B»), which are recommended for publication of dissertation materials for obtaining scientific degrees of the doctor of sciences (Sc.D.) and candidate of sciences (Ph.D.).

Branch of science - medical sciences in the following specialties:

221 – Dentistry
222 – Medicine
224 – Technologies of medical diagnostics and treatment
225 – Medical psychology
226 – Pharmacy, industrial pharmacy
227 – Physical therapy, occupational therapy
228 – Pediatrics
229 – Public Health

Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 28th of November, 2020, No. 1471 (Appendix 3, paragraph 44)

Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 13th of March, 2017, No. 374

The decision of the State Accreditation Commission of Ukraine on 18th of November, 2009, № n 1-05/5

Address of the editor:
Shvetschenko's boulevard, 13, Kyiv, 01601

For correspondence:
01601, Kyiv, Shvetschenko's boulevard, 13
Tel/fax (044) 234-69-75; (050) 328-23-87

Web-site: msu-journal.com

E-mail: msu@msu.ua; msv1945@gmail.com

For the reliability of the information in the publications, the authors of the article bear responsibility. Author's materials do not always reflect the point of view of the editorial staff.
In case of reprinting the reference is required.

Signed for print on July 05, 2024
Conditional printed sheets 20. Format 60x84 1/8.
Circulation 500 copies.
Published by Publishing House Book-plus Ukraine, Kyiv, Avenue
Borotivskiy, 34
Phone: +38 (067) 403 55 03, +38 (044) 492 04 28
E-mail: bookplus@ukr.net

Certificate of the subject of publishing DE № 4904 dated May 28, 2013

ISSN 2664-472X
e-ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Медицина науки
Україна 2024, Т. 20, № 2

Свідоцтво про державну реєстрацію:
KB № 21521-11421 IP від 18.08.2015

Періодичність видання:

1 раз на квартал
Галузь науки: медицина
Категорія: Б
Статус видання: рекомендованість в Україні та за кордоном

Засновник:

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Головний редактор: Земakov С. В.

Заступник редактора:

Касюра О. А., Бабал Н. (Німеччина)

Члени редакційної:

Oruzova O. V. (Швеція), Oruzo S. O. (США), Babal N. (Німеччина),
Srinivasan H. M. (Канада), Shantti Sh. (Індія),
Омелчук С. Т., Захараш І. М., Зішитсов С. В.,
Ніщківська І. В., Хайтович М. В., Ярменко О. В., Натус І. В.,
Дюндак О. А., Гурянов В. Г., Чалий Р. О., Дошна М. Б., Жугович З. Е.,
Жабондір Д. Г., Вимаківський Б. М., Михайлашенко Б. В.,
Ушко І. А., Ніщківська І. В., Нетязьченко Н. В., Куфашіна Я. А.,
Вигонівська О. В. (Україна)

Журнал «Медицина науки України» включено в категорію «Б» — перелік наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації дисертаційних матеріалів на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та доктора філософії у галузі «Медицина», спеціальності:

221 – стоматологія
222 – медицина
224 – технології медичної діагностики та лікування
225 – медична психологія
226 – фармація, промислова фармація
227 – фізична терапія, ерготерапія
228 – педіатрія
229 – громадське здоров'я

Наказ Міністерства освіти та науки України від 26.11.2020,
№ 1471 (Додаток 3, пункт 44)

Наказ Міністерства освіти та науки України від 13.03.2017, № 374
Постанова Президії Верховної Академії Наук України від
18.11.2009, № n 1-05/5

Адреса редакції:

01601, м. Київ, вулиця Швєтченка, 13

Для кореспонденції:

01601, м. Київ, вулиця Т. Шевченка 13
Тел./факс (044) 234-69-75; моб. (050) 328-23-87 (коментар)

Сайт журналу: msu-journal.com

E-mail: msu@msu.ua; msv1945@gmail.com

За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несут автори статей. Авторські матеріали не завжди відображають точку зору редакції.
При повторенні посилання обов'язкове.

Підписано до друку 05.07.2024
Ум. друк. арс. 20. Формат 60x84 1/8.
Тираж 500 прим.
Надруковано у ТОВ «Бук-плюс»
Україна, м. Київ, проспект Героїв Сталін, 34
Телефони: +38 (067) 403 55 03, +38 (044) 492 04 28
E-mail: bookplus@ukr.net

Свідоцтво про державну реєстрацію DE № 4904 від 28.05.2013 р.

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2024. Т. 20, № 2
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2024>
Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА		CONTENT CLINICAL MEDICINE
<i>Рибачук О.В.</i> Вплив чинників прогресії діабетичної ретинопатії на вміст кластеру диференціювання хемокіну CD54 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу	3	<i>Rybachuk O.V.</i> Influence of factors of the progression of diabetic retinopathy on the content of blood serum cluster of differentiation chemokine CD54 in the of patients with type 2 diabetes
<i>Sudhanshu Kacker, Ravi Saini, Naina Jangid, Jitender Sorout, Ambrin Zenab, Preeti Bishnoi</i> Максимальна аеробна потужність (VO2max): комплексний погляд	12	<i>Sudhanshu Kacker, Ravi Saini, Naina Jangid, Jitender Sorout, Ambrin Zenab, Preeti Bishnoi</i> Maximal aerobic capacity (VO2max): a comprehensive overview
<i>Дядик О.О., Коваль О.М.</i> Морфологічне обґрунтування ретром'язевої алопластики при діастазі прямих м'язів живота	21	<i>Diadyk O.O., Koval O.M.</i> Morphological justification of retromuscular alloplasty in diastasis of rectus abdominal muscles
<i>Мотречко О.О.</i> Результати стентування відкритої артеріальної протоки, як методу збагачення легеневого кровотоку у когортах новонароджених та дітей першого року життя	29	<i>Motrechko O.O.</i> Patent ductus arteriosus stenting in newborns and infants with cyanotic congenital heart defects: experience and outcomes
<i>Марушко Є.Ю., Маньковський Г.Б., Джунь Я.Ю.</i> Коронарна мікрovasкулярна дисфункція у пацієнтів після ургентного черезшкірного коронарного втручання на фоні гострого коронарного синдрому	39	<i>Marushko Y.Yu., Mankovsky G.B., Dzhun Y.Yu.</i> Coronary microvascular dysfunction in patients after urgent percutaneous coronary intervention due to acute coronary syndrome
<i>Соколенко М.О., Соколенко А.А., Соколенко Л.С.</i> Вплив поліморфізму генів, тяжкості клінічного перебігу хвороби та поєднання із супутньою патологією на клітинну та загальну реактивність у хворих на COVID-19	45	<i>Sokolenko M.O., 1 Sokolenko A.A., 2 Sokolenko L.S.</i> Influence of gene polymorphism, severity of clinical course of the disease and combination with comorbidities on cellular and general reactivity in patients with COVID-19
<i>Москалюк В.Д., Кравчук І.І., Рандюк Ю.О.</i> Особливості дерматомікозів на фоні ВІЛ-інфекції	53	<i>Moskaliuk V.D., Kravchuk I.I., Randiuk Yu. O.</i> Characteristics of dermatomycosis against the background of HIV-infection
<i>Крецу Н.М., Ластівка І.В., Кузьменко Л.М.</i> Лейциноз в практиці лікаря-неонатолога (клінічний випадок)	59	<i>Kretsu N.M., Lastivka I.V., Kuzmenko L.M.</i> Leucinosi in the practice of a neonatologist (clinical case)

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА		THEORETICAL MEDICINE
Чалий К.О., Кривенко І.П., Андрійчук М.Д. Кінетичне моделювання біохімічних реакцій із застосуванням аналітичного інструментарію MATHCAD	68	Chalyy K.O., Kryvenko I.P., Andriychuk M.D. Kinetic modelling of biochemical reactions using mathcad analytical toolkit
Вастьянов Р.С., Стоянов О.М., Олексюк-Нехамес А.Г., Калашиников В.Й., Бакуменко І.К., Грузевський О.А., Садовий О.С. Клініко-експериментальне обґрунтування патогенетичного лікування діабетичного ураження периферичної нервової системи	79	Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Oleksyuk-Nekhames A.H., Kalashnikov V.Y., Bakumenko I.K., Gruzevskyi O.A., Sadovyi O.S. Clinical-experimental justification of pathogenetic treatment of diabetic damage of the peripheral nervous system
Приходько С.О., Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Стельмашук П.О., Данилевич В.П. Структурна організація крайового та грудного ядер задніх рогів спинного мозку людини у пренатальному періоді	90	Prykhodko S.O., Shkolnikov V.S., Zalevskiy L.L., Stelmashchuk P.O., Danylevych V.P. Structural organization of the marginal and thoracic nuclei of the posterior horns of the human spinal cord in the prenatal period
ПЕДІАТРІЯ		PEDIATRICS
Волошин О. М., Марушко Ю. В., Савченко І. І. Інтегрований аналіз імунологічних показників крові в дітей дошкільного віку з повторними респіраторними інфекціями	96	Voloshin O. M., Marushko Yu. V., Savchenko I. I. Integrated analysis of immunological blood parameters in preschool children with recurrent respiratory infections
МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ		MEDICAL PSYCHOLOGY
Красюк С. П. Визначення задоволеності студентів iii–vi курсів Проходженням практики на клінічних базах кафедр і в Університетській клініці НМУ імені О. О. Богомольця	106	Krasiuk S.P. Determination of satisfaction of students of iii-vi courses purchase of practice at the clinical bases of department i in the University clinic of NMU named after O. O. Bohomoltsa
ОГЛЯДИ		REVIEWS
Гринзовська А.А., Бобир В.В. Нові стратегії у боротьбі зі збудниками грибкових інфекцій	115	Hrynzovska A.A., Bobyr V. V. New strategies in combating fungal pathogens
Сердюк А.В. Фактори ризику та прогностичні моделі діабетичної ретинопатії та можливості прецизійної медицини (аналітичний огляд літератури)	126	Serdyuk A. V. Risk factors and prognostic models of diabetic retinopathy and opportunities of precision medicine (analytical review)
Маракушин Д.І., Булініна О.Д., Ісаєва І.М., Кармазіна І.С., Маслова Н.М. Вплив стресу на емоційне здоров'я та когнітивні функції	136	Marakushyn D.I., Bulynina O.D., Isaieva I.M., Karmazina I.S., Maslova N.M. Impact of stress on emotional health and cognitive function
Романуха В. В. Целиакія: нові можливості діагностики та менеджменту	143	Romanukha V. V. Celiac disease: new possibilities for diagnosis and management
Антоненко А.М., Борисенко А.А., Мельничук Ф.С., Ткаченко І.В. Європейські підходи та регуляторні механізми еколого-гігієнічного моніторингу з позицій потенційної гармонізації та імплементації у вітчизняне законодавство	152	Antonenko A.M., Borysenko A.A., Melnichuk F.S., Tkachenko I.V. European approaches and regulatory mechanisms of ecological and hygienic monitoring from the perspective of potential harmonization and implementation into domestic legislation

ВПЛИВ ЧИННИКІВ ПРОГРЕСІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ НА ВМІСТ КЛАСТЕРУ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ХЕМОКІНУ CD54 В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Рибачук О.В. <http://orcid.org/0009-0005-7410-9310>

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

epkophthalmology@gmail.com

Актуальність. Раннім критичним кроком у розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) є адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин, що контролюється та опосередковується специфічними молекулами-маркерами адгезії CD54 (ICAM-1), CD106 (VCAM-1), Р-селектин та Е-селектин. Проте вплив факторів прогресії ДР на вміст CD54 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу на різних стадіях ДР в літературі висвітлено недостатньо.

Ціль: зробити оцінку впливу чинників прогресії діабетичної ретинопатії (вік, стать, стан компенсації діабету) на вміст хемокину CD54 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії.

Матеріал та методи. Проведено відкрите одноцентрове одномоментне вибіркове спостережне дослідження із залученням 82-х дорослих пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР (148 очей). Офтальмологічне обстеження включало візометрію, периметрію, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію. Концентрацію розчинної форми CD54 в сироватці крові визначали імуноферментним аналізом. Статистичний аналіз включав дисперсійний аналіз і регресійний аналіз. Відмінності вважали статистично значущими якщо $p < 0.05$.

Результати. Виявлено вірогідне зменшення концентрації sICAM-1 сироватки крові при збільшенні ступеня тяжкості ДР у хворих із вмістом $HbA1c > 7,5\%$. При прогресуванні ДР виявлено вірогідне збільшення концентрації sICAM-1 на II стадії ДР при застосуванні інсулінотерапії.

Висновки. Концентрація розчинної CD54 сироватки крові у хворих із рівнем $HbA1c > 7,5\%$ при збільшенні стадії діабетичної ретинопатії вірогідно зменшується ($p = 0,05$), а у хворих на інсулінотерапії вміст sICAM-1 на II стадії діабетичної ретинопатії вірогідно більше, ніж у хворих, що приймають ПЦЗП ($p = 0.003$).

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2 типу; CD54.

Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) або діабетична хвороба сітківки ока є одним із основних найпоширеніших і важких мікросудинних ускладнень цукрового діабету (ЦД). ДР є високоспецифічним нейроваскулярним ускладненням, поширеність якого сильно корелює з тривалістю діабету та з рівнем глікемічного контролю. Зведений мета-аналіз (META-EYE), що включав 35 досліджень, проведених у всьому світі з 1980 по 2008 рік, оцінив глобальну поширеність будь-якої ДР та проліферативної ДР серед пацієнтів у 35,4% та 7,5% відповідно [1].

Кілька вже класичних епідеміологічних досліджень, великий і послідовний набір обсерваційних досліджень і клінічних випробувань (UKPDS, DCCT, ACCORD Eye Study, FIELD)

документально описали швидкість прогресування ДР, підтвердили зв'язок між поганим контролем рівня глюкози крові та ретинопатією, покращило розуміння інтенсивного контролю глікемії в лікуванні діабету та його сприятливий вплив на виникнення судинних ускладнень [2–5]. Фактори ризику, виявлені в WESDR — більша тривалість діабету, сильніша гіперглікемія, підвищення артеріального тиску та дисліпідемія — залишаються актуальними і на теперішній час [6].

Хоча досягнення оптимального глікемічного контролю на довгостроковій основі зменшує розвиток і прогресування мікросудинних подій, захворюваність, пов'язана з цими ускладненнями, все ще викликає тривогу, що спонукає розвиток чисельних наукових дослі-

джень, спрямованих на запобігання або гальмування розвитку та прогресування судинних ускладнень ЦД, особливо ДР.

Розвиток ДР у хворих на ЦД є складним і багатофакторним. Раннім критичним кроком у розвитку ендотеліальної дисфункції та ДР є адгезія лейкоцитів до клітин ендотелію, що контролюється та опосередковується специфічними молекулами-маркерами адгезії [7–9]. Найважливішими молекулами-біомаркерами міжклітинної адгезії рахуються кластер диференціювання хемокін CD54 (Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1), кластер диференціювання хемокін CD106 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1), Р-селектин та Е-селектин, які групуються в рецепторному каскаді шляху VEGF (Vascular endothelial growth factor) [10]. Існують докази щодо збільшення експресії молекул судинної та клітинної адгезії у пацієнтів з ЦД 2 типу, зокрема ICAM-1 [11, 12]. Проте вплив факторів прогресії ДР на вміст CD54 в сироватці крові у хворих на ЦД 2 типу на різних стадіях ДР в літературі висвітлено недостатньо [13], хоча маркери адгезивної дисфункції можуть допомогти ідентифікувати людей на етапі переддіабету, а також контролювати клінічний перебіг захворювання, а раннє виявлення біологічних маркерів може допомогти мінімізувати ризик розвитку та прогресування судинних ускладнень.

Ціль: Оцінити вплив чинників прогресії діабетичної ретинопатії (вік, стать, стан компенсації діабету) на вміст кластеру диференціювання хемокіну CD54 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Проведено відкрите одномоментне вибіркове спостережне дослідження із залученням дорослих хворих на ЦД 2 типу та ДР. Критерії включення: інформована згода на участь у дослідженні, наявність верифікованого ЦД 2 типу, відповідність протоколу ETDRS [14]. Критерії невключення: вагітність, лактація, ЦД 1 типу, інша ендокринна патологія, тиреоїдна орбітопатія, гострі інфекційні захворю-

вання, онкологічні та психічні захворювання, декомпенсація коморбідної патології, хронічна хвороба нирок термінальної стадії, протеїнурія, пошкодження зорового нерву, глаукома, зріла катаракта. Дослідження мало певні обмеження. По-перше, дослідження не мало великого розміру вибірки, не набуло статусу популяційного, було одноцентровим, що певною мірою могло вплинути на деякі результати статистичного аналізу. По-друге, перевіряли концентрацію CD54 лише у сироватці крові, але не у водянистій волозі чи склоподібному тілі. Діагноз ЦД 2 типу встановлювався відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». Діагноз ДР виставляли відповідно до Наказу МОЗ України від 22.05.2009 №356 в редакції Наказу МОЗ України від 05.08.2009 №574. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008). Згода на проведення наукових досліджень була оформлена та видана комісією з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Дослідження проведено у 82 пацієнтів з ДР (148 очей) (чоловіків 28 та жінок 54, середній вік – $64,41 \pm 1,18$ років (min – 25, max – 84), середній стаж діабету $15,54 \pm 0,83$ років (min – 1, max – 35), середній рівень HbA1c – $9,17 \pm 0,22$ % (min – 5.4, max – 16.5), яких залежно від стадії ДР розділили на 3 групи: пацієнти з ДР I стадії (непроліферативна ДР (НПДР)), пацієнти з ДР II стадії (препроліферативна ДР (ППДР)) і пацієнти з ДР III стадії (проліферативна ДР (ПДР)). Для оптимізації обчислення деяких отриманих даних I та II стадії ДР ми інколи умовно об'єднували в одну (за критерієм відсутності de facto ознак проліферації на очному дні). Вид антидіабетичної терапії включав в себе призначення дієти, пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) або інсулінотерапії (у поєднанні з дієтою та прийманням метформіну). Розподіл хворих за ступенем компенсації ЦД 2 типу за вмістом HbA1c визначали на межі $<7,5$ % та більше. Всі пацієнти проходили стандартне інструментальне офтальмологічне дослідження, що включало візометрію (Haag-Streit, Swiss,

Refractor RT-5100, Nidek, Japan, CP-770, Nidek, Japan) рефрактометрію (ARK-1000 OPD-Scan II, Nidek, Japan), дослідження внутрішньоочного тиску (NT-530, Nidek, Japan) та полей зору (Humphrey Field Analyzer model 540i, Carl Zeiss Meditec), гоніоскопію (лінза Гольдмана, Volk USA), біомікроскопію (SL 120, SL 130 Zeiss), офтальмоскопію (лінзи Volk Double aspheric або Ocular Small Pupil), оптико-когерентну томографію Optical Coherence Tomography 3D OCT-1000 (протокол Retina3D, RetinaRaster, також в режимі «Ангіо», протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm), дослідження очного дна (фундус-камера). Вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c) у венозній крові визначали методом високошвидкісної колонкової рідинної хроматографії, концентрацію CD54 в сироватці крові імуноферментним аналізом (ІФА) («Bender MedSystem GmbH», www.eBioscience.com). Статистичний аналіз здійснювався в пакеті «Statgraphics 19» (Statgraphics Technologies Inc. USA). Порівняння незалежних виборок було проведено за допомогою дисперсійного аналізу. Спочатку отримані дані (кількісні показники) проходили перевірку розподілу по всій вибірці на відповідність закону Гаусса. При проведенні перевірки закону розподілу кількісних ознак на нормальність використано критерій Шапіро–Уїлка (Shapiro–Wilk test). Для кількісних показників представлено середнє значення (M), стандартне відхилення ($\pm SD$), стандартна помилка ($\pm m$), 95% довірчий інтервал (ДІ) або медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$). Для якісних ознак розраховували абсолютну та відносну (%) частоту, а для порівняння використовували критерій Пірсона (ксі-квадрат) χ^2 (Pearson's chi-squared test). Залежно від отриманого типу розподілу даних використовували ANOVA, F-критерій Фішера, критерій Крускала–Уолліса (Kruskal–Wallis one-way analysis of variance, H-критерій) або критерій Уїлкоксона–Мана–Уїтні (Wilcoxon–Mann–Whitney test). Якщо критерій Крускала–Уолліса виявляв статистично значущу відмінність між трьома або більше групами, то для апостеріорних (post hoc) попарних порівнянь ми використовували відповідні критерії множинних порівнянь (критерій\тест Шеффе

(Scheffe's test)), постеріорний непараметричний критерій Данна (Dunn), точний критерій Фішера з урахуванням поправки Бонферроні (Bonferroni correction) (для якісних ознак). При порівнянні ступеня варіабельності (перевірка рівності внутрішньогрупових дисперсії виборок між собою або відмінність закону розподілу від нормального (хоча б в одній групі)) для 3-х і більше груп використовували критерій порівняння Бартлетта (Bartlett's test). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл обстежених хворих на різних стадіях ДР відповідно до віку, стажу діабету, вмісту HbA1c в крові представлено в таблиці 1.

При порівнянні представлених 3-х груп пацієнтів нами не виявлено вірогідних вікових відмінностей між групами ($p = 0,102$), а також відмінностей за вмістом HbA1c ($p = 0,434$). Пацієнти з ДР III стадії мали вірогідно вищий ($p < 0,017$) стаж діабету.

Розподіл обстежених пацієнтів відповідно до статі, виду антидіабетичного медикаментозного лікування на різних стадіях ДР представлено в таблиці 2. Розраховано абсолютну та відносну (%) частоту.

Нами не було виявлено вірогідних відмінностей за гендером ($p=0,546$), спостерігається тенденція до збільшення використання інсулінотерапії на III стадії ДР ($p=0,124$).

Характер розподілу показників концентрацій CD54 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу на різних стадіях ДР представлено на рис. 1, де видно найменшу дисперсію показників CD54 на I та III стадіях ДР при відсутності вірогідних відмінностей.

Оскільки в цілому нами не було виявлено достовірних відмінностей вмісту CD54 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу на різних стадіях ДР, нами було проведено аналіз вікових, гендерних особливостей, а також характер розподілу залежно від ступеня компенсації діабету та виду антидіабетичного лікування.

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу різної статі на стадіях ДР представлена в таблиці 3. Не виявлено змін

Таблиця 1

Порівняльна характеристика пацієнтів за віком, стажем діабету, рівнем HbA1c на різних стадіях діабетичної ретинопатії (Me, Q_I – Q_{III})

Показник	ДРП I стадії (n = 6)	ДРП II стадії (n = 64)	ДРП III стадії (n = 12)	p
Вік, роки	56,0 (55,0-64,0)	66,0 (61,0-71,0)	63,0 (59,5-69,0)	0,102
Стаж діабету, роки	8,5±83	15,5±7	19,1±81	0,017
HbA1c, %	8,75 (7,9-8,9)	9,1 (8-10,15)	8,85 (6,85-9,75)	0,434

Примітки.

p – рівень статистичної значущості. В таблиці представлено середнє значення $\bar{X}$ та стандартне відхилення ($\pm SD$) у випадку нормального закону розподілу або медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}) у випадку закону розподілу, відмінного від нормального. Для порівняння показників використано ANOVA, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Шеффе або критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна:

- ¹ – відмінність від пацієнтів з НПДР статистично значуща, p < 0,05;
- ³ – відмінність від пацієнтів з ПДР статистично значуща, p < 0,05.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика пацієнтів відповідно до статі та виду антидіабетичного медикаментозного лікування на різних стадіях діабетичної ретинопатії (%)

Показник		ДР I стадії (n = 6)	ДР II стадії (n = 64)	ДР III стадії (n = 12)	p
Стать	Ч	3 (50)	20 (31,3)	5 (41,7)	0,546
	Ж	3 (50)	44 (68,8)	7 (58,3)	
Вид терапії	ПЦЗП	4 (66,7)	35 (54,7)	3 (25)	0,124
	Інсуліно-терапія	2 (33,3)	29 (45,3)	9 (75)	

Примітки.

Ч – чоловіки, Ж – жінки, ПЦЗП – пероральні цукрознижуючі препарати, p – рівень статистичної значущості. Для порівняння використано критерій χ^2 .

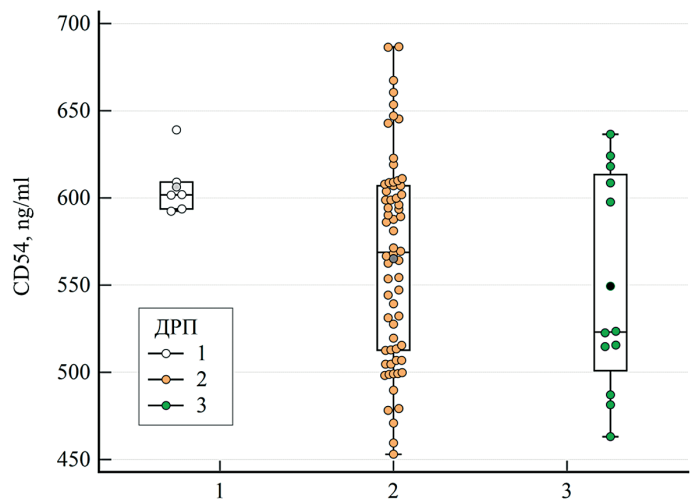


Рис. 1. Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії, нг\мл (вказано середнє значення та стандартне відхилення)

Таблиця 3

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії залежно від статі
($M \pm m$; 95% ДІ)

Стать	Стадія діабетичної ретинопатії			
	I стадія ДР (n = 6)	II стадія ДР (n = 64)	III стадія ДР (n = 12)	Рівень значущості відмінності, $P_{(K-W)}$
Чол.	n = 3 596,0 $\pm$ 37,8 540,9 – 651,1	n = 20 560,7 $\pm$ 14,7 539,4 – 582,1	n = 5 543,6 $\pm$ 29,3 500,9 – 586,3	0,66
Жін.	n = 3 616,6 $\pm$ 31,3 572,1 – 661,1 $P_{(W-M-W)} = 0,12^*$	n = 44 567,2 $\pm$ 8,2 555,5 – 578,7 $P_{(W-M-W)} = 0,60^*$	n = 7 553,6 $\pm$ 20,5 524,5 – 582,7 $P_{(W-M-W)} = 0,80^*$	0,20

Примітки.

n – кількість пацієнтів, M – середнє значення, ($\pm m$) – стандартна помилка, 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал, $P_{(K-W)}$ – вірогідність із застосуванням критерію Крускала–Уоліса (Kruska–Wallisy – K–W) при порівнянні між стадіями ДР, $P_{(W-M-W)}$ – вірогідність із застосуванням критерію Уїлкоксона–Мана–Уїтні (Wilcoxon–Mann–Whitney – W–M–W) (*) – при порівнянні чоловіків із жінками.

Таблиця 4

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії залежно від віку
($M \pm m$; 95% ДІ)

Вік	Стадія діабетичної ретинопатії			
	I стадія ДР (n = 6)	II стадія ДР (n = 64)	III стадія ДР (n = 12)	Рівень значущості відмінності, $P_{(K-W)}$
< 60	n=4 610,6 $\pm$ 26,3 571,7 – 649,3	n=15 566,4 $\pm$ 13,6 546,4 – 586,4	n=4 536,5 $\pm$ 26,3 497,6 – 575,2	0,27
> 60	n=2 597,8 $\pm$ 42,5 537,6 – 658,0 $P_{(W-M-W)} = 0,64^*$	n=49 564,7 $\pm$ 8,6 552,4 – 576,9 $P_{(W-M-W)} = 0,78^*$	n=8 555,9 $\pm$ 21,3 525,8 – 586,1 $P_{(W-M-W)} = 0,99^*$	0,69

Примітки.

n – кількість пацієнтів, M – середнє значення, ($\pm m$) – стандартна помилка, 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал (ДІ), $P_{(K-W)}$ – вірогідність із застосуванням критерію Крускала–Уоліса (Kruskal–Wallisy – K–W) при порівнянні між стадіями ДР, $P_{(W-M-W)}$ – вірогідність із застосуванням критерію Уїлкоксона–Мана–Уїтні (Wilcoxon–Mann–Whitney – W–M–W) при порівнянні різних вікових груп.

вмісту CD54 крові як у жінок, так і чоловіків із зростанням стадії ДР. Збільшення концентрації CD54 крові у жінок на I стадії ДР має характер лише тенденції ($p = 0,12$).

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу різного віку на стадіях ДР представлена в таблиці 4. Не виявлено змін вмісту CD54 крові у пацієнтів обох вікових груп із зростанням стадії ДР та між собою при попарному порівнянні отриманих даних.

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих ЦД 2 типу на різних стадіях ДР із урахуванням вмісту HbA1c представлена в таблиці 5. Показано вірогідне ($p = 0,05$) зменшення концентрації CD54 сироватки крові при збільшенні стадії ДР у хворих із вмістом HbA1c $> 7,5\%$, а також тенденцію ($p = 0,06$) до зменшення концентрації CD54 крові на III стадії ДР у хворих із вмістом HbA1c $> 7,5\%$.

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих ЦД 2 типу на різних стадіях ДР із урахуванням виду антидіабетичного лікування представлена в таблиці 6. Виявлено вірогідне збільшення концентрації CD54 крові на II ста-

дії ДР у хворих, що застосовують інсулінотерапію ($p=0,003$) та тенденцію ($p=0,08$) до зменшення концентрації CD54 в сироватці крові при прогресуванні ДР у хворих, що приймають ПЦЗП.

В іншій роботі досліджено рівні сироваткової CD54 і нейтрофільну експресію CD18 у пацієнтів з різними стадіями ДР з метою визначення різного патерну їх експресії при розвитку ДР. Знайдено, що найбільший тертиль sICAM-1 (z-score) був пов'язаний з ДР (OR = 4,4, 95% CI 1,2–15,9) з урахуванням віку та статі [15]. В нашій роботі виявлено вірогідне зменшення концентрації розчинної CD54 сироватки крові при збільшенні ступеня тяжкості ДР у хворих із вмістом HbA1c $> 7,5\%$, що вказує на те, що, певно, негативні впливи декомпенсації діабету на стан адгезивної функції ендотелію (ендотеліальної активації) відбуваються вже на ранніх стадіях формування ускладнень ЦД [16, 17], коли рівень HbA1c ще не досягає великих цифр. При прогресуванні ДР виявлено вірогідне збільшення концентрації sICAM-1 на II стадії ДР при застосуванні інсулінотерапії,

Таблиця 5

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії залежно вмісту HbA1c
($M \pm m$; 95% ДІ)

HbA1c, %	Стадія діабетичної ретинопатії		
	I–II стадія ДР (n=70)	III стадія ДР (n=12)	Рівень значущості відмінності, $P_{(K-W)}$
$\leq 7,5$	n = 13 581,3 $\pm$ 16,2 556,8 – 605,7	n = 4 594,0 $\pm$ 29,2 549,9 – 638,1	0,57
$> 7,5$	n = 57 583,7 $\pm$ 15,2 550,0 – 638,4 $P_{(W-M-W)} = 0,32^*$	n = 8 527,2 $\pm$ 19,6 499,4 – 554,9 $P_{(W-M-W)} = 0,06^*$	0,05

Примітки.

n – кількість пацієнтів, M – середнє значення, ($\pm m$) – стандартна помилка, 95 % CI – 95 % довірчий інтервал (ДІ), $P_{(K-W)}$ – вірогідність із застосуванням критерію Крускала–Уоліса (Kruskal–Wallisy – K–W) при порівнянні стадій ДР, $P_{(W-M-W)}$ – вірогідність із застосуванням критерію Уїлкоксона–Мана–Уїтні (Wilcoxon–Mann–Whitney – W–M–W) при порівнянні груп за вмістом HbA1c.

Таблиця 6

Концентрація CD54 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях діабетичної ретинопатії залежно від виду антидіабетичного лікування (М ± m; 95% ДІ)

Вид терапії	Стадія діабетичної ретинопатії			
	I стадія ДР (n = 6)	II стадія ДР (n = 64)	III стадія ДР (n = 12)	Рівень значущості відмінності, P _(K-W)
ПЦЗП	n=4 609,1 ± 27,2 570,2 – 647,9	n=35 547,4 ± 9,2 534,3 – 560,6	n=3 528,8 ± 31,4 483,9 – 573,7	0,08
Інсуліно- терапія	n=2 600,7 ± 39,9 543,6 – 657,9 P _(W-M-W) = 0,64*	n=29 586,5 ± 10,5 571,5 – 601,5 P _(W-M-W) = 0,003*	n=9 556,3 ± 18,8 529,3 – 583,3 P _(W-M-W) = 0,30*	0,51

Примітки.

n – кількість пацієнтів, М – середнє значення, (±m) – стандартна помилка, 95 % CI – 95 % довірчий інтервал (ДІ), P_(K-W) – вірогідність із застосуванням критерію Крускала–Уоліса (Kruskal–Wallisy – K–W) при порівнянні між стадіями ДР, P_(W-M-W) – вірогідність із застосуванням критерію Уїлкоксона–Мана–Уїтні (Wilcoxon–Mann–Whitney – W–M–W) (*) – при порівнянні із ПЦЗП.

що віддзеркалює певну зацікавленість (вплив) інсулінотерапії на вміст sICAM-1, але це потребує подальших наукових досліджень [18].

Метою дослідження Siemianowicz K. та ін. (2005) [19] було оцінити рівні CD54, CD106, Е-селектину та vWF (von Willebrand factor) у плазмі крові у пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримували інсулінотерапію та мали НПДР, ПДР або були без ДР. Не було виявлено статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами за жодним із оцінюваних маркерів дисфункції ендотелію, а також значущої кореляції між виміряними маркерами та стажем діабету в анамнезі та з періодом інсулінотерапії. Але в результатах дослідження на вказано про рівні ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину та vWF в контролі (здорові суб'єкти), про наявність у пацієнтів надлишкової ваги або ожиріння, що викликають ендотеліальну дисфункцію та активацію каскаду біохімічних реакцій низькоградуального запалення.

Аналіз літератури щодо впливу чинників прогресії ДР на вміст різних маркерів клітинної ендотеліальної адгезії в крові у хворих на ЦД 2 типу виявив достовірне зростання кон-

центрації іншого маркера адгезивної дисфункції VCAM-1 в крові на непроліферативній стадії ДР зі збільшенням віку хворих, тривалості захворювання та у групі інсулінотерапії, а на препроліферативній стадії ДР виявлено статистично значуще зменшення рівня VCAM-1 порівняно з непроліферативною стадією ДР у групі інсулінотерапії [20].

Таким чином, інсулінотерапію поряд із вже відомими факторами прогресії ДР (вік, стаж, стан компенсації, артеріальний тиск, ліпідний обмін) можна вважати новим додатковим чинником прогресування ДР.

ВИСНОВКИ

1. Концентрація CD54 сироватки крові вірогідно зменшується при збільшенні стадії діабетичної ретинопатії у хворих із рівнем HbA1c>7,5% (p=0.05).

2. У хворих на інсулінотерапії вміст CD54 на II стадії діабетичної ретинопатії вірогідно більше, ніж у хворих, що приймають пероральні цукрознижувальні препарати (p=0.003).

Конфлікт інтересів. Авторка декларує від-

сутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості.

Джерело фінансування. Робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, є фрагментом НДР кафедри «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер держреєстрації 0120U105324, 2022-2026 р.р).

REFERENCES

1. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556–564. DOI: 10.2337/dc11-1909
2. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med*. 2008;359:1618–20. DOI: 10.1056/NEJMe0807625
3. Aiello LP, Sun W, et al. DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:1722–1733. DOI: 10.1056/NEJMoa1409463
4. Chew EY, et al. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233–244. DOI: 10.1056/NEJMoa1001288
5. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687–1697. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61607-9
6. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115:1859–1868. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.08.023
7. Widlansky ME, Gokce N, Keaney Jr JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1149–1160. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00994-X
8. Murata M, Noda K, Kawasaki A, et al. Soluble vascular adhesion protein-1 mediates spermine oxidation as semicarbazide-sensitive amine oxidase: possible role in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2017;42:1674–83. DOI: 10.1080/02713683.2017.1359847
9. Yoshida S, Murata M, Noda K, et al. Proteolytic cleavage of vascular adhesion protein-1 induced by vascular endothelial growth factor in retinal capillary endothelial cells. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62:256–64. DOI: 10.1007/s10384-017-0555-4
10. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, et al. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):159–195. DOI: 10.1900/RDS.2015.12.159
11. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001;158:147–52. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63952-1
12. Jain A, Saxena S, Khanna VK, Shukla RK, Meyer CH. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis*. 2013 Aug 4;19:1760–8. PMID: 23922493; PMCID: PMC3733909
13. Muni RH, et al. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA Ophthalmology*. 2013;131(4):514–521. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2299
14. Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):190–195. DOI: 10.1159/000501372
15. van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels, et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn study. *Diabetologia*. 2005;48:1300–6. DOI: 10.1007/s00125-005-1799-y

16. Hocaoglu-Emre F, Sinem, Saribal Devrim, Yenmis Guven, Guvenen Guvenc. Vascular Cell Adhesion Molecule 1, Intercellular Adhesion Molecule 1, and Cluster of Differentiation 146 Levels in Patients with Type 2 Diabetes with Complications. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2017 Mar; 32(1): 99–105. DOI: 10.3803/EnM.2017.32.1.99
17. Majidova SR. Evaluation of Hypoxia and Microcirculation Factors in the Progression of Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. January 2024;65:35. DOI: 10.1167/iovs.65.1.35
18. McAuley AK, Sanfilippo PG, Connell PP, et al. Circulating biomarkers of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Manage*. 2012;2(2):157–169. DOI: 10.2217/dmt.12.4
19. Siemianowicz K, Francuz T, Gminski J, et al. Endothelium dysfunction markers in patients with diabetic retinopathy. *International Journal of Molecular Medicine*. 2005;15(3):459–462. DOI: 10.3892/ijmm.15.3.459
20. Pylypenko LYu, Serdiuk VM. Effect of diabetic retinopathy progression factors on the content of marker of adhesive endothelial dysfunction VCAM-1 in the blood at type 2 diabetes mellitus as a cluster of metabolic syndrome. *Archive of Ukrainian Ophthalmology*. 2018;6(1):46–52. Available on: http://nbuv.gov.ua/UJRN/aroft_2018_6_1_9

Article history:

Received: 25.03.2024

Revision requested: 17.03.2024

Revision received: 20.04.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

INFLUENCE OF FACTORS OF THE PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY ON THE CONTENT OF BLOOD SERUM CLUSTER OF DIFFERENTIATION CHEMOKINE CD54 IN THE OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Rybachuk O.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

epkophthalmology@gmail.com

Background. An early critical step in the development of endothelial dysfunction and DR is the adhesion of leukocytes to endothelial cells, which is controlled and mediated by specific adhesion marker molecules CD54 (ICAM-1), CD106 (VCAM-1), P-selectin and E-selectin. However, the influence of DR progression factors on CD54 content in blood serum in patients with type 2 diabetes at different stages of DR is insufficiently covered in the literature.

Aim: to assess the influence of factors of progression of diabetic retinopathy (age, gender, state of diabetes compensation) on the content of the CD54 in the blood serum of patients with type 2 diabetes at different stages of diabetic retinopathy.

Material and methods. An open, one-center, one-moment selective observational study was conducted involving adult patients with type 2 diabetes and DR. The study was conducted in 82 patients with DR (148 eyes). Ophthalmological examination included visometry, perimetry, refractometry, tonometry, biomicroscopy, gonioscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography. The concentration of the soluble form of CD54 in blood serum was determined by enzyme immunoassay. Statistical analysis included ANOVA and regression analysis. Differences were considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results. A probable decrease in serum sICAM-1 concentration with increasing severity of DM in patients with $HbA1c > 7.5\%$ was revealed, as well as a pronounced tendency to decrease the concentration of soluble CD54 in blood serum at the III stage of DM in patients with type 2 DM with $HbA1c > 7.5\%$. During the progression of DR, a probable increase in the concentration of sICAM-1 at the II stage of DR when using insulin therapy.

Conclusions. The concentration of soluble CD54 in blood serum in patients with $HbA1c > 7.5\%$ as the stage of diabetic retinopathy increases probably decreases ($p = 0.05$), and in patients on insulin therapy, the content of sICAM-1 in the II stage of diabetic retinopathy is probably higher than in patients, taking tableted hypoglycemic drugs ($p = 0.003$).

Key words: diabetic retinopathy, type 2 diabetes, CD54.

MAXIMAL AEROBIC CAPACITY (VO₂max): A COMPREHENSIVE OVERVIEW¹ **Sudhanshu Kacker** <https://orcid.org/0000-0002-6505-4216>² **Ravi Saini** <https://orcid.org/0000-0001-8154-9385>¹ **Naina Jangid** <https://orcid.org/0009-0005-3178-6522>¹ **Jitender Sorout** <https://orcid.org/0000-0002-1510-0982>¹ **Ambrin Zenab** <https://orcid.org/0009-0000-3405-4187>¹ **Preeti Bishnoi** <https://orcid.org/0009-0000-0604-5101>¹ Rajasthan University of Health Sciences College of medical sciences, Jaipur, Rajasthan, India² Suresh Kumar Sharma Hospital Medical College and Research Center, Mathura, Uttar Pradesh, India

sainiravi414@gmail.com

Background. The ability to perform extended, intense activity and the combined capacity of the respiratory and cardiovascular systems are known as cardio-respiratory fitness (CRF), also referred to as maximal aerobic power. It typically reported as VO₂ max.

Aim: To investigate the maximal aerobic capacity (VO₂max) in young adults.

Materials and methods. This observational research was done on 100 seemingly healthy 18–25-year-old individuals at the RUHS College of Medical Sciences in Jaipur, Rajasthan, India. Maximal Aerobic Capacity was assessed by analyzing the gases involved in pulmonary ventilation directly while completing exercise stress test on treadmill using various protocols.

Results. The VO₂ max and tidal volume had a weak positive association ($r = 0.345$). There was a weak positive association between VO₂ max and tidal volume in male ($r = 0.128$) and female ($r = 0.039$) respectively. There was a weak negative association between VO₂ max and oxygen saturation in male individuals ($r = -0.216$) and female individuals ($r = -0.059$). There was a weak positive relationship between VO₂ max and GPAQ in both male ($r = 0.009$) and female ($r = 0.065$) participants.

Conclusion. Both male and female individuals had a weak positive correlation between VO₂ max and tidal volume, but a weak negative correlation for O₂ saturation, which was caused by increased oxygen demand during exercise. There was a weak positive correlation between VO₂ max and GPAQ. This concluded weak but statistically non-significant relationship of daily physical activity with VO₂ max and GPAQ.

Key words: global physical activity questionnaire, graded exercise protocol, maximal aerobic capacity, O₂ saturation, tidal volume.

Background. Fitness is a multidimensional state that often refers to two goals: performance that combines six skill-related fitness components and health that incorporates five health-related fitness components, each of which plays a role in fitness, which contributes to the overall quality of life. Six skill-related components make up fitness: agility, balance, coordination, power, speed, and response time. The health-related aspects of physical fitness are muscular strength, cardio-respiratory endurance, flexibility, and body composition [1]. Among its components, great importance has been given to cardiopulmonary capacity (CRF), also known as aerobic capacity or maximal aerobic strength [2]. It refers to the cardiovascular and respiratory systems' total capability, as well as

the ability to execute continuous high-intensity activity [3].

Among other factors, regular physical activity is an important aspect for achieving optimal fitness. Insufficient physical activity is a risk factor for non-communicable diseases such as cardiovascular disease, diabetes, stroke, cancer, and health problems such as mental disorders and obesity [4]. Cardiovascular fitness plays an important role not only in athletic performance but also in everyday activities such as walking, running and climbing stairs. In adults, fitness is a strong and independent predictor of cardiovascular disease as well as all-cause mortality and morbidity. Studies suggest that the respiratory and cardiovascular capacities of young people are declining. Accurate

measurement of cardiovascular fitness is essential to determine appropriateness and monitor the effects of interventions. Cardiovascular fitness is often reported as VO₂ max, the maximum oxygen consumption achievable with maximum intensity exercise [5].

VO₂ max, or maximum oxygen uptake, is the fastest rate at which the body can take in and use oxygen when engaging in physical activity. It is one of the key variables in the field of exercise physiology, a gold standard for indicating cardiovascular-respiratory endurance or aerobic capacity and for understanding an individual's mechanism of exercise tolerance [6].

VO₂ maximal can be estimated using peak or submaximal tests, by direct or indirect methods. The most commonly used tests are the walk/run test followed by the cycling and walking test. Sub-decimal testing can be helpful in making appropriate operational recommendations, in recognizing the need for modification of medical regimens, or the need for other interventions. Submaximal tests are also appropriate for patients with a high likelihood of serious arrhythmias. An individual's maximum oxygen consumption during exercise is known as maximal oxygen uptake (VO₂max) and is influenced by age, sex, exercise habits, genetics, and health. It can be measured directly when gas exchange data are collected in cardiopulmonary ET, or predicted in standard ET using equations.

A person's maximum aerobic strength (VO₂max) can be estimated using direct or indirect methods. The direct method (laboratory method) measures VO₂ maximal by directly analyzing the gases involved in pulmonary ventilation, while performing maximal and maximal effort tests. Field testing is an example of an indirect technique; it gauges an individual's aerobic capacity by measuring heart rate, distance walked, and/or test duration while following a specific protocol. [7]. Field tests to assess cardiovascular health using an indirect method to estimate VO₂ max have significant measurement errors.

MATERIALS AND METHODS

With approval from the Institutional Ethical Committee (EC/P-31/2020), this observational study was carried out in the Research Laboratory of the Department of Physiology, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, Rajasthan, India, from December 2020 to May 2021. Following a comprehensive explanation of the protocols that would be adhered to throughout the study, every participant gave their informed consent. One hundred young adults, aged between eighteen and twenty-five, of both sexes, who appeared healthy, were enrolled in the research.

Inclusion criteria

The study included 100 seemingly healthy young individuals (50 males and 50 women) between the ages of 18 and 25. There was no physical exercise (bike, aerobics, skating, scuba diving, professional sports, athletics, water jogging, 5 mph walking, competitive gymnastics) for the subjects.

Exclusion criteria

Excluded were smokers, drinkers, individuals with high blood pressure, diabetes, and various mental health conditions; heart problems; respiratory conditions like COPD, asthma, pneumothorax, and respiratory tract infections; musculoskeletal conditions; and patients on prescription medications that affect cardiovascular control.

Experimental Protocol

The baseline demographics of all participants, including as height, weight, gender, and age, were gathered. All individuals were told to fast overnight and not exercise for 48 hours before to measurement. They were instructed not to consume alcohol, smoke, or consume caffeine in the prior 24 hours. Subjects were told to rest for around 30 minutes after arriving at the facility before being forced to wear a mask that allowed just them to breathe in and out. The mask was connected to the gas analyzer via a connecting hose and a gas mixing chamber. The individuals were instructed to perform to the best of their abilities while the treadmill speed and intensity were gradually increased in accordance with the Graded exercise regimen.

Tidal volume was measured through direct analysis of the gases involved in pulmonary ventilation with help of gas analyzer. Oxygen saturation was measured by pulse oxymetry. A clip like device called probe was placed on fingertip of subject and was left on for ongoing monitoring. Maximal Aerobic Capacity was assessed scientifically and consistently in the lab by analyzing the gases involved in pulmonary ventilation directly while completing exercise stress test on treadmill using various protocols. The treadmill test parameters were measured using a Graded exercise protocol. After a 3-minute walking warm-up period at 0% elevation, subjects were asked to walk briskly at a self-selected pace (4.3 to 7.5 mph) at the same incline for 3 minutes, then at constant speed, treadmill incline increased by 2.5% per minute until steady-state heart rate (HR) $\leq$ 180 beats/min or subject fatigue and unable to continue exercise volume [8,9]. During the process, the device is connected to a control screen, which shows us different values such as volume of oxygen (VO_2), volume of carbon dioxide (VCO_2), energy consumption at rest³ (REE), and respiratory exchange rate. (RER), metabolic equivalence of tasks (MET), etc. every 10 seconds.

Information on sedentary behaviour and physical activity participation was done through GPAQ included of 16 questions (P1–P16) in three settings (or domains) as Activity at work, Travel to and from places, Recreational activities.

Statistical analysis

The study's findings are presented as mean + standard deviation. VO_2 max and HRV data were compared using a student t-test. SPSS version 16.0

(Chicago, Inc., USA) was used for the analysis, with a p-value of 0.05 chosen as the significance level.

RESULTS AND DISCUSSION

This observational research was undertaken in the department of physiology at the RUHS College of Medical Sciences in Jaipur on 100 apparently healthy students (50 male and 50 female) between the ages of 18 and 25 who were recruited by convenience sampling.

The subjects had a mean age of 21.03 ± 2.45 years, height 1.64 ± 0.08 meters, weight 59.66 ± 11.15 kg and BMI of 22.08 ± 3.75 kg/m². The mean height was 1.69 ± 0.06 meters for male subjects and 1.58 ± 0.06 meters for female subjects, which was statistically significant. The mean weight was 62.52 ± 9.52 kg for male subjects and 56.80 ± 11.64 kg for female subjects, which was statistically significant. Mean BMI was 21.57 ± 3.06 kg/m² for male subjects and 22.59 ± 4.3 kg/m² for female subjects.

Table 1 shows the distribution of Total 100 subjects according to GPAQ, VO_2 max, tidal volume and oxygen saturation. Mean $\pm$ S.D. of GPAQ Score was 1588.6 ± 747.10 MET per week. Mean $\pm$ S.D. of VO_2 max was 41.58 ± 9.02 mL/kg/min. Mean $\pm$ S.D. of tidal volume was 1.67 ± 0.59 Liter. Mean $\pm$ S.D. of Oxygen saturation was $96.9 \pm 1.1\%$.

Table 2 shows distribution of GPAQ, VO_2 max, tidal volume and oxygen saturation in 100 subjects (50 male & 50 female). GPAQ score: mean $\pm$ S.D. of GPAQ Score was 1588.6 ± 747.10 . VO_2 max: mean $\pm$ S.D. of VO_2 max was 41.58 ± 9.02 mL/kg/

Table 1

Distribution of GPAQ, VO_2 max, tidal volume and oxygen saturation in total subjects

S. NO	Parameters	Total Subjects mean $\pm$ S.D. (n= 50)
1.	GPAQ score (MET)	1588.6 ± 747.10
2.	VO_2 max (mL/kg/min)	41.58 ± 9.02
3.	Tidal volume (Litre)	1.67 ± 0.59
4.	Oxygen saturation (%)	96.9 ± 1.1

GPAQ: Global Physical Activity Questionnaire, VO_2 max: maximum oxygen consumption

Table 2

Distribution of 50 male & 50 female subjects according to GPAQ, VO₂ max, tidal volume and oxygen saturation

S. NO.	Parameters	Male Subjects (n=50) mean±S.D.	Female Subjects (n=50) mean±S.D.	p-value
1.	GPAQ score (MET)	1754±820.93	1347.4±577.10	0.002
2.	VO2max (mL/kg/min)	45.69±8.57	37.47±7.50	0.00001
3.	Tidal volume (Litre)	2.03±0.59	1.32±0.29	0.00001
4.	Oxygen saturation (%)	97±1.2	96.9±1.0	0.332

The result is significant at p<0.05,
GPAQ: Global Physical Activity Questionnaire, VO2max: maximum oxygen consumption

min. Tidal volume: mean±S.D. of tidal volume was 1.67±0.59 Litre. Oxygen saturation: mean±S.D. of Oxygen saturation was 96.9±1.1 %.

The correlation of VO₂ max with tidal volume and oxygen saturation in 100 subjects were observed. Figure 1 shows moderate positive correlation (r = 0.345) of VO₂ max with tidal volume and the association was statistically significant.

Figure 2 shows weak negative correlation (r=-0.137) of VO₂ max with Oxygen saturation and the association was not statistically significant.

Table 3 shows the correlation of VO2max with tidal volume and oxygen saturation in 50 male and 50 female subjects. There was weak positive correlation of VO₂ max with tidal volume and the association was not significant for both male subjects and female subjects. There was weak negative correlation of VO₂ max with Oxygen saturation and the association was not significant for both male subjects and female subjects.

The correlation of VO₂ max with GPAQ for 100 subjects was observed. Figure 3 shows weak positive correlation (r=0.220) of VO₂ max with

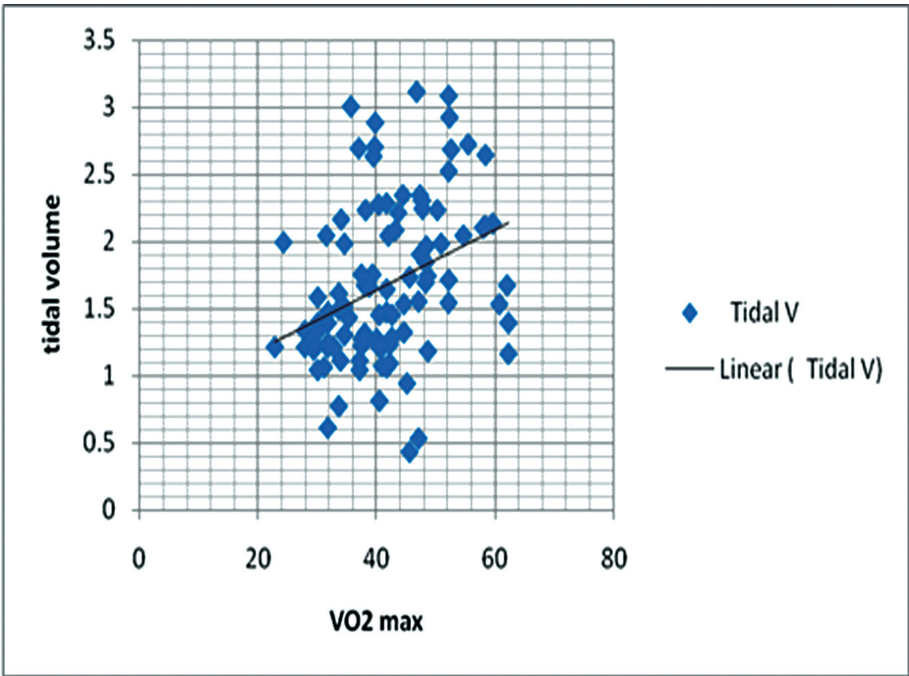


Fig. 1. Correlation of VO₂ max with tidal volume in total subjects
VO₂max: maximum oxygen consumption

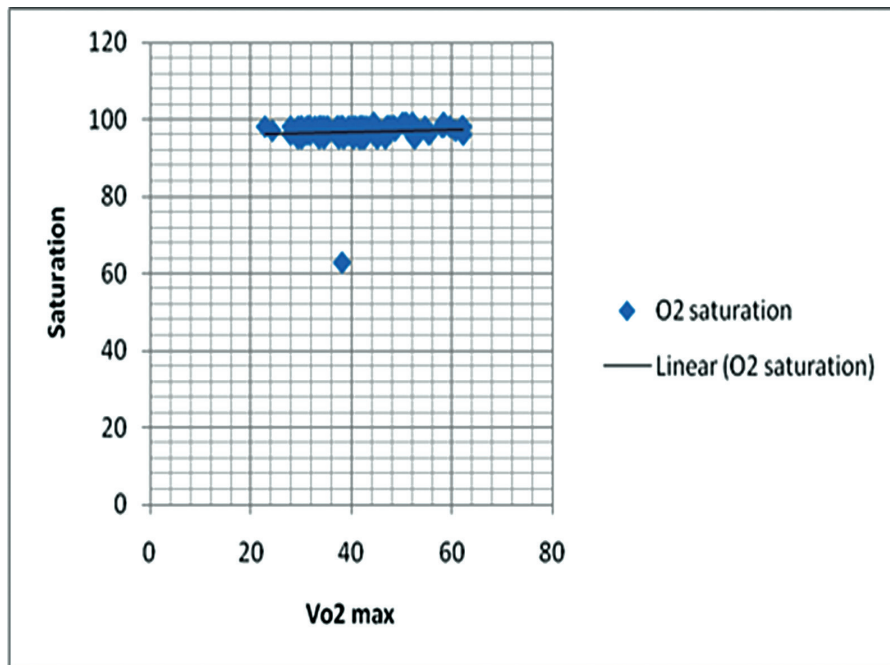


Fig. 2. Correlation of VO_2 max with O_2 saturation in total subjects
 VO_2 max: maximum oxygen consumption

GPAQ and the association was statistically not significant.

Table 4 shows the correlation of VO_2 max with GPAQ for 50 male and 50 female subjects. There was weak positive correlation of VO_2 max with GPAQ and the association was not significant for male subjects and female subjects.

DISCUSSION

The purpose of the current observational study was to compare young people's maximum aerobic capacity (VO_2 max). The Department of Physiology at the RUHS College of Medical Sciences in Jaipur provided the research lab for this study. The study included one hundred medical students, aged

between eighteen and twenty-five (fifty male and fifty female).

In this study, maximal aerobic capacity (VO_2 max) was assessed where the mean VO_2 max in the total subjects was 41.58 ± 9.02 mL/kg/min, mean VO_2 max for men and women were 45.69 ± 8.57 mL/kg/min and 37.47 ± 7.50 mL/kg/min respectively. In our study, VO_2 max in men was higher than in women, this is similar to the study results of Soni H. et al. (2023) [10]. However, the mean VO_2 max value was found to be lower for both male and female participants compared to the study mentioned above, possibly due to the different age group (20-29 years old) recruited by Loe et al., who have a high level of physical activity.

In our study the mean tidal volume for all

Table 3

Correlation of VO_2 max with tidal volume and oxygen saturation in male and female subjects

S.NO.	Correlation parameters	Male (n = 50)		Female (n = 50)	
		r-value	p-value	r-value	p-value
1.	VO_2 max with Tidal volume	0.128	0.375	0.039	0.788
2.	VO_2 max with O_2 saturation	-0.216	0.131	-0.059	0.684

The result is significant at $p < 0.05$,

VO_2 max: maximum oxygen consumption

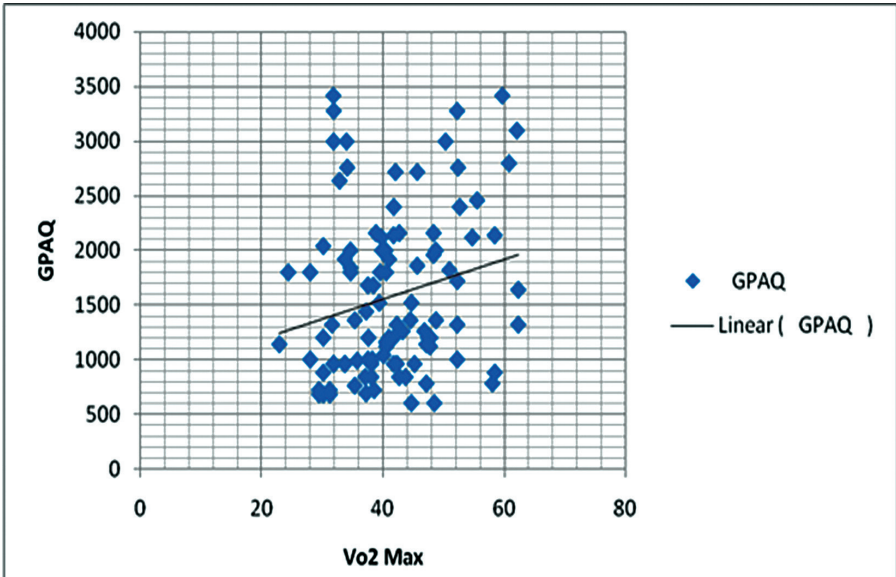


Fig. 3. Correlation of VO₂ max with GPAQ in total subjects
GPAQ: Global Physical Activity Questionnaire,
VO₂ max: maximum oxygen consumption

Table 4

Correlation of VO₂ max with GPAQ in male and female subjects

VO ₂ max & GPAQ	Male		Female	
	r-value	p-value	r-female	p-value
	0.009	0.502	0.065	0.653

The result is significant at $p<0.05$,
GPAQ: Global Physical Activity Questionnaire,
VO₂ max: maximum oxygen consumption

subjects was 1.67 ± 0.59 liter, while the mean tidal volume during exercise for males and females was 2.03 ± 0.59 liter and 1.32 ± 0.29 liter, respectively. Our study indicated that mean tidal volume was increased due to increase in whole body oxygen demand during muscular exercise, which is similar to earlier studies conducted by Clark et al. (1983) [11], Gallagher as al. (1987) [12], and Mc Parland et al. (1991) [13]. In our study, males had a greater mean tidal volume than females, which was similar to another study conducted by Phillips DB et al. (2019) [14].

The mean GPAQ score of total subjects in our study was 1588.6 ± 747.10 MET per week and of male and female subjects 1754 ± 820.93 MET per week and 1347.35 ± 577 , respectively. This indicates that all subjects are physically active individuals [15].

The mean O₂ saturation of total subjects under

the study was 96.95 ± 1.14 and that of male and female subjects was 97 ± 1.27 % and 96.9 ± 1.01 % respectively. The values were higher for males as compared to female subjects. However the mean values of O₂ saturation was found to be lower for both male and female participants as compared to study conducted by Bichay et al. (2016) [16], which may be due to the moderate level exercise as compared to our's (moderate to severe category of exercise).

The relationship between VO₂ max and tidal volume was investigated in our study. The VO₂ max and tidal volume had a weak positive association ($r=0.345$). There was a weak positive association between VO₂ max and tidal volume in male ($r=0.128$) and female ($r=0.039$) respectively. In our study, mean tidal volume was found to be increased as a result of exercise, which is

comparable to another study by Mihailova et al. (2016) [17], who showed a statistically significant and positive association with physical fitness (VO_2 max) and tidal volume. Both male and female subjects had a direct and statistically significant correlation between VO_2 max and tidal volume after gender was adjusted.

Due to the influence of exercise, there was a weak negative association between VO_2 max and oxygen saturation ($r=-0.137$). There was a weak negative association between VO_2 max and oxygen saturation in male individuals ($r=-0.216$) and female individuals ($r=-0.059$). This negative correlation may be due to an increase in whole body oxygen demand during muscular exercise as observed by Viale et al. (1994) [18].

The relationship between VO_2 max and GPAQ was investigated in this study. For all participants, there was a weak positive association between VO_2 max and GPAQ ($r=0.220$). There was a weak positive relationship between VO_2 max and GPAQ in both male ($r=0.009$) and female ($r=0.065$) participants. In a similar research done by Aadahl et al. (2007) [19], it was discovered that the daily physical activity exhibited a weak, but not statistically significant, relationship with VO_2 max, whereas vigorous exercise (>6 MET) was substantially related with VO_2 max.

Limitations

The study had a small sample size and only a healthy young adult population was included. More study into a variety of exercise regimens, and other physiological parameters such as VO_2 max in MET, REE, and tidal volume may be required.

CONCLUSIONS

In our study VO_2 max was found higher in males than females and mean tidal volume was increased due to increase in whole body oxygen demand during muscular exercise. Mean GPAQ score indicates that overall subjects are falling under the category of physically active individuals. Mean O_2 saturation were higher for males as compared to female subjects. Both male and female individuals had a weak positive correlation between VO_2 max and tidal volume, but a weak negative correlation for O_2 saturation, which

was caused by increased oxygen demand during exercise. For both male and female subjects, there was a weak positive correlation between VO_2 max and GPAQ. This concluded weak but statistically non-significant relationship of daily physical activity with VO_2 max and GPAQ. Estimating VO_2 max by direct method provided normal data of VO_2 max in Indian population and comparing results accounting gender for better cardio-respiratory fitness.

Acknowledgements – not applicable.

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

Sources of funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions: Ravi Saini – literature review, writing text, statistical data processing; Naina Jangid, Jitender Sorout, Ambreen Zenab, Preeti Bishnoi – collection and processing of materials; Sudhanshu Kacker – concept and design of research. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for the investigation and publication of relevant medical information according to WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013.

Ethics approval – Prior to starting the study, institutional ethical committee clearance (EC/P-31/2020) was taken. Received 04.09.2020. Accepted 17.10.2020.

REFERENCES

1. Corbin CB, Welk GJ, Corbin WR, Welk AK. Concept of physical fitness. Active lifestyle for wellness. 13 edition. New York; McGraw-Hill; 2006.
2. Armstrong N. Aerobic fitness of children and adolescents. J of Pediatrics. 2006; 82(6): 406-08. DOI: 10.2223/JPED.1571
3. Shephard RJ, Allen C, Benade AJ, Davies CT, Di Prampero PE, Hedman R, Merriman JE, Myhre

- K, Simmons R. The maximum oxygen intake. An international reference standard of cardio respiratory fitness. Bull World Health Organ. 1968; 38(5): 757–64. PMID: PMC2554684
4. World Health Organization: Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected Geneva. 2009.
5. Ferrae K, Evans H, Smith A, Parfitt G, Eston R. A systematic review and Meta-analysis of sub-maximal Exercise-based Equations to predict Maximal oxygen uptake in young people. J of Pediatric Exer Science. 2014; 26(10): 342-57. DOI: 10.1123/pes.2013-0153
6. Bassett DR. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. Medicine & Science in sports & exercise.1999; 32(1):70-84. DOI: 10.1097/00005768-200001000-00012
7. Carter J G, Brooks K A, Sparks JR. Comparison of the YMCA cycle sub-maximal VO₂ max test to a treadmill VO₂ max test. Int J of Exercise Science. 2011; 5(11): 121-29.
8. Verhs PR, Geordge JD, Fellingham GW, Plowman SA, Kymberli DA. Submaximal treadmill exercise test to predict VO₂ max in fit adults. Measurements in physical education and exercise science. 2007; 11(2): 61-72. DOI:10.1080/10913670701294047
9. Beltz NM, Gibson AL, Janot JM, Kravitz L, Mermier CM, Dalleck LC. "Graded Exercise Testing Protocols for the Determination of VO₂max: Historical Perspectives, Progress, and Future Considerations". J of Sports Medicine. 2016. Article ID 3968393.
10. Soni H, Kacker S, Sorout J, Saboo N. Cardio-respiratory fitness and body fat percentage in young adults. RUDN Journal of Medicine. 2023;27(1):83–89. DOI: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-83-89.
11. Clark JM, Hagerman FC, Gelfand R. Breathing patterns during submaximal and maximal exercise in elite oarsmen. J. Appl. Physiol. 1983; 55: 440-46. DOI: 10.1152/jappl.1983.55.2.440
12. Gallagher CG, Brown E, Younes M. Breathing pattern during maximal exercise and during submaximal exercise with hypercapnia. J. Appl. Physiol. 1987; 63: 238-44. DOI: 10.1152/jappl.1987.63.1.238
13. McParland C, Mink J, Gallagher CG. Respiratory adaptations to dead space loading during maximal incremental exercise. J. Appl. Physiol. 1991; 70: 55-62. DOI: 10.1152/jappl.1991.70.1.55
14. Phillips DB, Ehnes CM, Stickland MK, Petersen SR. Ventilatory responses in males and females during graded exercise with and without thoracic load carriage. European Journal of Applied Physiology. 2019; 119 (2): 441-53. DOI: 10.1007/s00421-018-4042-5
15. Herrmann SD, Heumann JK, Der Ananian CA, Ainsworth B. Validity and Reliability of the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). Measurement in Physical Education and Exercise Science. 2013; 17 (3): 221-35. DOI:10.1080/1091367X.2013.805139
16. Bichay AA, Ramírez JM, Núñez VM, Lancho C, Poblador MS, Lancho JL. Efficacy of treadmill exercises on arterial blood oxygenation, oxygen consumption and walking distance in healthy elderly people: a controlled trial. BMC Geriatrics. 2016; 16 (110). DOI: 10.1186/s12877-016-0283-5
17. Mihailova, Kaminska I. Lung volumes related to physical activity, physical fitness, aerobic capacity and body mass index in students. SHS Web of Conferences (2016).
18. Viale JP, , Annat G, Lehot JJ, Quard S, Quintin L, Parlow J, Durand PG, Zabot JM, Villard J, Estanove S. Relationship between oxygen uptake and mixed venous oxygen saturation in the immediate postoperative period. Anesthesiology. 1994; 80 (2): 278-83. DOI: 10.1097/0000542-199402000-00007
19. Aadahl M, Kjaer M, Kristensen JH, Møllerup B, Jørgensen T. Self-reported physical activity compared with maximal oxygen uptake in adults. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007; 14 (3): 422-8. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3280128d00

Article history:

Received: 10.03.2024

Revision requested: 20.03.2024

Revision received: 15.04.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

МАКСИМАЛЬНА АЕРОБНА ПОТУЖНІСТЬ ($VO_2\max$): КОМПЛЕКСНИЙ ПОГЛЯД

¹ Sudhanshu Kacker, ² Ravi Saini, ¹ Naina Jangid, ¹ Jitender Sorout, ¹ Ambrin Zenab, ¹ Preeti Bishnoi

¹ Коледж медичних наук Університету Раджастану, Джайпур, Раджастан, Індія

² Медичний коледж і дослідницький центр лікарні Суреш Кумар Шарма, Матхура,
Уттар-Прадеш, Індія

sainiravi414@gmail.com

Актуальність. Здатність виконувати тривалу, інтенсивну діяльність і сукупна потужність дихальної та серцево-судинної систем відомі як серцево-респіраторна підготовленість, яка також називається максимальною аеробною потужністю ($VO_2\max$).

Ціль: Дослідити максимальну аеробну потужність ($VO_2\max$) у молодих людей.

Матеріали та методи. Дане обсерваційне дослідження було проведено у 100 здорових 18-25-річних особах у Коледжі медичних наук RUHS у Джайпурі, Раджастан, Індія. Максимальну аеробну потужність оцінювали шляхом аналізу газів, які беруть участь у легеневій вентиляції безпосередньо під час виконання тесту навантаження на біговій доріжці з використанням різних протоколів. Інформація про фізичну активність була отримана за допомогою опитувальника загальної фізичної активності (GPAQ), що включав 16 запитань у трьох сетах: активність на роботі, поїздки до місць і назад, рекреаційні заходи.

Результати. $VO_2\max$ і дихальний об'єм мали слабкий позитивний зв'язок ($r=0,345$). Був слабкий позитивний зв'язок між $VO_2\max$ і дихальним об'ємом у чоловіків ($r=0,128$) і жінок ($r=0,039$). Був слабкий негативний зв'язок між $VO_2\max$ і насиченням киснем у чоловіків ($r=-0,216$) і жінок ($r=-0,059$). Існував слабкий позитивний зв'язок між $VO_2\max$ і GPAQ як у чоловіків ($r=0,009$), так і в жінок ($r=0,065$).

Висновок. І чоловіки, і жінки мали слабку позитивну кореляцію між $VO_2\max$ і дихальним об'ємом, але слабку негативну кореляцію для насичення O_2 , що було спричинено збільшенням потреби в кисні під час фізичних вправ. Була слабка позитивна кореляція між $VO_2\max$ і GPAQ. Це свідчило про слабкий, але статистично незначущий зв'язок щоденної фізичної активності з $VO_2\max$ і GPAQ.

Ключові слова: опитувальник загальної фізичної активності, градуйований протокол вправ, максимальна аеробна потужність, насичення O_2 , дихальний об'єм

МОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РЕТРОМ'ЯЗЕВОЇ АЛОПЛАСТИКИ ПРИ ДІАСТАЗІ ПРЯМИХ М'ЯЗІВ ЖИВОТА

Дядик О.О. <http://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Коваль О.М. <http://orcid.org/0000-0001-6279-5273>

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

alena0566@gmail.com

Актуальність. Діастаз прямих м'язів живота послаблює білу лінію та сприяє виникненню дефектів з формуванням гриж білої лінії та пупкових гриж. На наш погляд, вивчення морфологічних особливостей передніх та задніх апоневротичних стінок прямого м'яза дасть змогу обґрунтувати алопластику, що підвищить ефективність хірургічного лікування діастазу прямих м'язів живота.

Ціль: Обґрунтування ретром'язевої алопластики діастазу прямих м'язів шляхом вивчення морфологічних особливостей передніх та задніх апоневротичних стінок піхви прямого м'яза

Матеріали та методи. Проведено комплексне патоморфологічне дослідження передніх та задніх апоневротичних стінок прямих м'язів живота у 34 пацієнтів (основну групу) з діастазом прямих м'язів, яким проводилось хірургічне лікування. Групу порівняння склали 32 пацієнти із жовчно-кам'яною хворобою без діастазу прямих м'язів, яким виконувалась лапароскопічна холецистектомія.

Одержаний матеріал був досліджений з використанням гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, морфометричних. Статистичний аналіз проводився відповідними до отриманих даних методами.

Результати. При порівняльному аналізі морфологічних показників переднього листка піхви прямого м'яза живота з відповідними показниками заднього листка у пацієнтів основної групи з діастазом прямих м'язів питомих об'єм судинно-волокнистого компоненту мав більше значення, питомих об'єм жирової тканини та питомих об'єм порожнин мав менше значення. Отримані патоморфологічні данні підкреслюють, що передній листок піхви прямого м'яза живота при діастазі є більш механічно міцний у порівнянні із заднім листком. Задній апоневротичний листок піхви прямого м'яза при діастазі більш схильний до розривів про що свідчить більше значення питомих об'єму порожнин саме у задньому листку.

Висновки. Морфологічні зміни апоневротичних листків піхви прямих м'язів живота у пацієнтів основної групи з діастазом прямих м'язів у порівнянні з групою порівняння без діастазу достовірно на рівні значущості 0,05 відрізняються за виявленими змінами, результати морфологічного дослідження передніх та задніх апоневротичних стінок прямого м'яза при їх діастазі свідчать про те, що задні стінки є більш стоншеними, розволокненими, із зменшенням судинно-волокнистого компоненту у порівнянні із передніми, що при хірургічному лікуванні діастазу обґрунтовує укріплення саме задніх апоневротичних стінок шляхом ретром'язевої алопластики.

Ключові слова: Діастаз прямих м'язів, апоневротичні листки, алопластика, морфологія, морфометрія, імуногістохімія.

Актуальність. Розширення білої лінії живота у вигляді діастазу прямих м'язів зустрічається у 1-2,5% населення [1,2]. Діастаз прямих м'язів живота послаблює білу лінію та сприяє виникненню дефектів з формуванням гриж білої лінії та пупкових гриж [3]. Виникнення діастазу прямих м'язів пов'язують з дією підвищеного внутрішньочеревного тиску та механічною слабкістю задніх апоневротичних стінок піхв прямих м'язів та білої лінії [4,5].

Хірургічне лікування шляхом контактного зшивання внутрішніх країв прямих м'язів супроводжується частими рецидивами 18% [6]. Використання наапоневротичної алопластики для ліквідації діастазу прямих м'язів покращує післяопераційні результати, але часто та рецидивів залишається високою 10-15 % [7]. Виникнення рецидиву діастазу прямих м'язів після наапоневротичної алопластики може бути пов'язано анатомічними особливостями

задніх апоневротичних стінок прямих м'язів живота, які залишаються неукріпленими при виконанні цієї алопластики [8]. На наш погляд, вивчення морфологічних особливостей передніх та задніх апоневротичних стінок прямого м'яза дасть змогу обґрунтувати алопластику, що підвищить ефективність хірургічного лікування діастазу прямих м'язів живота.

Ціль: Обґрунтування ретром'язевої алопластики діастазу прямих м'язів шляхом вивчення морфологічних особливостей передніх та задніх апоневротичних стінок піхви прямого м'яза.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне патоморфологічне дослідження передніх та задніх апоневротичних стінок прямих м'язів живота у 34 пацієнтів (основну групу) з діастазом прямих м'язів, яким проводилось хірургічне лікування. Серед яких жінок було 18, чоловіків – 16. Вік пацієнтів від 25 до 75, середній вік $42,1 \pm 1,1$. Групу порівняння складали 32 пацієнти із жовчно-кам'яною хворобою без діастазу прямих м'язів, яким виконувалась лапароскопічна холецистектомія. Серед них жінок було 17, чоловіків – 15. Вік пацієнтів від 25 до 75 років, середній вік $42,3 \pm 1,2$. Матеріал для дослідження, зокрема фрагменти передніх та задніх апоневротичних стінок прямих м'язів розміром $0,5 \times 0,5$ см був отриманий під час виконання хірургічних втручань за згодою пацієнтів, дослідження відповідало встановленим стандартам Гельсінської декларації, прийнятої в 1964 році та переглянутої 59-ї Генеральної асамблеї WMA.

Комплексне патоморфологічне дослідження виконували на кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Одержаний матеріал був досліджений з використанням гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, морфометричних методів. Отримані результати проаналізовані за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважалися значущими (достовірними) на рівні значущості $p < 0,05$.

Фрагменти тканин фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (pH 7.4) протягом 24-48 годин. Після фіксування матеріал проводився за стандартним методом у апараті Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія), після чого заливався в парафінові блоки на апараті HistoStar (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія), з яких потім на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Велика Британія) виготовляли серійні зрізи товщиною 2-3 мкм. Отримані зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, за Ван Гізоном та альціановим синім [9].

Гістохімічне дослідження із забарвленням за ван Гізоном проводилось для встановлення ознак регенераторних/репаративних процесів, особливості та ступеня зрілості сполучної тканини. Для вивчення ролі глікозамінокліканів (ГАГ) у забезпеченні трофічної функції сполучної тканини, їх модулюючого впливу в диференціювання клітин та встановлення розподілу ГАГ у сполучній тканині переднього та заднього листків піхви прямого м'язу живота нами було використано гістохімічне забарвлення розчином альціанового синього. Виявлення особливостей ГАГ синім дозволило нам встановити ступень та розповсюдженість стромально-судинних дегенеративних змін, оцінити потенційні можливості репаративних процесів в досліджуваних тканинах [9].

Імуногістохімічне дослідження (ІГХД) було проведено з використанням мишиного моноклонального антитіла (МКА) до колагену IV типу (Clone CIV22), кролячого МКА до віментину Ab-2 (Vimentin) (Clone SP20). Для проведення ІГХД отримані зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Використовували систему детекції Ultra Vision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (Thermo Fisher Scientific (США)). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер з pH6, EDTA буфер pH8. Оцінка експресії маркерів проводилась відповідно візуально-аналогової шкали. Інтенсивність експресія оцінювали від 0 – «відсутня» до +++ – «виражена» [10, 11].

Мікроскопічне дослідження, фотоархівування проводили з використанням світло-

оптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «Axio Imager. Морфометричне дослідження було проведено з використанням програми «Olympus DP-soft version 3.1», у ході якого були визначені наступні морфометричні показники, які отримані при дослідженні мікропрепаратів забарвлених гематоксиліном та еозином: питомий об'єм судинно-волокнистого компоненту (%), питомий об'єм жирової тканини (%), питомий об'єм порожнин (пустот) (%). Абсолютна кількість судин була підрахована в полі зору мікроскопа $\times 100$ при постановці ІГХД з МКА до колагену IV типу. ІГХД з МКА до віментину оцінювалася у віментин-позитивних сполучнотканинних волокнах за допомогою коефіцієнта яскравості у кольоровій моделі Lab. Для визначення коефіцієнта яскравості була використана комп'ютерна програма «Analysis of color properties of raster images» [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Морфологічні особливості операційного матеріалу пацієнтів групи порівняння передній та задній листки піхви прямого м'яза живота характеризувалися наявністю однотипних структурних елементів, що були представлені волокнами сполучної тканини і вогнищами скупчення жирових клітин. Співвідношення зазначених структурних елементів у передньому та задньому листках піхви прямого м'яза живота було різним (рис. 1). У передньому листку піхви прямого м'яза живота волокна сполучної тканини мали переважно рівномірну товщину, в той час як у задньому листку вони характеризувалися нерівномірною товщиною, про що свідчила наявність стоншених та потовщених волокон (рис. 1,а).

У задньому листку піхви нерівномірність товщини сполучнотканинних волокон була

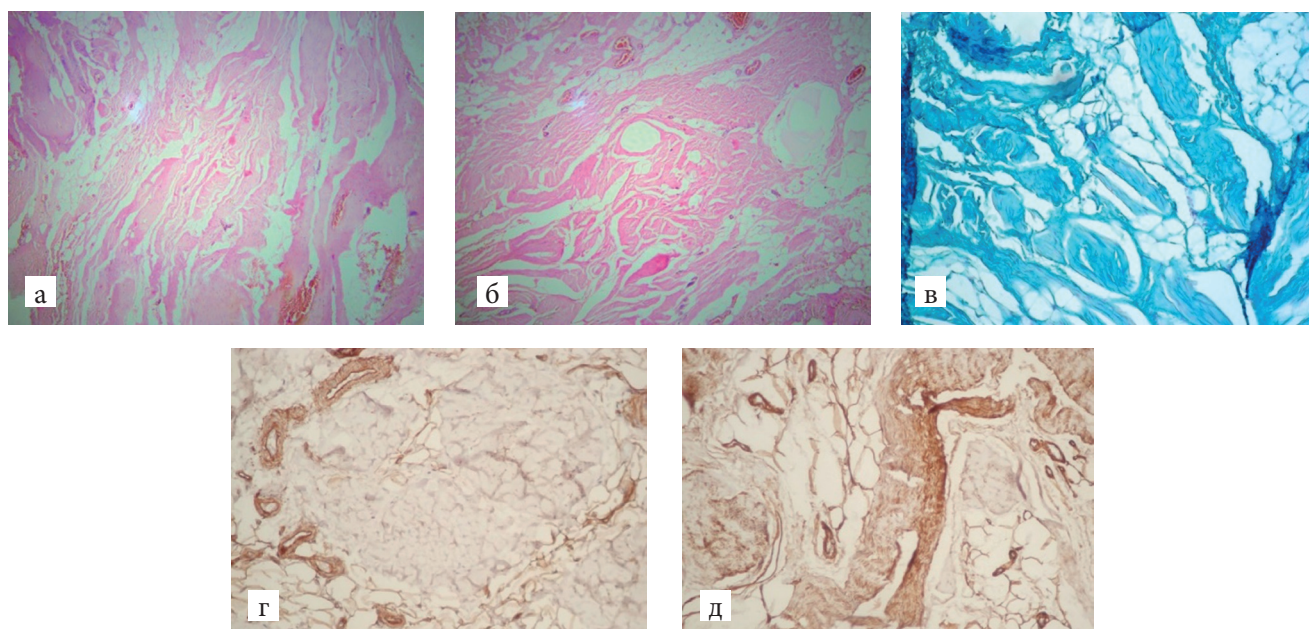


Рис. 1. Група порівняння

- Передній листок. Волокна сполучної тканини переважно рівномірної товщини, незначні гемодинамічні порушення. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 40$.
- Задній листок. Волокна сполучної тканини нерівномірної товщини, сегментарно ділянки жирової клітковини. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 40$.
- Передній листок. Виразене позитивне забарвлення сполучно-тканинних волокон, позитивне забарвлення в стінках судин. Забарвлення альціановим синім, $\times 100$.
- Позитивна експресія в базальних мембранах судин у передньому листку піхви переднього м'яза живота. ІГХД з МКА до колагену IV типу, $\times 200$.
- Позитивна експресія структурами мезенхімального походження у задньому листку піхви переднього м'яза живота. ІГХД з МКА до віментину, $\times 200$.

виявлена в усіх досліджуваних полях зору (рис. 1, б), що свідчило про те, що передній листок піхви порівняно з заднім є більш пружним.

Для встановлення особливостей розподілу ГАГ, виявлення наявності та особливостей дегенеративних стромально-судинних змін, їх ступеню та розповсюдженості нами було проведено гістохімічне дослідження з розчином альціанового синього (рН2.6). В даній групі дослідження встановлено нормальний розподіл вмісту ГАГ в ділянках сполучної тканини та в стінках судин (рис. 1, в).

У передньому та задньому листках піхви прямого м'яза живота при оглядовій мікроскопії не було виявлено великих порожнин (пустот) в місцях розташування сполучнотканинних волокон та жирової тканини.

Мікропрепарати, забарвлені гематоксиліном і еозином, були використані для подальшого морфометричного дослідження. Нами були визначені питомі об'єми судинно-волокнистого та жирового компонентів. Одержані результати представлені в таблиці 1.

При ІГХД з МКА до колагену IV типу було встановлено позитивну експресію в зонах базальних мембран судин у вигляді коричневого забарвлення (рис.1г), що дало змогу провести підрахунок абсолютної кількості судин у передньому та задньому листках піхви прямого м'яза живота.

Середнє значення абсолютної кількості судин у передньому листку піхви прямого м'яза

живота ($29,8 \pm 2,7$) було статистично достовірно значно ($p < 0,05$) більшим порівняно з заднім листком ($14,5 \pm 1,9$).

При патоморфологічному дослідженні у передньому листку порівняно з заднім листком визначався більший вміст клітин фіброblastичного дифферону, які, як відомо, приймають активну участь у продукції та наступному руйнуванні, в тому числі й волокон сполучної тканини. Нами було проведено вивчення віментин-позитивних сполучнотканинних волокон шляхом підрахунку коефіцієнту яскравості [12]. Експресія віментину у вигляді коричневого забарвлення була виявлена в усіх структурах мезенхімального походження переднього та заднього листків піхви прямого м'яза живота (рис. 1, д).

При проведенні патоморфологічного дослідження операційного матеріалу у пацієнтів основної групи відмічались невеликі сегментарні в передньому листку піхви прямого м'яза живота та переважно в задньому листку піхви прямого м'яза живота ділянки у вигляді порожнин різного розміру (рис. 2, а).

В ділянках порожнин нами були виявлені гемодинамічні порушення, які представлені набряком, повнокрів'ям судин, зонами крововиливів, ділянками гемосидерозу. Слід зазначити, що в частині судин у задньому листку піхви прямого м'яза живота спостерігалось потовщення стінки за рахунок склерозу, периваскулярний нерівномірний фіброз. Такі морфологічні зміни сприяють ішемічно-деге-

Таблиця 1

Середні значення морфометричних показників у групі порівняння

Назва морфометричного показника	Передній листок піхви прямого м'яза живота	Задній листок піхви прямого м'яза живота
Питомий об'єм судинно-волокнистого компоненту (%)	$74,6 \pm 2,8$	$62,3 \pm 2,1$ *
Питомий об'єм жирової тканини (%)	$25,4 \pm 1,9$ #	$37,7 \pm 1,5$ * #

Примітка:

* – відмінності значущі ($p < 0,05$) порівняно з показником переднього листка піхви прямого м'яза живота; # – відмінності ($p < 0,05$) значущі порівняно з питомим об'ємом судинно-волокнистого компоненту.

неративних змінам та ускладнюють регенеративно-репаративні процеси у сполучній тканині у вогнищах деструкцій. У передньому листку піхви прямого м'яза описані ішемічно-дегенеративні зміни не прослідковувались. Крім того нами було встановлено, що у задньому апоневротичному листку піхви прямого м'яза живота спостерігались зони розростання фіброзної тканини різного розміру, ступеня зрілості, розподілу колагенових волокон, розриви та атрофія частини їх, склероз судин.

Особливості дегенеративних стромально-судинних змін, ступень та розповсюдженість їх були встановлені при гістохімічному дослідженні з розчином альціанового си-

нього (pH2.6). В основній групі дослідження нами встановлено, що більш виражені зміни, особливо у вигляді метахромазії, втрати властивостей ГАГ та розподілу (вираженість/ступень/яскравість забарвлення) у волокнах, ділянках сполучної тканини та у стінках судин були відмічені у задньому листку в порівнянні із переднім листком піхви.

Результати проведеного морфометричного дослідження в основній групі представлені в таблиці 2.

При ІГХД з МКА до колагену IV типу у даній групі, як і в групі порівняння, була визначена позитивна експресія даного маркера судинними базальними мембранами (рис. 2, б).

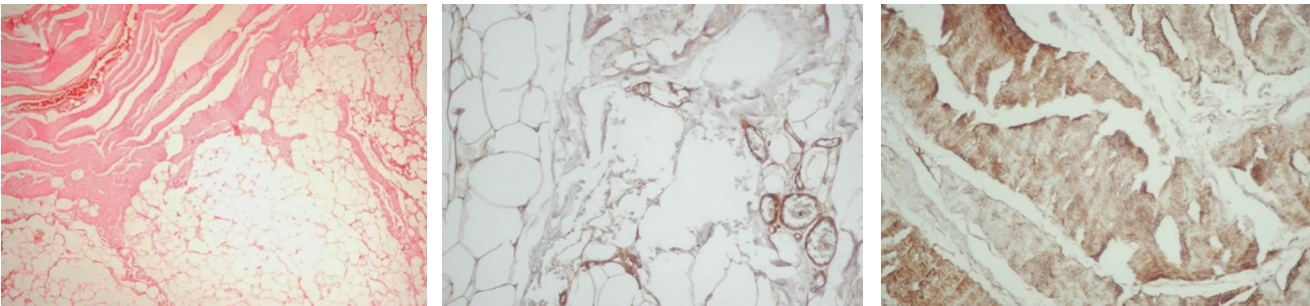
Таблиця 2

Середні значення морфометричних показників в основній групі

Назва морфометричного показника	Передній листок піхви прямого м'яза живота	Задній листок піхви прямого м'яза живота
Питомий об'єм судинно-волокнистого компоненту (%)	68,3±2,1	50,5±1,9 * °
Питомий об'єм жирової тканини (%)	19,3±1,9 #	27,4±1,2 * # °
Питомий об'єм порожнин (пустот) (%)	12,4±1,1	22,1±1,2 * °

Примітка:

- * – відмінності значущі (p<0,05) порівняно з показником переднього листка піхви прямого м'яза живота;
- # – відмінності (p<0,05) значущі порівняно з питомим об'ємом судинно-волокнистого компоненту;
- ° – відмінності значущі (p<0,05) порівняно з відповідним показником групи порівняння.



а

б

в

Рис. 2. Основна група.

- а) Задній листок. Формування порожнин за рахунок розщодження сполучно-тканинних волокон піхви прямого м'яза живота. Набряк, гемодинамічні порушення в ділянках розривів сполучно-тканинних волокон. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 40.
- б) Позитивна експресія в базальних мембранах судин у передньому листку піхви переднього м'яза живота. ІГХД з МКА до колагену IV типу, ×200.
- в) Задній листок. Зниження експресії волокнами сполучної тканини в ділянках формування порожнин. ІГХД з МКА до віментину, ×200.

В основній групі абсолютна кількість судин у полі зору мікроскопа $\times 100$ у передньому та задньому листках піхви прямого м'яза живота дорівнювала відповідно $(28,4 \pm 1,9)$ і $(15,1 \pm 1,6)$. При подальшому аналізі нами було визначено, що дані показники не мали значущих відмінностей ($p > 0,05$) порівняно з групою порівняння, визначений показник у передньому листку мав значення достовірно більше ($p < 0,05$) порівняно з показником у задньому листку, що також було встановлено й у групі порівняння.

При ІГХД з МКА до віментину в основній групі, як і в групі порівняння, визначалися структури мезенхімального походження, які давали позитивну експресію. Нами було встановлено, що у задньому листку піхви прямого м'яза живота в ділянках формування порожнин відмічалася зниження експресії віментину сполучнотканинними волокнами, що свідчило, з нашої точки зору, про зниження міцності даного структурного елементу (рис. 2, в). Поряд з цим нами встановлено, що у передньому листку піхви прямого м'яза живота зміни в інтенсивності експресії віментину волокнами сполучної тканини не відбувалися. Слід зазначити, що локуси розриву формувалися тільки в ділянках скупчення жирової тканини.

Коефіцієнт яскравості у основній порівняно з групою порівняння у передньому листку піхви прямого м'яза живота $(0,409 \pm 0,004)$ не мав значущих відмінностей ($p > 0,05$), а у задньому листку піхви прямого м'яза живота $(0,537 \pm 0,013)$ збільшувався ($p < 0,05$), що свідчило про зниження експресії віментину.

Отримані нами результати визначення коефіцієнту яскравості повністю підтверджують вищезазначені дані оглядової мікроскопії. У даній групі, як і в групі порівняння, нами було встановлено значення коефіцієнту яскравості достовірно більше ($p < 0,05$) у задньому листку піхви прямого м'яза живота порівняно з переднім, що свідчило про його меншу міцність.

При порівняльному аналізі морфологічних показників переднього листка піхви прямого м'яза живота з відповідними показниками заднього листка у пацієнтів основної групи з діастазом прямих м'язів питомий об'єм судинно-волокнистого компоненту мав більше

значення, питомий об'єм жирової тканини та питомий об'єм порожнин мав менше значення. Отримані патоморфологічні данні підкреслюють, що передній листок піхви прямого м'яза живота при діастазі є більш механічно міцний у порівнянні із заднім листком. Задній апоневротичний листок піхви прямого м'яза при діастазі більш схильний до розривів про що свідчить більше значення питомого об'єму порожнин саме у задньому листку. Отримані нами данні підтверджуються клінічно схильністю до виникнення діастазу прямих м'язів при стоншених задніх апоневротичних стінках. В зв'язку з отриманими нами даними патоморфологічного дослідження у пацієнтів при діастазі прямих м'язів живота доцільно укріплення задніх апоневротичних стінок, що буде попереджати рецидив діастазу прямих м'язів.

Результати проведеного комплексного патоморфологічного дослідження передніх та задніх апоневротичних стінок при діастазі прямих м'язів живота обґрунтовують укріплення сітчастим імплантатом стоншених задніх апоневротичних стінок шляхом виконання ретром'язевої алопластики.

ВИСНОВКИ

1. Морфологічні зміни апоневротичних листків піхви прямих м'язів живота у пацієнтів основної групи з діастазом прямих м'язів у порівнянні з групою порівняння без діастазу суттєво відрізняються за виявленими змінами у задніх апоневротичних листка при діастазі за рахунок зменшення питомого об'єму судинно-волокнистого компоненту до $50,5 \pm 1,9\%$ проти $62,3 \pm 2,1\%$ та питомого об'єму жирової тканини до $27,4 \pm 1,2\%$ проти $37,7 \pm 15\%$.

2. Результати морфологічного дослідження передніх та задніх апоневротичних стінок прямого м'яза при їх діастазі свідчать про те, що задні стінки є більш стоншеними, розволокненими, із зменшенням судинно-волокнистого компоненту у порівнянні із передніми, що при хірургічному лікуванні діастазу обґрунтовує укріплення саме задніх апоневротичних стінок шляхом ретром'язевої алопластики.

Перспективи подальших досліджень. Результати будуть використані у подальшому, зокрема у пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота з метою обґрунтування хірургічного лікування шляхом вибору ретромускулярної мініінвазивної алопластики.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Campanelli G. Umbilical hernia, epigastric hernia and diastasis recti: an open discussion. *Hernia*. 2021; 25(3): 559-560. DOI: 10.1007/s10029-021-02436-2
- Bittner R, Bain K, Bansal VK, Berrevoet F, Bingener-Casey J, Chen D. Update of guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (international endohernia society (IEHS) Surg Endosc. 2019;33: 69-139. DOI: 10.1007/s00464-019-06907-7
- Morales-Conde S, Hernández-Granados P, Tallón-Aguilar L. et al. Ventral hernia repair in high-risk patients and contaminated fields using a single mesh: proportional meta-analysis. *Hernia*. 2022; 26: 1459–1471. DOI: 10.1007/s10029-022-02668-w
- Yuri W. Novitsky Hernia Surgery, Springer Cham, 2016; 223-237 DOI: 10.1007/978-3-319-27470-6
- Фелештинський ЯП. Післяопераційні грижі живота: Монографія. ч.9 Післяопераційні ускладнення, їх лікування та профілактика. Київ.: Бізнес-Логіка.; 2012:137-153.
- Gómez-Menchero J, Guadalajara Jurado JF, Suárez Grau JM et al. Laparoscopic intracorporeal rectus aponeuroplasty (LIRA technique): a step forward in minimally invasive abdominal wall reconstruction for ventral hernia repair (LVHR). *Surg Endosc* 2018; 32: 3502–3508 DOI: 10.1007/s00464-018-6070-y
- Фелештинський ЯП, Коваль ОМ. Ретро-мускулярна алопластика “MILOS” при пупкових грижах, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2023; 1: 50–54. DOI: 10.11603/2414-4533.2023.1.1381
- Van Wingerden JP, Ronchetti I, Sneider D, Lange JF, Kleinrensink GJ. Anterior and posterior rectus abdominis sheath stiffness in relation to diastasis recti: Abdominal wall training or not? *J Bodyw Mov Ther*. 2020;24(1):147-153. DOI: 10.1016/j.jbmt.2019.10.015.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2018. 936p.
- Dabbs DJ, editor. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications. 6th ed. Elsevier; 2021. 1000p.
- Sun KH, Chang Y, Reed NI, Sheppard D. α -Smooth muscle actin is an inconsistent marker of fibroblasts responsible for force-dependent TGF β activation or collagen production across multiple models of organ fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016; 310: 824–36. DOI: 10.1152/ajplung.00350.2015
- Ivanova M, Myroshnychenko M, Khara G, Arseniev O, Olkhovsky V, Grygorian E, et al. Analysis of color properties of raster images of histological microspecimens: own research experience. *Med. perspekt*. 2022; 27(1): 9-15. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.1.254314

Article history:

Received: 01.03.2024

Revision requested: 04.03.2024

Revision received: 10.04.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

MORPHOLOGICAL JUSTIFICATION OF RETROMUSCULAR ALLOPLASTY IN DIASTASIS OF RECTUS ABDOMINAL MUSCLES

Diadyk O.O., Koval O.M.

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

alena0566@gmail.com

Background. Diastasis of the rectus abdominis muscles weakens the white line and contributes to the occurrence of defects with the formation of white line hernias and umbilical hernias. In our opinion, the study of the morphological features of the anterior and posterior aponeurotic walls of the rectus abdominis will make it possible to justify alloplasty, which will increase the effectiveness of surgical treatment of diastasis of the rectus abdominis.

Aim: Justification of retromuscular alloplasty of diastasis recti abdominis by studying the morphological features of the anterior and posterior aponeurotic walls of the sheath of the rectus muscle

Materials and methods. A comprehensive pathomorphological study of the anterior and posterior aponeurotic walls of the rectus abdominis muscles was conducted in 34 patients (the main group) with diastasis recti who underwent surgical treatment. The comparison group consisted of 32 patients with gallstone disease without diastasis recti who underwent laparoscopic cholecystectomy. The obtained material was examined using histological, histochemical, immunohistochemical, morphometric, statistic methods.

Results. In a comparative analysis of the morphological indicators of the front sheet of the sheath of the rectus abdominis muscle with the corresponding indicators of the back sheet in the main group of patients with diastasis of the rectus abdominis, the specific volume of the vascular-fibrous component was more important, the specific volume of adipose tissue and the specific volume the volume of the cavities was less important. The obtained pathomorphological data emphasizes that the front sheet of the sheath of the rectus abdominis muscle in diastasis is mechanically stronger compared to the back sheet. The posterior aponeurotic sheet of the vagina of the rectus muscle in case of diastasis is more prone to ruptures, which is evidenced by the greater value of the specific volume of the cavities in the posterior sheet.

Conclusions. Morphological changes of the aponeurotic leaves of the sheath of the rectus abdominis in patients of the main group with diastasis of the rectus muscles in comparison with the comparison group without diastasis differ significantly in the detected changes, the results of the morphological study of the anterior and posterior aponeurotic walls of the rectus muscle in their diastasis indicate the fact that the back walls are thinner, branched, with a decrease in the vascular-fibrous component compared to the front ones, which justifies the strengthening of the back aponeurotic walls by means of retromuscular alloplasty during the surgical treatment of diastasis.

Key words: Diastasis recti abdominis, aponeurotic leaves, alloplasty, morphology, morphometry, immunohistochemistry.

РЕЗУЛЬТАТИ СТЕНТУВАННЯ ВІДКРИТОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ, ЯК МЕТОДУ ЗБАГАЧЕННЯ ЛЕГЕНЕВОГО КРОВОТОКУ У КОГОРТАХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

Мотречко О.О., <https://orcid.org/0000-0002-0716-8450>

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ, Україна

aessonnz@gmail.com

Актуальність. Серед усіх вроджених вад серця – третина - ціанотичні вади з дуктус-залежним легеневим кровотоком. Проведення паліативних втручань є необхідним у дітей зі складними комплексними ціанотичними дуктус-залежними вадами, недоношених та дітей з супутньою складною коморбідністю. Забезпечення надійного джерела легеневого кровотоку, достатнього для адекватної оксигенації артеріальної крові та росту нативних гілок легеневої артерії, є головною метою етапних втручань. Класичним варіантом забезпечення достатнього легеневого кровотоку до моменту проведення РК є накладання системно-легеневого анастомозу. Наразі спостерігається більша тенденція до використання іншого методу – стентування відкритої артеріальної протоки (ВАП).

Ціль: продемонструвати досвід стентування відкритої артеріальної протоки; безпосередні та віддалені результати у новонароджених та дітей першого року життя.

Матеріали та методи. З 2009 по квітень 2024 рр. на базі центру дитячої кардіології та кардіохірургії стентування відкритої артеріальної протоки було проведено 66 пацієнтам. Серед всієї когорти пацієнтів новонародженими були (група I) – 49 (74,2%), а діти першого року життя (група II) – 17 (25,7%) пацієнтів. Середній вік становив: група I – $7,4 \pm 5,9$ діб (від 1 до 28 діб), та група II – $105,2 \pm 54,78$ (від 42 до 280 діб). Середня вага складала для групи I – $3,0 \pm 0,49$ (від 1,9 до 4,4 кг), для групи II – $5,2 \pm 1,4$ (від 2,7 до 9 кг). В даній роботі було проаналізовано до-, інтра- та післяопераційні показники, зокрема: стать вік, вага, наявність супутньої/генетичної патології, рівень сатурації, КДІ ЛШ, діаметри гілок легеневої артерії, індекс Наката, анатомічні особливості, місце відходження та тип ВАП, наявність антеградного кровотоку, термін перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) після втручання, тривалість ШВЛ та міметичної підтримки; ранні та пізні післяопераційні ускладнення, рівень 30-денної та міжетапної летальності у в двох груп пацієнтів.

Результати. Всі випадки транскатетерної імплантації стента було виконано трансфеморальним доступом. Середній період перебування в ВАІТ для групи I становив $13,8 \pm 9,52$ доби (від 2 до 119 діб), для групи II – $6,4 \pm 3,64$ доби (від 2 до 20 діб), тривалість ШВЛ у групі I складала – $185,8 \pm 165,28$ год (від 2 до 2066 год), а у групі II – $67,5 \pm 46,15$ (від 4 до 248 год), міметична підтримка тривала в середньому для групи I – $151,6 \pm 81,06$ (від 0 до 720 год), а групи II – $82,4 \pm 47$ (від 0 до 211 год). Збільшення сатурації в групі I середньому з $65,7 \pm 11,03$ до $85,2 \pm 4,5,7$ % ($p < 0,05$), а відповідно у групі II з $66,8 \pm 10,9$ % до $87,4 \pm 4,24$ % ($p < 0,05$). Ранні післяопераційні ускладнення спостерігались у пацієнтів групи I у 34,6 % (17/49), та пацієнтів групи II – у 23,5% (4/17). Рівень ранньої 30-ти денної летальності складав 8,1% (4/49) пацієнтів групи I. Наступний етап хірургічного лікування перенесли в середньому через $12,9 \pm 10,2$ міс 51% (25/49) пацієнтів групи I та 88% (15/17) пацієнтів групи II – в середньому через $14,98 \pm 12$ міс після стентування. Відсоток міжетапної (пізньої) летальності становив 6,1% (3/49) для пацієнтів групи I, та 5,8 % (1/17) для пацієнтів групи.

Висновки. Враховуючи результати після проведення стентування ВАП у когорті наших пацієнтів, можна зазначити, що дана процедура є достатньо ефективною операцією забезпечення надійного джерела легеневого кровотоку при різних анатомічних варіантах ціанотичних ВВС як у новонароджених, так і в дітей першого року життя.

Ключові слова: вроджені вади серця, ціаноз, збагачення легеневого кровотоку, стент, паліативні втручання.

Актуальність. Щороку в Україні народжується близько 4,5-5 тис. дітей з вродженими вадами серця (ВВС). Третина даної групи пацієнтів мають ціанотичні вроджені вади серця із дуктус-залежним легеневим кровотоком. [1] Такими вадами є: тетрада Фалло

(ТФ), критичний клапанний стеноз легеневої артерії (ЛА), атрезія легеневої артерії з інтактною міжшлуночковою перегородкою (АЛА з ІМПП), ТФ з атрезією ЛА, єдиний шлуночок (ЄШ) з атрезією ЛА, тощо. Відсоток первинних радикальних корекцій у новонароджених та

дітей раннього віку з кожним роком зростає, що, відповідно, зменшує потребу в проміжних паліативних операціях. Проте проведення паліативних втручань є необхідним у дітей зі складними комплексними ціанотичними дуктус-залежними вадами, недоношених та дітей з супутньою складною коморбідністю. Забезпечення надійного джерела легеневого кровотоку, достатнього для адекватної оксигенації артеріальної крові та росту нативних гілок легеневої артерії, є головною метою етапних втручань. Класичним варіантом забезпечення достатнього легеневого кровотоку до моменту проведення РК є накладання системно-легеневого анастомозу. Перше втручання було проведено у 1944 р. Alfred Blalock. Хоча види системно-легеневих анастомозів та їх техніки накладання удосконалювались протягом майже століття ці паліативні втручання й наразі мають ряд недоліків. Тенденція до стентування ВАП, котра вперше була виконана у 1992 Gibbs JL [2], як альтернативи системно-легеневого анастомоза набирає обертів протягом останніх десятиліть. Більшість досліджень спрямованих на порівняння цих двох методів вказують на їх взаємозамінність, а деякі навіть зазначають, що транскатетерне стентування протоки має ряд переваг. [3, 4, 5].

Ціль: висвітлити досвід стентування відкритої артеріальної протоки; безпосередні та віддалені результати у новонароджених та дітей першого року життя; опис методики втручання; аналіз ускладнень та шляхи їх попередження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З 2009 по квітень 2024 рр на базі центру дитячої кардіології та кардіохірургії стентування відкритої артеріальної протоки було проведено 66 пацієнтам. Показами до проведення етапного паліативного лікування були: наявність ціанотичної ВВС з дуктус-залежним легеним кровотоком; недоношеність; особливості внутрішньосерцевої анатомії чи анатомії магістральних судин, що не дозволяли провести радикальну корекцію (РК) вади; наявні ціанотично-задишкові напади, резистентні до медикаментозної терапії; супутня/генетична патологія, що значно підвищує ризик одномоментної корекції вади в порівнянні з етапними паліативними операціями; наявність незливних гілок легеневої артерії коли закриття протоки призводить до припинення кровотоку в ізольовану гілку.

Серед всієї когорти пацієнтів новонародже-

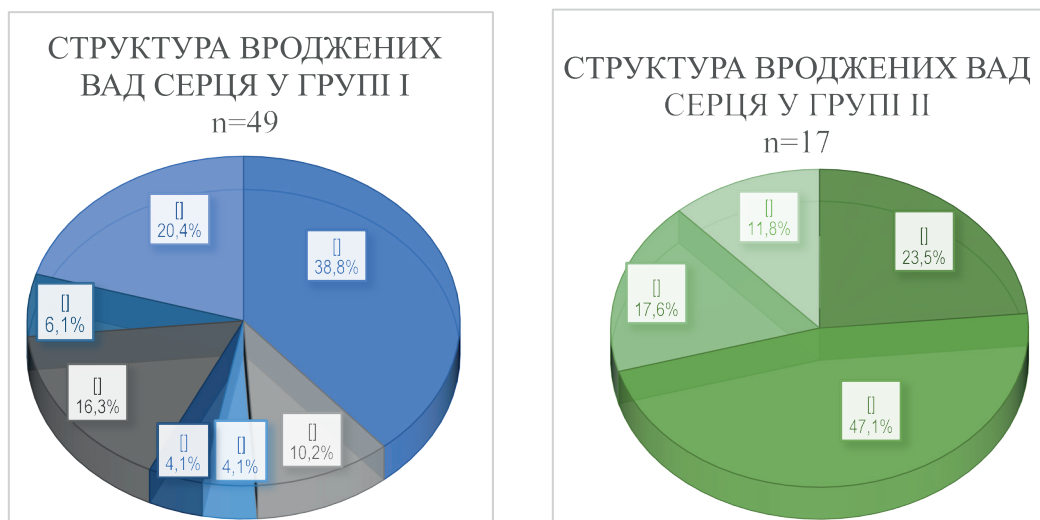


Рис. 1. Структура вроджених вад серця обох груп

Примітки: ТФ – Тетрада Фалло; ТФ з АЛА – Тетрада Фалло з атрезією легеневої артерії; ТФ з незл. гілками ЛА – Тетрада Фалло з незливними гілками легеневої артерії; ТФ з ВАЛКА – Тетрада Фалло з атрезією легеневої артерії та великими аорто-легеними колатеральними артеріями; СКЛА – стеноз клапана легеневої артерії; АЛА з ІМПП – атрезія легеневої артерії з інтактною міжшлуночковою перегородкою; ЄШ – єдиний шлуночок з атрезією чи стенозом легеневої артерії.

ними були (група I) – 49 (74,2%), а діти першого року життя (група II) – 17 (25,7%) пацієнтів. У групі I вроджена вада серця була діагностована пренатально у 28 пацієнта (57,1%), а в групі II – у 5 (29,4%) пацієнтів. Кількість недоношених (термін гестації <37 тижнів) становила у групі I – 14 (28,5%), а у групі II – 3 (17,6%) пацієнтів. Середній вік становив: група I – $7,4 \pm 5,9$ діб (від 1 до 28 діб), та група II – $105,2 \pm 54,78$ (від 42 до 280 діб). Середня вага складала для групи I – $3,0 \pm 0,49$ (від 1,9 до 4,4 кг), для групи II – $5,2 \pm 1,4$ (від 2,7 до 9 кг). Поширеність діагнозу у кожній з груп відрізнялись: у групі I найчастіше зустрічалась: АЛА з ІМШП – 19 (38,8%), ТФ/ТФ з АЛА – 10 (20,4%) та спільний шлуночок – 8 (16,3%), а у групі II, найпоширенішим діагнозом була ТФ з незливними гілками ЛА – 8 (47,1%); ТФ з АЛА – 4 (23,5%), та ТФ з ДМШП та великими аорто-легеневими колатеральними артеріями – 3 (17,6%) (рис. 1).

В даній роботі було проаналізовано до-, інтра- та післяопераційні показники, зокрема: стать вік, вага, наявність супутньої/генетичної патології, рівень сатурації, КДІ ЛШ, діаметри гілок легеневої артерії, індекс Наката, анатомічні особливості, місце відходження та

тип ВАП, наявність антеградного кровотоку, термін перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) після втручання, тривалість ШВЛ та міметичної підтримки; ранні та пізні післяопераційні ускладнення, рівень 30-денної та міжетапної летальності у в двох груп пацієнтів (Таблиця 1).

На доопераційному етапі більшість пацієнтів групи I через прояви гіпоксії та серцевої недостатності потребувала ШВЛ 21 (42,8%), міметичної підтримки – 12 (24,4%) та у 91% випадків (n=45) інфузії простагландину E1 (ПГЕ 1) для запобігання констрикції ВАП. У групі II міметичної підтримки не потребував жоден пацієнт, ШВЛ – 3 (17,6%), а інфузії ПГЕ1 потребували 4 (23,5%) пацієнти.

Анатомічні особливості артеріальної протоки. Слід зазначити, що переважна більшість ВАП була (згідно класифікації Криченка) «Е» типу в обох групах: група I – 19 (38,7%) та у групі II, відповідно, – 10 (58,8%). Звивиста, складна для проходження та стентування протока – у групі I була відмічена у 16 (32,6%), а у групі II – 3 (17,6%) випадків. У групі I білатеральні протоки спостерігались у 3 (6,1%) випадках, а у групі II – 2 (11,7%).

Таблиця 1

**Характеристика до- та інтраопераційних показників новонароджених (група I)
та дітей першого року життя (група II)**

Показник	Група I	Група II
Середній вік (діб)	$7,4 \pm 5,9$	$105,2 \pm 54,78$
Середня вага (кг)	$3,0 \pm 0,49$	$5,2 \pm 1,4$
Стать (ч) n (%)	24 (48,9)	10 (58,8%)
Недоношеність (гестаційний вік < 37 тижнів) n (%)	14 (28,5)	3 (17,6)
Доопераційна ШВЛ n (%)	21 (42,8)	3 (17,6)
Інфузія простагландину E1 n (%)	45 (91,8)	4 (23,5%)
Міметична підтримка n (%)	12 (24,4)	0
Вихідний рівень SaO_2 (%)	$65,7 \pm 11,3$	$66,8 \pm 10,9$
Індекс Наката ($\text{мм}^2/\text{м}^2$)	$146,7 \pm 52,4$	$142,9 \pm 53,5$
Total neopulmonary index ($\text{мм}^2/\text{м}^2$)	$10,3 \pm 5,4$	$30,4 \pm 17,2$
КДІ ($\text{мл}/\text{м}^2$)	$51,1 \pm 23,5$	$33,1 \pm 15,09$
Наявність стенозу гілок легеневої артерії n (%)	9 (18,3)	1 (5,8%)
Наявність антеградного кровотоку n (%)	29 (59,1)	9 (52,94%)
Дуга аорти: лівостороння n (%)	40 (81,6)	8 (47%)

Методика стентування. У всіх випадках процедуру стентування виконували під комбінованим наркозом, гепаринізація – 100 ОД/кг одноразово. Для навігації під час втручання використовували рентгенангіографічні комплекси Siemens «AxiomArtis II»/«AxiomArtis Q». Перед втручання у всіх випадках проводили діагностичну катетеризацію серця та магістральних судин для оцінки та визначення анатомо-фізіологічних та гемодинамічних особливостей вади.

Інтраопераційне анестезіологічне забезпечення проводили згідно власного протоколу.

- *Підготовка пацієнта:* припинення інфузії ПГЕ 1 за 1,5–2 год. до початку процедури (Цільові: Sat O₂ (70–75%), Ø PDA 2–2,5mm – за даними ехокардіографічного обстеження); зігрівання пацієнта – нормотермія (термостабілізуюча ковдра з системою обігріву); налагодження 2-х периферичних венозних доступів; налагодження периферичного артеріального доступу; інтубація та ШВЛ.
- *Інтраопераційний моніторинг:* контроль ЧСС, Sat O₂; інвазивного системного артеріального тиску; контроль кислотно-основного стану крові, зокрема: рівня Lас, Нст (Цільовий: 40–45%), АЧТЧ (Цільовий: 55–65%).
- *Планова міметична підтримка:* добутамін 5 мкг/кг/хв.

Безпосередньо перед стентуванням виконували селективну ангіографію ВАП для оцінки місця відходження, діаметру, довжини та звивистості протоки. У всіх випадках стентування проводили трансфеморальним доступом. Різновид доступу вибирали в залежності від місця відходження ВАП. При відходженні протоки від лівого чи правого брахіоцефального стовбура чи сегменту «А» дуги аорти використовували артеріальний, ретроградний трансфеморальний доступ. При відходженні від сегменту «В» дуги аорти схилялись до венозного, антеградного шляху стентування. У випадках та «вертикальної» ВАП, через її гострий кут відходження, канюлювати ампулу ВАП зазвичай досить складно. Щоб нівелювати кут відходження використовували модифікований катетер для проходження складних

анатомічних варіантів протоки власного виробництва. Діаметр стента обирали з розрахунку вага пацієнта (кг) $\pm 0,5$ мм, а довжину з розрахунку довжина ВАП + 2–3 мм. Для проходження протоки використовували ангіографічний коронарний провідник Floppy/Extra Floppy 0.014. В залежності від кривизни ВАП кінчику катетера надавали J-ої форми, щоб полегшити проходження та запобігти травмуванню інтими. У випадках коли ВАП мала «S» чи «C»-подібну форми кінчик катетера заокруглювали більше – до вигляду напівкільця. Така форма дозволяла повторювати хід першої третини протоки, а ротація провідника -проходити звивистість просвіту протоки без пошкодження інтими. У випадках коли в середній третині судини відмічали гострий кут згину округлу частину кінчика провідника щільно притискали до контралатеральної від ходу судини стінки та легким натисненням на стінку збільшували кривизну вигину кінчика провідника, надалі обертальними рухами заводили провідник дистально в просвіт протоки. Після проходження ВАП м'який кінчик провідника намагались встановити петлею в дистальних відділах сегментарних гілок ЛА для його надійної фіксації. Якщо при легкій спробі тракції провідника (на 0,5–1 см) кути ВАП ставали більш згладженими, а протока набувала більш рівного ходу систему вважали надійно фіксованою. По провіднику у вустя протоки встановлювали направляючий катетер JR 5Fr. Для стентування застосовували низькопрофільні фіксовані на балоні стент-системи. В позиції ВАП стент-систему розміщували так, щоб пристрій повністю перекривав всю довжину протоки. Враховуючи здатність боталічних тканин до констрикції перекриття всієї довжини необхідне для запобігання стенозування непокритих ділянок протоки. Хоча слід відмітити, що у 7 випадках коли стент-система після імплантації не перекривала широку ампулу ВАП у віддаленому періоді ми в жодному випадку не спостерігали звуження судини протягом середнього періоду спостереження. При наявності стенозів однієї з гілок ЛА провідник намагались встановити саме в стенозовану гілку, а стент імплантувати так, щоб усунути стеноз

гілки. У більшості випадків після цієї методики попередньо стенозована гілка заповнювалась через центральний просвіт стентованої протоки, а протилежна гілка через комірку стента. В окремих випадках додатково виконували розширення комірки стента коронарним балон-катетером до діаметру центрального просвіту. Після стентування на контрольній ангіографії оцінювали положення та функцію стента й наповнення гілок ЛА.

В ранньому післяопераційному періоді для уникнення обкрадання стентованою ВАП системного кровотоку проводили моніторинг:

- ЧСС, Sat O₂ (Цільова 75–85 %); *інвазивного системного артеріального тиску*;
- ЕХО-Кг контроль з оцінкою: Ø стента; градієнта тиску на стентованій ВАП; КДІ (мл/м²); Ø PFO, напрямок шунта на міжпередсердному рівні;
- наявність ретроградного кровотоку в нижхідній аорті та наявність вільної рідини в перикардальній та плевральних порожнинах;
- Контроль КОС кожні 3-4 години; контроль АЧТЧ (Цільовий: 55–65%) кожні 6–8 годин протягом 1шої доби, надалі 1р/д.
- З метою балансування системного і легеневого кровотоку шляхом зміни опору легеневого русла ШВЛ– FiO₂ (21–35%), РЕЕР (5–8 см H₂O) та планова міметична підтримка: добутамін 5мкг/кг/хв для попередження проявів серцевої слабкості.
- Антикоагулянтна терапія: гепарин 10 од/кг/год.

Дезагрегантна терапія після втручання включала прийом аспірину по 5 мг/кг 1 р/д, однак при стентуванні протоки 2- ма та більше стентами – подвійна антиагрегантна терапія (аспирин-кардіо по 5 мг/кг 1 р/д + клопідогрель 0,2 мг/кг 1 р/д.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Стентування було успішне у всіх 66 пацієнтів. Група новонароджених складала 49 пацієнтів (група I), та 17 пацієнтів – діти старшого віку (група II). У групі I – 12 (24,4%) мали вагу < 2,5 кг. Одношлуночкова корекція була запла-

нована у 16,3% (8/49) пацієнтів групи I, та у 11,8% (2/17) випадків групи II. Після проведення стентування у всіх пацієнтів при контрольній ангіографії зафіксовано збільшення діаметра та покращення кровотоку через відкриту артеріальну протоку та відмічено збільшення сатурації в групі I середньому з 65,7±11,03 до 85,2±4,5,7 % (p<0,05), а відповідно у групі II з 66,8±10,9 % до 87,4±4,24% (p<0,05). Всі випадки транскатетерної імплантації стента було виконано трансфеморальним доступом.

Час флюороскопії становив для групи I– 22,8±12,96 хвилин, та для групи II– 28,1±15,9 хвилин. В переважній більшості стентування проводили одним стентом. Однак через довжину протоки у двох випадках з групи I було використано 2 та 3 стент-системи. У групі II двоє пацієнтів потребував імплантації 2 стентів, щоб перекрити весь просвіт ВАП.

У групі I відмічали наявність білатеральних проток у 3 пацієнтів, а у групі II у двох. Обом пацієнтам групи II було виконано стентування обох білатеральних проток, тоді як у групі I одному пацієнту було виконано стентування обох білатеральних проток, а двом – стентування однієї ВАП та балонну ангіопластику іншої. Анатомо- фізіологічні особливості ВАП представлені в таблиці 2.

Серед пацієнтів групи I інтраопераційні ускладнення виникли у 2 (4,1%) пацієнтів. У одного пацієнта розвинувся гострий тромбоз стента через 6 хв після імплантації. Стентовану ВАП було реканалізовано коронарним провідником з подальшою балонною ангіопластикою. У другого пацієнта розвинувся спазм протоки під час спроби проходження просвіту ВАП коронарним провідником. У вустя ВАП було виконано одноразове селективне введення простагландину E1 надалі повторне проходження та успішне стентування протоки. З когорти групи II інтраопераційні ускладнення виникли у одного (5,8%) пацієнта – відрив крайової хорди трикуспідального клапана. Даному пацієнту через місяць після стентування, при виконанні радикальної корекції вади, було виконано пластику трикуспідального клапана.

У нашій серії в групі I відмічалось зміщення стента в ліву у 10,2% (5/49) та праву 14,2%

Таблиця 2

Анатомо-фізіологічні особливості ВАП обох груп пацієнтів

Показник	Група I n=49	Група II n=17
<i>Анатомія ВАП</i>		
Середній найвужчий діаметр ВАП (мм)	1,9±0,5	1,2±0,58
Середня довжина ВАП (мм)	16,2±3,3	15,8±3,34
Наявність білатеральних ВАП.	3 (6,1)	2 (11,7)
<i>Місце відходження ВАП</i>		
Правий брахіоцефальний стовбур n (%)	4 (8,2)	2 (11,7)
Лівий брахіоцефальний стовбур n (%)	6 (12,2)	7 (41,2)
Сегмент «А» дуги аорти	25 (51,1)	2 (11,7)
Сегмент «В» дуги орти	12 (24,4)	6 (35,4)
Сегмент «С»	2 (4,1)	0
<i>Морфологія ВАП</i>		
Звивистий	16 (32,6)	3 (17,6)
Довгий тубулярний	27 (55,2)	14 (82,4)
Конічний	6 (12,2)	0
<i>Характеристика стента після імплантації</i>		
Середній діаметр стента (мм)	3,3±0,27	3,6±0,28
Середня довжина стента (мм)	17,1±3,22	15,1±2,95

(7/49) гілку легеневої артерії. В групі II – зміщення стента в ліву було у 17,6% (3/17) та праву 11,7% (2/17) гілку легеневої артерії. У 11 пацієнтів групи I частина ампуди протоки не була покрита стент-системою в середньому на 0,78±0,5 мм, а відповідно в групі II у 4 пацієнтів – 0,63±0,4 мм. Слід зазначити, що жоден пацієнт обох груп не потребував додаткових операцій та за період спостереження та не було відмічено стенозування аортального кінця протоки.

Середній період перебування в ВАІТ для групи I становив 13,8±9,52 доби (від 2 до 119 діб), для групи II – 6,4±3,64 доби (від 2 до 20 діб), тривалість ШВЛ у групі I складала – 185,8±165,28 год (від 2 до 2066 год), а у групі II – 67,5±46,15 (від 4 до 248 год), міметична підтримка тривала в середньому для групи I – 151,6±81,06 (від 0 до 720 год), а групи II – 82,4±47 (від 0 до 211 год).

Ранні післяопераційні ускладнення спостерігались у пацієнтів групи I у 34,6 % (17/49), та пацієнтів групи II – у 23,5% (4/17). Вид усклад-

нень на методи лікування представлені в таблиці 3.

Рівень ранньої 30-ти денної летальності складав 8,1% (4/49) пацієнтів групи I. Основною причиною летальності у 70% випадків був сепсис. Ранньої летальності серед пацієнтів групи II – не було. Наступний етап хірургічного лікування перенесли в середньому через 12,9±10,2 міс 51% (25/49) пацієнтів групи I та 88% (15/17) пацієнтів групи II – в середньому через 14,98±12 міс після стентування. Відсоток міжетапної (пізньої) летальності становив 6,1% (3/49) для пацієнтів групи I, та 5,8 % (1/17) для пацієнтів групи II. Найчастішою причиною міжетапної летальності у 87 % був тромбоз стентованої ВАП. Перед наступним етапом хірургічної корекції відмічались достатній ріст гілок легеневої артерії (значне збільшення індексу Наката з 146,7±52,4 1 мм²/м² до 278,1±73,2 мм²/м² (p<0,05) у групі I та з 142,9±53,5 мм²/м² до 283,4±71,2 мм²/м² (p<0,05) у групі II та Total neopulmonary index з 10,3±5,4 мм²/м² до 346,2±45,7 мм²/м² (p<0,05)

Таблиця 3

Вид ускладнень на методи лікування обох груп пацієнтів

Показник	Група I n= 49		Група II n= 17	
	Кількість	Лікування	Кількість	Лікування
Середній термін виникнення (добы)	3,15±2,4 (від 1 до 18 діб)		0,72±0,5 (від 1 до 4 діб)	
Гідроторакс з боку стентованої ВАП	2 (4,08%)	Сечогінна терапія	4 (23,5%)	Сечогінна терапія, дренажування плевральної порожнини
НЕК	3 (6,1%)	Антибіотикотерапія, лапаротомія (n=1)	0	–
Сепсис	4 (8,1%)	Антибіотикотерапія, імуномодуюча терапія.	0	–
Серцева недостатність внаслідок гіперфункції стента n (%)	7 (14,3%)	ШВЛ, міметична підтримка, сечогінна терапія	0	–
Аспіриніндукована тромбоцитопенія n (%)	1(2,04%)	Заміна антиагрегантної терапії	0	–

у групі I та з $30,4\pm17,2$ мм²/м² ($p<0,05$) до $443,7\pm34,8$ мм²/м² у групі II). Подальші етапі корекції ВВС для обох пацієнтів представлені у Рисунок 2.

Наразі стентування ВАП використовується для забезпечення надійного джерела легеневого кровотоку все частіше. Проте дискусії щодо ліпшого методу (стентування чи накладання системно-легеневого анастомоза) тривають й надалі. Серед переваг стентування відмічають: меншу кількість інтраопераційних ускладнень, коротшу тривалість перебування в ВАІТ, та відмічають більш симетричний ріст гілок легеневої артерії [6]. Однак стентування ВАП асоціюється з більшим відсотком повторних втручань. [7]. Звивистість протоки й наразі залишається викликом для більшості інтервенційних кардіологів особливо у недоношених та дітей з малою вагою тіла [8]. Ми зазначаємо, що попередня оцінка анатомії ВАП та ретельне планування інтра- та постопераційного анестезіологічного забезпечення є вкрай важливим як для успішної імплантації так й для мінімізування виникнення ускладнень в ранньому

післяопераційному періоді. Правильний вибір доступу та інструментарію допомагає нівелювати або зменшити відсоток можливих ускладнень та підвищити відсоток успішних імплантацій стентів навіть в звивисту ВАП [9]. В нашому дослідженні всі процедури стентування ВАП були проведені трансфеморальним доступом. Оскільки в переважної більшості випадків це забезпечувало прямий шлях до вустя ВАП, а описана методика моделювання кінчика провідника та встановлення його петлею в дистальні відділи легеневого русла дозволяло отримати стабільне положення системи. Надійна фіксація провідника дозволяла сформувати жорстку систему, що частково вирівнювала згини протоки та сприяла успішному заведенню та імплантації стент-системи. Схожа методика описана Qureshi та ін. , котрі повідомили про зв'язок успішного стентування звивистої протоки в залежності від вибору судинного доступу [10]. Важливим критерієм успішності процедури, а також віддалених результатів є правильний вибір довжини і діаметра стента. Обов'язковим є перекриття

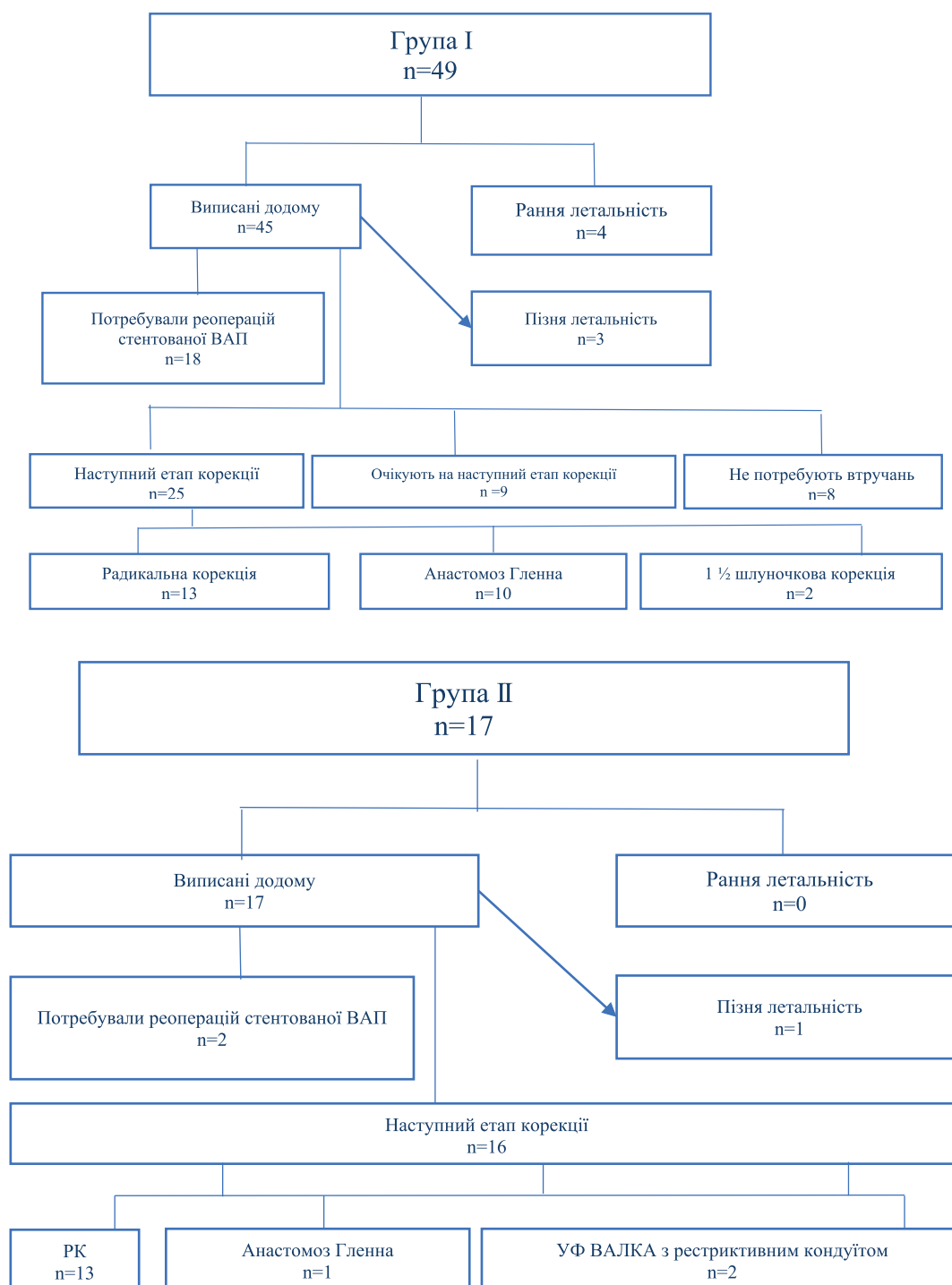


Рис. 2. Схема подальший етапних корекцій ВВС у обох групах пацієнтів

всієї довжини ВАП, так як всі сегменти потоки мають здатність до спазмування. Навіть короткі ділянки, які не покриті стентом, можуть стати причиною рестрикції легеневого кровотоку та десатурації. Проте в нашому дослідженні, сегменти ампули ВАП, довжиною 0,5-0,7 мм, котрі були не покриті стентом, не

стенозувались. Вибір діаметру стента обирали з розрахунку вага пацієнта (кг) $\pm 0,5$ мм, а довжину з розрахунку довжина ВАП + 2-3 мм. Це дозволило обрати оптимальний розмір для забезпечення достатнього рівня оксигенації артеріальної крові та зменшення розвитку обкрадання системного кровотоку стентованою

ВАП. Також, слід зазначити, що летальність після стентування ВАП є значно нижчою ніж при проведенні операції накладання системно-легеневого анастомозу, що підтверджується нашим власним дослідженням [11], а також подібні результати описані Kindi Al. et al. [12].

ВИСНОВКИ

Враховуючи результати після проведення стентування ВАП у когорті наших пацієнтів, можна зазначити, що дана процедура є достатньо ефективною операцією забезпечення надійного джерела легеневого кровотоку при різних анатомічних варіантах ціанотичних ВВС. Ця процедура супроводжується низьким ризиком виникнення ускладнень у дітей першого року життя. А в когорті новонароджених, через малоінвазивність процедури, дозволяє зменшити ризики ускладнень, пов'язаних з особливостями періоду новонародженості та зменшити відсоток летальності.

Конфлікт інтересів. Автор даного рукопису стверджує, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

REFERENCES

1. Corno AF, Koerner TS, Salazar JD. Innovative treatments for congenital heart defects. *World Journal of Pediatrics* [Internet]. 2022;19(1):1-6. DOI: 10.1007/s12519-022-00654-x.
2. Gibbs JL, Rothman MT, Rees MR, Parsons JM, Blackburn ME, Ruiz CE. Stenting of the arterial duct: a new approach to palliation for pulmonary atresia. *Heart* [Internet]. 1992;67(3):240-245. DOI: 10.1136/hrt.67.3.240.
3. Valencia E, Staffa SJ, Kuntz MT, Zaleski KL, Kaza AK, Maschietto N, et al. Transcatheter Ductal Stents Versus Surgical Systemic-Pulmonary Artery Shunts in Neonates With Congenital Heart Disease With Ductal-Dependent Pulmonary Blood Flow: Trends and Associated Outcomes From the Pediatric Health Information System Database. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2023;12(17). DOI: 10.1161/jaha.123.030528.
4. Tseng SY, Truong VT, Peck D, Kandi S, Brayer S, Jason DP, et al. Patent Ductus Arteriosus Stent Versus Surgical Aortopulmonary Shunt for Initial Palliation of Cyanotic Congenital Heart Disease with Ductal-Dependent Pulmonary Blood Flow: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2022;11(13). DOI: 10.1161/jaha.121.024721.
5. Alsagheir A, Koziarz A, Makhdom A, Contreras J, Alraddadi H, Abdalla T, et al. Duct stenting versus modified Blalock-Taussig shunt in neonates and infants with duct-dependent pulmonary blood flow: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. 2021;161(2):379-390.e8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.06.008.
6. Boucek DM, Qureshi AM, Goldstein BH, Petit CJ, Glatz AC. Blalock-Taussig shunt versus patent ductus arteriosus stent as first palliation for ductal-dependent pulmonary circulation lesions: A review of the literature. *Congenital Heart Disease* [Internet]. 2019;14(1):105-109. DOI: 10.1111/chd.12707.
7. Glatz AC, Aggarwal V, Metcalf CM, Wallen JW, Whiteside W, Ao J, et al. Comparison Between Patent Ductus Arteriosus Stent and Modified Blalock-Taussig Shunt as Palliation for Infants With Ductal-Dependent Pulmonary Blood Flow. *Circulation* [Internet]. 2018;137(6):589-601. DOI: 10.1161/circulationaha.117.029987.
8. Garg G, Mittal DK. Stenting of patent ductus arteriosus in low birth weight newborns less than 2 kg- procedural safety, feasibility and results in a retrospective study. *Indian Heart Journal* [Internet]. 2018;70(5):709-712. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.01.027.
9. Agha HM, Abd O-, Kamel O, Sheta SS, El-Sisi A, El-Saiedi S, et al. Margin between success and failure of PDA stenting for duct-dependent pulmonary circulation. *PLOS ONE* [Internet]. 2022;17(4):e0265031. DOI: 10.1371/journal.pone.0265031.
10. Qureshi AM, Goldstein BH, Glatz AC, Agrawal H, Aggarwal V, Ligon AR, et al. Classification scheme for ductal morphology in cyanotic patients with ductal dependent

- pulmonary blood flow and association with outcomes of patent ductus arteriosus stenting. Catheterization and Cardiovascular Interventions [Internet]. 2019;93(5):933-943. DOI: 10.1002/ccd.28125.
11. Mykhailovska AO, Motrechko OO, Kurkevych AK, Maksymenko AV. [Comparison of the Effectiveness of Ductus Arteriosus Stenting and Systemic-to-Pulmonary Artery Shunt Placement in a Cohort of Newborns with Duct-Dependent Pulmonary Circulation]. *ujcvs* [Internet]. 2024Mar.27 [cited 2024Jun.3];32(1):39-4 [In Ukrainian]. DOI: 10.30702/ujcvs/24.32(01)/MM016-3944
 12. Al HK, Al HH, Al AB, Atiq A, Shaikh S, Al KA, et al. Blalock-Taussig Shunt versus Ductal Stenting as Palliation for Duct-Dependent Pulmonary Circulation. *Sultan Qaboos University Medical Journal* [Internet]. 2023;23(5):10-15. DOI: 10.18295/squmj.12.2023.073.

Article history:**Received: 18.04.2024****Revision requested: 17.05.2024****Revision received: 20.05.2024****Accepted: 25.06.2024****Published: 30.06.2024**

PATENT DUCTUS ARTERIOSUS STENTING IN NEWBORNS AND INFANTS WITH CYANOTIC CONGENITAL HEART DEFECTS: EXPERIENCE AND OUTCOMES

*Motrechko O.O.**Ukrainian Cardiac Center, Kyiv, Ukraine**aessonnz@gmail.com*

Background. Among all congenital heart defects (CHD), one-third are cyanotic defects with duct-dependent pulmonary blood flow. Palliative interventions are necessary for children with complex cyanotic CHD, premature infants, and children with complex comorbidities. Ensuring a reliable source of pulmonary blood flow adequate for arterial oxygenation and native pulmonary artery branches growth are the primary goals of staged interventions. The classic approach to providing adequate pulmonary blood flow before total repair is systemic-to-pulmonary artery shunting. Currently, there is a growing trend towards the use of an alternative method - transcatheter patent ductus arteriosus (PDA) stenting.

Aim: Demonstrate the experience of PDA stenting, immediate and long-term outcomes in newborns and infants.

Materials and Methods. From 2009 to April 2024, PDA stenting was performed in 66 patients at the UCC. Among the all cohort, 49 (74.2%) were newborns (Group I), and 17 (25.7%) were infants (Group II). The average age was: Group I - 7.4 ± 5.9 days (range 1 to 28 days), and Group II - 105.2 ± 54.78 days (range 42 to 280 days). The average weight was: Group I - 3.0 ± 0.49 kg (range 1.9 to 4.4 kg), and Group II - 5.2 ± 1.4 kg (range 2.7 to 9 kg). This study analyzed pre-, intra-, and postoperative parameters including age, weight, presence of concomitant/genetic pathology, saturation level, pulmonary artery branches diameter, Nakata index, PDAs size, origin and type, duration of staying in the intensive care unit, duration of artificial lung ventilation and inotropic support, early and late postoperative complications, 30-day and inter-stage mortality rates in the two patient groups.

Results. All cases of transcatheter stent implantation were performed by transfemoral access. The average ICU stay duration for Group I was 13.8 ± 9.52 days (range 2 to 119 days), and for Group II was 6.4 ± 3.64 days (range 2 to 20 days). The duration of artificial lung ventilation in Group I was 185.8 ± 165.28 hours (range 2 to 2066 hours), and in Group II was 67.5 ± 46.15 hours (range 4 to 248 hours). Inotropic support - on average for Group I - 151.6 ± 81.06 hours (range 0 to 720 hours), and for Group II - 82.4 ± 47 hours (range 0 to 211 hours). Saturation increased from an average of $65.7 \pm 11.03\%$ to $85.2 \pm 5.7\%$ in Group I ($p < 0.05$), and from $66.8 \pm 10.9\%$ to $87.4 \pm 4.24\%$ in Group II ($p < 0.05$). Early postoperative complications were observed in 34.6% (17/49) of Group I patients and 23.5% (4/17) of Group II patients. The early 30-day mortality rate was 8.1% (4/49) for Group I. The next stage of surgical treatment was performed on average after 12.9 ± 10.2 months by 51% (25/49) of Group I patients and by 88% (15/17) of Group II patients, on average after 14.98 ± 12 months post-stenting. The interstage (late) mortality rate was 6.1% (3/49) for Group I and 5.8% (1/17) for Group II.

Conclusion. Considering the outcomes after PDA stenting in our cohort of patients, this procedure appears to be an effective operation for providing a reliable source of pulmonary blood flow in various anatomical variants of cyanotic CHD in both newborns and infants.

Key words: congenital heart defects, stent, increasing the pulmonary blood flow, palliation, cyanosis.

КОРОНАРНА МІКРОВАСКУЛЯРНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ УРГЕНТНОГО ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ НА ФОНІ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

Марушко Є.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>

Маньковський Г.Б. <https://orcid.org/0000-0003-4980-4571>

Джунь Я.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-0343-5002>

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ, Україна

ievgen.marushko@gmail.com

Актуальність. Незважаючи на значні досягнення у лікуванні гострого коронарного синдрому, багато пацієнтів мають залишкову стенокардію. Можливою причиною даного стану є коронарна мікрovasкулярна дисфункція.

Ціль: Вивчити частоту коронарної мікрovasкулярної дисфункції у хворих, що перенесли ургентне ЧКВ на фоні гострого коронарного синдрому.

Матеріали та методи. В дослідження були включені 38 учасників після ЧКВ з приводу ГКС. Через 28 днів пацієнтам проводили ехокардіографію з внутрішньовенним введенням дипіридамолу. Коронарна мікрovasкулярна дисфункція визначалась за показником іРКК менше 2. Якість життя на вираженість стенокардичних скарг проводили за шкалами SF-36 та SAQ відповідно. Група порівняння складалася з 20 пацієнтів після планового коронарного стентування яким було виключено коронарну мікрovasкулярну дисфункцію (іРКК $\geq$ 2).

Результати. У 2/3 пацієнтів були скарги на задишку, як еквівалент стенокардії, при рутинному фізичному навантаженні. У 83,3% пацієнтів іРКК становив менше 2, навіть після вдалої реvascularизації. Показники вираженості стенокардії та рівень якості життя за опитувальниками SAQ та SF-36 були достовірно нижчими ($p<0.05$), за такі в групі порівняння.

Висновок. Результати роботи показали, що 83,3% пацієнтів після ургентного ЧКВ мають коронарну мікрovasкулярну дисфункцію.

Ключові слова: коронарна мікрovasкулярна дисфункція, гострий коронарний синдром, черезшкірне коронарне втручання.

Актуальність. З середини ХХ століття серцево-судинні хвороби (ССХ) міцно посідають лідируюче місце в структурі захворюваності та смертності населення всього світу [1-5]. Серед них, саме гострий інфаркт міокарду був головною причиною летальності. Із запровадженням мереж реперфузійних центрів та можливістю ургентного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) ризик термінального стану таких хворих вдалося знизити в рази, так само як і інвалідизацію та вихід у хронічну серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНЗнФВ). Проте навіть після успішної реvascularизації (в тому числі - повній) епікардіальних коронарних судин, частина пацієнтів продовжують мати резидуальні скарги, що клінічно можуть відповідати стенокардії напруги. Відомо що гострий коро-

нарний синдром (ГКС), особливо при гострій тромботичній оклюзії вінцевої судини, призводить до ураження ендотелію дистального русла інфаркт-залежної артерії, яке патогенетично пов'язане із парадоксальною реакцією артеріол до вазодилататорних стимулів, і як наслідок – до порушення резерву коронарної вазодилатації [6].

Крім того, під час балонної ангіопластики може відбутися дистальна емболізація тромботичними масами, що такою призводить до порушення мікроциркуляції. Саме тому, можливою причиною залишкової ішемії міокарду після вдалого відновлення прохідності епікардіальних коронарних сегментів може бути коронарна мікрovasкулярна дисфункція. Вивчення резерву коронарної вазодилатації у хворих після ургентного ЧКВ на фоні ГКС є актуальною проблемою,

що допоможе покращити якість таких життів хворих в постінфарктному періоді [5].

Ціль: Вивчити частоту коронарної мікрова-
скулярної дисфункції у хворих, що перенесли
ургентне ЧКВ на фоні ГКС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження були включені 38 учасни-
ків, які були ургентно госпіталізовані в ДУ
«НПМЦДКК МОЗ України» з січня 2020 по гру-
день 2022 рр. з діагнозом гострий коронарний
синдром з чи без елевації сегменту ST по пе-
редньо-перегородково-верхівковій ділянці ЛШ.
Даним пацієнтам було проведене ургентне ЧКВ
як мінімум на передній міжшлуночковій гілці
лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА), що була
інфаркт-залежною, з імплантацією коронарних
стентів із медикаментозним покриттям.

Серед пацієнтів з ГКС 26 (68,4%) були чо-
ловіками, 12 (31,6%) – жінками. Середній вік
складав $58,2 \pm 3,2$ роки. Середні показники часу
від появи скарг до ургентного ЧКВ складали
 $1,9 \pm 0,1$ години. Серед супутніх захворювань:
цукровий діабет 2 типу мали 12 (31,6%) з 38
хворих; хронічну хворобу нирок $\geq 3A$ стадії –
15 (39,5%) з 38 учасників дослідження.

З 38 хворих, що були доставлені в клініку
на фоні ГКС, у 31 (81,6%) нестабільній ситуа-
ції передував період в $4,3 \pm 0,3$ (1-8) місяці, що
анамнестично можна кваліфікувати як перебіг
стенокардії напруги. У інших 7 хворих, що пе-
ренесли ГКС, нестабільний перебіг стенокардії
був першим явним проявом захворювання.

Ургентне ЧКВ супроводжувалося повною
реваскуляризацією, окрім інфаркт-залежної
артерії було проведене стентуванням всіх ура-
жень із ступенем стенозу за діаметром 70% та
більше. Таким чином: односудинне втручан-
ня мало місце у 18 (47,4%) випадках, двох- та
трьохсудинне – у 20 (52,6%).

Для визначення коронарної мікрова-
скулярної дисфункції всім учасникам проводили ехо-
кардіографію з внутрішньовенним введенням
дипіридамола. Обстеження проводили через
 28 ± 3 дні від моменту інтервенційної проце-
дури з наступними критеріями продовження
участі у дослідженні:

- Задовільна ехокардіографічна візуалізація
дистального сегменту ПМШГ ЛКА;
- Відсутність трансмурального ураження пе-
редньо-перегородково-верхівкової ділянки
ЛШ (QS-паттерн ЕКГ у відведеннях V1-V6,
передньо-перегородково-верхівкова ане-
вризма ЛШ за даними ЕХО-КГ та/або фі-
броз міокарду даної ділянки понад 75% за
даними МРТ серця, яке проводили у випад-
ку сумнівів у життєздатності міокарду за да-
ними ЕКГ або ЕХО-КГ).

Тест проводився під моніторингом артері-
ального тиску, кисневої сатурації, ЕКГ. В лежа-
чому положенні на лівому боці проводилися
вихідні заміри показників strain, оцінювали
сегментарну скротливість ЛШ та проводили
виміри резерву коронарного резерву крово-
току (описано нижче). Дипіридамол вводився
внутрішньовенно в дозі 0,56 мг/кг за 4 хвили-
ни, надалі інфузію зупиняли на 4 хвилини і
повторно вводили 0,28 мг/кг за 2 хвилини піс-
ля чого проводили повторні заміри вказаних
вище величин. У випадку розвитку побічних
ефектів від дипіридамола в/в вводився аміно-
філін в дозі 120-240 мг.

Резерв коронарного кровотоку визначався
доплерографічно під час ехокардіографії з в/в
введенням дипіридамола. Проводилася візу-
алізація передньої міжшлуночкової артерії з
апикальної двохкамерної позиції та вимірюва-
лися максимальні показники лінійної швидко-
сті кровотоку в діастолу до та після введення
дипіридамола.

Індекс резерву коронарного кровотоку ви-
значали як:

$$iPKK = V_{max1} / V_{max0} \quad (1),$$

де V_{max1} – максимальна лінійна швидкість
кровотоку в діастолу на фоні введення дипіри-
дамола, вихідна V_{max0} – максимальна лінійна
швидкість кровотоку в діастолу.

Показники iPKK менше 2 вказували на по-
рушення коронарного резерву вазодилатації,
а отже – на коронарну мікрова-
скулярну дис-
функцію.

Для порівняння якості життя та виражено-
сті резидуальних ішемічних скарг нами була

відібрана група порівняння з 20 пацієнтів (чоловіки – 13 (65,0%), жінки – 7 (35,0%), середній вік – $57,1 \pm 0,4$ роки), яким після планового коронарного стентування ПМШГ ЛКА з причини наявності стенозуючого коронарного атеросклерозу через 1 місяць було проведено визначення іРКК та було виключено коронарну мікрovasкулярну дисфункцію ($iPKK \geq 2$).

Пацієнтам проводили клінічне обстеження, електрокардіографію, ехокардіографію спокою, ехокардіографію з внутрішньовенним введенням дипіридамолу для визначення іРКК по ПМШГ ЛКА. Якість життя на вираженість стенокардичних скарг проводили за шкалами SF-36 та SAQ відповідно.

Статистичний аналіз проводили за допомогою Statistica 10, використовуючи t-test (критерій Ст'юдента), оскільки отримані дані мали нормальний розподіл за даними QQ-plot та критерієм Шапіро–Вілکا.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Із 38 учасників у подальшому дослідженні взяли участь 30 (78,9%) пацієнти: виключені були 4 хворих, у яких візуалізація дистального сегменту ПМШГ ЛКА була незадовільною, та 4 – у яких незважаючи на реваскуляризацію, через 28 ± 3 дні були ознаки постінфарктного кар-

діосклерозу передньо-перегородково-верхівкової ділянки ЛШ із трансмуральним ураженням за даними МРТ серця з в/в контрастуванням.

Результати клінічно-променевої оцінки пацієнтів та вимірів іРКК на фоні доведеного введення дипіридамолу представлені в таблиці 1.

Як видно із даних таблиці 1, через місяць після ЧКВ на фоні ГКС у 2/3 пацієнтів має місце резидуальні скарги на задишку при рутинному фізичному навантаженні, що можна класифікувати як еквівалент стенокардії пов'язаний із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією оскільки:

- була проведена повна інтервенційна реваскуляризація епікардіальних відділів коронарних артерій під час втручання;
- тільки 2 пацієнти з 20 із задишкою при рутинному фізичному навантаженні мав помірну мітральну недостатність, яку можна пов'язати із даними скаргами;
- тільки 5 пацієнти з 20 із задишкою при рутинному фізичному навантаженні мали діастолічну дисфункцією ЛШ, яку можна пов'язати із даними скаргами;
- тільки 4 пацієнти з 20 із задишкою при рутинному фізичному навантаженні мали помірно знижену ФВ ЛШ, яку на фоні адекватної медикаментозної терапії важко пов'язати із даними скаргами.

Таблиця 1

Клініко-променева характеристика пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання на фоні гострого коронарного синдрому через 28 ± 3 дні після втручання

Характеристика	Статистичний показник
Скарги на задишку при рутинному фізичному навантаженні	20 (66,7%)
Скарги на дискомфорт в ділянці серця при рутинному фізичному навантаженні	2 (6,7%)
НУНА І клас	9 (33,3%)
НУНА ІІ клас	20 (66,7%)
Позитивний результат тесту із фізичним навантаженням	2 (6,7%)
Сумнівний результат тесту із фізичним навантаженням	20 (66,7%)
Мітральна недостатність 2 ступеня	2 (6,7%)
Фракція викиду ЛШ 40–55% за даними ехокардіографії	4 (13,3%)
Діастолічна дисфункція ЛШ за даними ЕХО-КГ 1 типу ($E/A < 1$)	5 (16,7%)
Середній показник іРКК по ПМШГ ЛКА	$1,7 \pm 0,13$
$iPKK$ по ПМШГ ЛКА < 2	25 (83,3%)

При цьому у 83,3% хворих було виявлено іРКК менше 2, що свідчило про коронарну мікроциркуляторну дисфункцію у переважної більшості пацієнтів навіть після вдалої реваскуляризації шляхом стентуванням ГКС-залежної артерії. Ми можемо теоретично пов'язати дану знахідку із наступними наслідками після ургентного стентування:

1. Тромботична мікроемболізація артерій ПМЖВ на фоні реканалізації її гострої тромботичної оклюзії.
 2. Мікроемболізація дистального коронарного мікроциркуляторного русла шматочками нестабільної атеросклеротичної бляшки під час ургентного стентування.
- Ендотеліальна дисфункція дистальних відді-

лів коронарних артерій в ураженій ішемією ділянці ЛШ (в даному випадку – басейну ПМШГ).

Як видно із даних, наведених в таблиці 2, середні показники опитувальника SAQ серед пацієнтів, яким було проведено ургентне ЧКВ на фоні ГКС, були нижчими за такі в групі учасників після планового ЧКВ з нормальним іРКК, маючи статистично достовірне зниження в напрямках «шкала обмеження фізичних навантажень» та «шкала частоти нападів стенокардії (або її еквіваленту)» ($p < 0,05$).

Середні значення показників опитувальника SF-36 у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після планового та ургентного черезшкірного коронарного втручання наведені в таблиці 3.

Таблиця 2

Порівняння середніх значень показників SAQ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після планового та ургентного черезшкірного коронарного втручання

Показники SAQ	Середні значення показників SAQ у пацієнтів після ЧКВ	
	Планове ЧКВ, іРКК ≥ 2 (n = 20)	Ургентне коронарне втручання (n = 30)
PL, бали	81,1 $\pm$ 7,0	60,8 $\pm$ 6,1*
AS, бали	73,0 $\pm$ 5,6	57,2 $\pm$ 7,6
AF, бали	97,3 $\pm$ 4,0	80,9 $\pm$ 6,8*
TS, бали	77,2 $\pm$ 7,3	70,1 $\pm$ 6,0
DP, бали	76,7 $\pm$ 6,2	60,0 $\pm$ 9,4

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірна різниця між позначеними «*» показниками; t-test.

Таблиця 3

Середні значення показників SF-36 у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після планового та ургентного черезшкірного коронарного втручання

Показники SF-36	Середні значення показників SF-36 у пацієнтів з ІХС після планового ЧКВ з іРКК ≥ 2 (n=20)	Середні значення показників SF-36 у пацієнтів з ІХС після ургентного ЧКВ (n=30)
PF, бали	81,4 $\pm$ 6,0	60,1 $\pm$ 5,5*
RP, бали	67,1 $\pm$ 5,8	60,2 $\pm$ 7,1
BP, бали	71,0 $\pm$ 6,1	72,3 $\pm$ 7,0
GH, бали	75,6 $\pm$ 4,1	59,4 $\pm$ 5,6*
VT, бали	74,1 $\pm$ 5,2	66,9 $\pm$ 7,7
SF, бали	85,0 $\pm$ 6,6	83,3 $\pm$ 6,0
RE, бали	89,5 $\pm$ 5,9	85,9 $\pm$ 6,6
MH, бали	75,9 $\pm$ 6,1	74,5 $\pm$ 6,6

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірна різниця між позначеними «*» показниками; t-test.

Аналіз даних таблиці 3 показує, що середні показники опитувальника SF-36 серед пацієнтів, яким було проведене ургентне ЧКВ на фоні ГКС, середні значення в напрямках «фізичне функціонування» та «загальний стан здоров'я» ($p < 0,05$) були достовірно нижчими за такі в групі учасників після планового ЧКВ з нормальним іРКК ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Результати роботи показали, що у 83,3% пацієнтів після ургентного ЧКВ з приводу ГКС, було діагностовано коронарну мікроваскулярну дисфункцію з порушенням резерву коронарної вазодилатації (іРКК < 2 за даними ехокардіографії із в/в введенням дипіридамолу) в басейні інфаркт-залежної артерії. Виявлене порушення призводить до резидуальної стенокардії напруги мікроваскулярного походження у 2/3 таких хворих, що погіршує якість їх життя.

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

REFERENCES

1. Guidelines on cardiology/ Ed. V.M. Kovalenko — K.: MORION, 2009. — p. 1257 [in Ukrainian]
2. Adamson P. D., Newby D. E., Hill C. L., Coles A., et al (2018). Comparison of International Guidelines for Assessment of Suspected Stable Angina: Insights From the PROMISE and SCOT-HEART. JACC. Cardiovascular imaging, 11(9), 1301–1310. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.06.021
3. American Diabetes Association (2020) Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes care, 43(Suppl 1), S111–S134. DOI: 10.2337/dc20-S010
4. Douglas P. S., Hoffmann U., Lee K. L., Mark D. B., Al-Khalidi H. R., et al (2014). PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. American heart journal, 167(6), 796–803. e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.03.003
5. Boerhout C. K. M., Beijk M. A. M., Damman P., Piek J. J., van de Hoef T. P., et al (2023). Practical Approach for Angina and Non-Obstructive Coronary Arteries: A State-of-the-Art Review. Korean circulation journal, 53(8), 519–534. DOI: 10.4070/kcj.2023.0109
6. Reynolds H. R., Diaz A., Cyr D. D., Shaw L. J., Mancini G. B. J., et al (2023). Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries: Insights From the ISCHEMIA Trial. JACC. Cardiovascular imaging, 16(1), 63–74. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.06.015

Article history:

Received: 01.04.2024

Revision requested: 05.04.2024

Revision received: 09.05.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

CORONARY MICROVASCULAR DYSFUNCTION IN PATIENTS AFTER URGENT PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION DUE TO ACUTE CORONARY SYNDROME

Marushko E.Yu., Mankovsky G.B., Dzhun Ya.Yu.

Government Institution "Scientific and practical medical center of children's cardiology and cardiac surgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

ievgen.marushko@gmail.com

Background. Possible cause of residual myocardial ischemia after urgent PCI during ACS is coronary microvascular dysfunction.

Aim: To study the frequency of coronary microvascular dysfunction in patients who underwent urgent PCI due to ACS.

Materials and methods. The study included 38 participants with ACS. These patients underwent urgent PCI. After 28 days patients underwent echocardiography with intravenous dipyridamole. Coronary microvascular dysfunction was determined by an CFR less than 2. Quality of life was measured by the severity of angina using the SF-36 and SAQ questionnaires, respectively. To compare the results of the study, a cohort of 20 patients who underwent elective PCI without coronary microvascular dysfunction ($CFR \geq 2$) were selected.

Results. About 2/3 of patients had complaints of shortness of breath, as the equivalent of angina pectoris, during routine physical exertion. In 83.3% patients presence of coronary microvascular dysfunction, was proven. Quality of life due to the SAQ and SF-36 questionnaires were significantly lower among patients, who underwent urgent PCI.

Conclusion. The results of the work showed that 83.3% of patients after urgent PCI for ACS were diagnosed with coronary microvascular dysfunction.

Key words: coronary microvascular dysfunction, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2024.06>
УДК 616.98:578.834]-036.1-06:612.017:575.113.2

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ, ТЯЖКОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ ТА ПОЄДНАННЯ ІЗ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ НА КЛІТИННУ ТА ЗАГАЛЬНУ РЕАКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ НА COVID-19

¹Соколенко М.О. <https://orcid.org/0000-0002-7150-7146>

¹Соколенко А.А. <https://orcid.org/0000-0003-0010-2771>

²Соколенко Л.С. <https://orcid.org/0000-0002-1285-1596>

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

²«Уманський Державний Педагогічний Університет імені Павла Тичини», Умань, Україна

sokolenko.max@bsmu.edu.ua

Актуальність. У патогенезі розвитку COVID-19 важливими показниками є клітинна та загальна реактивність організму хворого у відповідь на екзо- та ендоінтоксикацію, вони являються діагностичними маркерами тяжкості хвороби.

Ціль: з'ясувати та проаналізувати вплив поліморфізму генів, тяжкості клінічного перебігу хвороби та поєднання із супутньою патологією на клітинну та загальну реактивність організму хворих на COVID-19.

Матеріали та методи. До дослідження було включено 204 хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію легкого, помірного та важкого ступенів, які мали супутню патологію: захворювання серцево-судинної системи (82 хворих), ендокринопатії (46 хворих) та супутні патології ЛОР органів, сполучної тканини, шлунково-кишкового тракту, хронічну хворобу нирок (ХХН), яких об'єднали у групу «інші супутні захворювання (76 хворих)». Серед хворих було 51,97% (106) жінок, 48,03% (98) чоловіків. Середній вік пацієнтів – 55,93±8,75 року. Поліморфізм генів TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) та NOS3 (rs2070744) досліджували за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real Time PCR).

Рівень клітинної і загальної реактивності організму хворих на коронавірусну інфекцію визначали за індексом клітинної резистентності та лейкоцитарними індексами інтоксикації (ЛІІ) за Я.Я. Кальф-Каліфом, Рейсом, Хімічем, модифікованим лейкоцитарним індексом, показником інтоксикації, гематологічним показником інтоксикації за В.С. Васильєвим та за ядерним індексом ступеня ендотоксикозу.

Результати. Виявили, що у хворих на коронавірусну інфекцію носіїв мутаційних Т-алеля гена (особливо ТТ-генотипу) гена TMPRSS2 (rs12329760), А-алеля гена FGB (rs1800790) і Т-алеля гена NOS3 (rs2070744) формується найвищий рівень клітинної резистентності та клітинної реактивності у відповідь на ендо- та екзоінтоксикацію, що зумовлює вірогідне зниження показників інтоксикації і є пристосувальною захисною реакцією організму. Встановили, що за легкого клінічного перебігу коронавірусної інфекції спостерігається найвищий рівень клітинної реактивності і клітинної резистентності, за помірного перебігу клітинна реактивність організму знижується на 81,34 %, а за важкого – на 45,35 %, при цьому зберігається від високої до помірної ендо- та екзоінтоксикація відповідно. За коморбідності з ендокринопатіями, чи серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) виявили нижчу клітинну резистентність (особливо за ССЗ), ніж за поєднання COVID-19 з іншими супутніми патологіями у фазі ремісії / компенсації – на 32,64% (p<0,001) і 38,60% (p<0,001) на тлі вищої ендогенної інтоксикації за модифікованим індексом інтоксикації та ЛІІ за Рейсом – на 30,21-40,0% (p≤0,032-0,017) відповідно.

Висновок. Тяжкість клінічного перебігу, наявність супутніх захворювань, поліморфізм генів TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790), NOS3 (rs2070744) різноспрямовано впливають на клітинну та загальну реактивність у хворих на COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, коронавірусна інфекція, клітинна реактивність, лейкоцитарний індекс, індекс інтоксикації.

Актуальність. Фундаментальні питання щодо імунної відповіді на SARS-CoV-2 залишаються відкритими. Окрім імунних корелятив захисту та тривалості імунітету, які мають очевидне значення для розробки вакцин, існує потреба у з'ясуванні питань патогенезу COVID-19 та корелятив прогресування до тяжкого та, можливо, летального перебігу хвороби, на які поки що немає відповідей [1-3]. Цитоплазматичне проникнення вірусу SARS-CoV-2 через клітини респіраторного епітелію, що експресують АПФ2 і TMPRSS2, включаючи легеневі пневмоцити типу II, проковує початкову імунну відповідь, що характеризується продукцією запальних цитокінів у поєднанні зі слабкою інтерфероновою відповіддю, зокрема, в рамках ІФН- λ -залежного епітеліального захисту [4-6].

Зважаючи на неповні знання про патофізіологію нового коронавірусу SARS-CoV-2 існує нагальна потреба зрозуміти механізми розвитку захисних та патологічних імунних реакцій, які розвиваються у організмі хворого у відповідь на проникнення вірусу [7-10].

Клітинна реактивність організму хворого є важливим показником у патогенезі розвитку коронавірусної інфекції у відповідь на екзо- та ендоінтоксикацію та діагностичним маркером тяжкості хвороби. Провідними чинниками, що визначають перебіг, ускладнення і летальність хворих на коронавірусну інфекцію є ступінь ендогенної інтоксикації та імунологічної реактивності організму [11-12]. Визначення та аналіз показників клітинної і загальної імунологічної реактивності у хворих на коронавірусну інфекцію у залежності від поліморфізму генів, тяжкості клінічного перебігу хвороби та поєднання із супутньою патологією сприятиме більш поглибленому розумінню механізмів розвитку імунної відповіді при COVID-19 та надасть змогу ефективніше прогнозувати розвиток захворювання та визначення подальшої тактики діагностики та лікування хворих.

Ціль: з'ясувати та проаналізувати вплив поліморфізму генів, тяжкості клінічного перебігу хвороби та поєднання із супутньою патологією на клітинну і загальну реактивну відповідь у хворих на COVID-19.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні взяло участь 204 хворих на COVID-19, госпіталізовані до Комунального некомерційного підприємства (КНП) "Уманська центральна міська лікарня", інфекційне відділення упродовж 2021-2023 рр. Лабораторне обстеження, лікування та встановлення діагнозу COVID-19 із урахуванням тяжкості перебігу здійснювали відповідно до діючого Протоколу "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)" (наказами МОЗ України від 02.04.2020 року №762 в редакції від 20.09.2021 року №1979) зі змінами і доповненнями (наказ МОЗ України від 17.05.2023 № 913) [13], Стандартів медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)" (наказ МОЗ України від 28.03.2020 року №722 у редакції від 17.09.2020 року № 2122) [14], а також рекомендацій ВООЗ, CDC та світових стандартів із діагностики, лікування та профілактики COVID-19 [15]. Серед хворих було 51,97% (106) жінок, 48,03% (98) чоловіків. Вік пацієнтів становив у середньому $55,93 \pm 8,75$ року (від 18 до 80 років). Всі хворі шпиталізовані до інфекційного відділення з ковід-асоційованою пневмонією від легкого (29,41%), помірного (35,29%) до тяжкого (35,29%) ступенів тяжкості перебігу.

Серед хворих, які взяли участь у дослідженні, були виявлені супутні захворювання: у 46 хворих – ендокринна патологія (супутній компенсований цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), тиреоїдит, гіпотиреоз); у 82 хворих – серцево-судинна патологія (перенесений гострий коронарний синдром в анамнезі понад 6 місяців тому, захворювання периферійних судин, міокардити в анамнезі, артеріальна гіпертензія); у 76 хворих – інші коморбідні хвороби, хворих з якими об'єднали у одну групу «Інші супутні захворювання» (хронічна патологія ЛОР органів (синусити, риніти, бронхіти), хронічні обструктивні захворювання легень, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту в період ремісії (хронічні холециститу, панкреатити, гастрити, ентероколіти, неалкогольна жирова хвороба печінки, гепатити неінфекційного походження), хронічна хвороба нирок).

Поліморфізм генів TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) та NOS3 (rs2070744) досліджували за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real Time PCR).

Клітинну та загальну реактивність організму хворих визначали на основі показників: клітинна резистентність, ЛПІ за Я.Я. Каліф-Каліфа, ЛПІ за Б.А. Рейсом, ЛПІ за Хімчем, Гематологічний ЛПІ за ВС Васильєвим, Модифікований ЛПІ, Показник інтоксикації, Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу.

Розширений загально-клінічний аналіз крові (ЗАК) виконали на гематологічному Аналізаторі CELL-DYN 3700 SL (виробник – “Abbott Laboratories”, США). Електронну базу даних створювали в програмі Excel® 2016 (Microsoft). Статистичний аналіз проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2016™ та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок при розподілі масивів наближеному до нормального розраховували за t-критерієм Student, за нерівномірного розподілу – за критерієм U Wilcoxon-Mann-Whitney. Відмінності вважали достовірними за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження рівня клітинної реактивності організму хворих на COVID-19 залежно від поліморфізму генів TMPRSS2 (rs12329760), NOS3 (rs2070744) та FGB (rs1800790) наведено в таблиці 1. Встановили вищу клітинну резистентність у носіїв ТТ-генотипу гена TMPRSS2 (rs12329760), А-алеля гена FGB (rs1800790) і Т-алеля гена NOS3 (rs2070744) на 11,99% і 9,68% ($p_{TT} < 0,001$), 19,37% і 49,60% ($p_{AA,AG} \leq 0,049-0,002$), 30,50% і 25,53% ($p_{TC,CC} < 0,001$) відповідно. Тоді як модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛПІ) та показник інтоксикації навики був нижчим у зазначених вище хворих: у носіїв Т-алеля гена TMPRSS2 (rs12329760) – на 4,64% і 6,06% ($p_{TT} \leq 0,005-0,002$) та 21,62% і 29,73% ($p_{TT,TC} \leq 0,031-0,012$), у пацієнтів із А-алелем гена FGB (rs1800790) – на 30,09% і 20,58% ($p_{AA,AG} \leq 0,005-0,002$) та 42,86% і

25,71% ($p_{AA,AG} \leq 0,047-0,022$), у осіб із Т-алелем гена NOS3 (rs2070744) – на 18,63% і 23,0% ($p_{CC} < 0,001$) та 19,35 % і 22,58% ($p_{CC} \leq 0,039-0,034$), відповідно. Окрім того, ЛПІ за ЛПІ Кальф-Каліфа був нижче у осіб із А-алелем гена FGB (rs1800790), особливо АА-генотипом, ніж у таких із GG-генотипом – на 29,0% ($p_{AA} = 0,037$).

Таким чином, у хворих на коронавірусну інфекцію носіїв мутаційних Т-алеля гена (особливо ТТ-генотипу) гена TMPRSS2 (rs12329760), А-алеля гена FGB (rs1800790) і Т-алеля гена NOS3 (rs2070744) формується найвищий рівень клітинної резистентності та клітинної реактивності у відповідь на ендотоксикацію, що зумовлює вірогідне зниження показників інтоксикації і є пристосувальною захисною реакцією організму. Більш односпрямовані залежності встановили для 455G>А поліморфізму гена FGB (rs1800790) із найнижчим рівнем ендогенної інтоксикації за ЛПІ Я.Я. Каліф-Каліфа у осіб із АА-генотипом, що вказує на посилену активність природнього апоптозу клітин організму, високу клітинну реактивність і резистентність та ступінь зсуву лейкоцитарної формули (табл. 2).

Імунологічні показники (абсолютна та відносна кількість основних популяцій ІКК, рівні адаптаційного напруження) завжди віддзеркалюють тяжкість перебігу інфекційного процесу. У зв'язку з цим нами проведено розрахунок та аналіз гематологічних індексів клітинної реактивності та ЛПІ організму хворих на коронавірусну інфекцію залежно від ступеня тяжкості перебігу недуги (табл. 2).

За легкого перебігу коронавірусної інфекції встановили вищий рівень клітинної резистентності, ніж за помірного і, особливо, тяжкого перебігу – у 2,31 і 1,52 разу ($p < 0,001$), а також ЛПІ за Рейсом, Хімчем та модифікований ЛПІ – у 1,71 разу ($P_{\text{лег}} = 0,008$) і 1,4 разу ($P_{\text{лег}} = 0,002$) відповідно, що свідчить про напруження клітинної імунологічної реактивності та підвищення екзо- та ендогенної інтоксикації.

Тоді як за тяжкого перебігу COVID-19 індекс клітинної резистентності нижчий, ніж за легкого перебігу – на 34,33% ($p < 0,001$), на тлі нижчих показників ЛПІ за Кальф-Каліфа

Таблиця 1

**Клітинна реактивність організму хворих на коронавірусну інфекцію
залежно від поліморфізму генів FGB (rs1800790), TMPRSS2 (rs12329760)
та eNOS (rs2070744)**

Показник	Генотипи гена TMPRSS2			Генотипи гена FGB			Генотипи гена eNOS		
	ТТ (n=9)	СТ (n=38)	СС (n=49)	АА (n=11)	АГ (n=43)	ГГ (n=42)	СС (n=19)	СТ (n=40)	ТТ (n=37)
Клітинна резистентність, у.о.	100,5± 1,05	91,63± 0,34 $P_{ТТ} < 0,001$	89,74± 0,31 $P_{ТТ} < 0,001$	122,0± 11,21	102,2± 8,37	81,55± 6,19 $P_{АА} = 0,002$ $P_{АГ} = 0,049$	86,58± 0,72	112,6± 0,89 $P_{СС} < 0,001$	89,70± 0,77 $P_{СТ} < 0,001$
ЛПІ за Я.Я. Кальф- Каліфа, у.о.	0,88± 0,12	0,95± 0,10	1,05± 0,10	0,71± 0,08	0,90± 0,10	1,00± 0,11 $P_{АА} = 0,037$	0,97± 0,11	0,80± 0,08	0,90± 0,09
ЛПІ за Б.А. Рейсом, у.о.	1,23± 0,11	1,30± 0,12	1,15± 0,12	1,05± 0,27	1,20± 0,31	1,21± 0,12	1,24± 0,12	1,18± 0,12	1,18± 0,11
ЛПІ за Хімчем, у.о.	0,31± 0,03	0,28± 0,03	0,28± 0,03	0,29± 0,08	0,29± 0,09	0,28± 0,03	0,29± 0,09	0,30± 0,10	0,27± 0,08
Гематологічний ЛПІ за В.С. Васильєвим, у.о.	1,23± 0,12	1,24± 0,12	1,15± 0,11	1,03± 0,24	1,19± 0,30	1,14± 0,09	1,25± 0,12	1,18± 0,11	1,18± 0,12
Модифіко- ваний ЛПІ, у.о.	26,72± 0,27	28,34± 0,29 $P_{ТТ} = 0,005$	27,96± 0,29 $P_{ТТ} = 0,002$	22,21± 1,77	25,23± 2,31	31,77± 1,94 $P_{АА} = 0,007$ $P_{АГ} = 0,034$	31,35± 0,61	25,51± 0,53 $P_{СС} < 0,001$	24,14± 0,51 $P_{СТ} < 0,001$
Показник інтоксикації, у.о.	0,29± 0,02	0,26± 0,03	0,37± 0,03 $P_{ТТ} = 0,031$ $P_{ТС} = 0,012$	0,20± 0,06	0,26± 0,04	0,35± 0,02 $P_{АА} = 0,022$ $P_{АГ} = 0,047$	0,31± 0,02	0,25± 0,02 $P_{СС} = 0,039$	0,24± 0,025 $P_{СТ} = 0,034$
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, у.о.	0,11± 0,01	0,09± 0,01	0,10± 0,01	0,11± 0,02	0,09± 0,01	0,10± 0,01	0,10± 0,01	0,10± 0,01	0,10± 0,01

Примітка. ЛПІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації. Р – вірогідність відмінностей показника в межах кожного гена окремо з відповідним нижнім індексом (генотипом, з яким проводиться порівняння).

на 29,56% ($p=0,049$), ЛПІ за Рейсом – на 41,50% ($p=0,008$) і 39,44% ($p=0,01$), ЛПІ за Хімічем – на 30,55% ($p=0,003$), гематологічним індексом інтоксикації за Васильєвим – на 15,70% і 21,13% ($p<0,001$) та модифікованим ЛПІ – на 40,82% ($p=0,01$) і 38,73% ($p=0,003$) відповідно.

Для комплексної оцінки імунних порушень та розвитку екзо- та ендогенної інтоксикації визначили коефіцієнт діагностичної цінності, що дозволило з врахуванням середніх показників ЛПІ та її дисперсії, відібрати найбільш прогностично значимий. Таким показником виявився ЛПІ за Я.Я. Каліф-Каліфа: чутливість – 0,73 [95% СІ: 0,59-0,83], специфічність – 0,76 [95% СІ: 0,50-0,92], прогностична цінність позитивного результату – 0,91 [95% СІ: 0,77-0,97], поширеність – 0,76 [95% СІ: 0,64-0,85] ($p<0,001$).

Таким чином, за легкого клінічного перебігу коронавірусної інфекції спостерігається

найвищий рівень клітинної реактивності і клітинної резистентності, за помірного перебігу клітинна реактивність організму знижується на 81,34 %, а за тяжкого – на 45,35 %, при цьому зберігається від високої до помірної ендотоксикація відповідно.

Супутня патологія може впливати на клітинну реактивність організму хворих на коронавірусну інфекцію. Тому нами проаналізовано ЛПІ та клітинну реактивність у хворих на COVID-19, асоційовану з ендокринопатіями, серцево-судинними та іншими супутніми захворюваннями (табл. 3).

За коморбідності з ендокринопатіями, чи серцево-судинними захворюваннями (СС3) виявили нижчу клітинну резистентність (особливо за СС3), ніж за поєднання COVID-19 з іншими супутніми патологіями у фазі ремісії / компенсації – на 32,64% ($p<0,001$) і 38,60%

Таблиця 2

Клітинна реактивність організму хворих на коронавірусну інфекцію залежно від ступеня тяжкості, $M \pm m$

Аналітичні показники	Тяжкість клінічного перебігу		
	Легкий (n=60)	Помірний (n=72)	Тяжкий (n=36)
Клітинна резистентність, у.о.	146,77 $\pm$ 1,51	63,61 $\pm$ 0,41 $P_{\text{лег}} < 0,001$	96,39 $\pm$ 0,37 $P_{\text{лег}}, P_{\text{пом}} < 0,001$
ЛПІ за Я.Я. Каліф-Каліфа, у.о.	0,89 $\pm$ 0,10	1,15 $\pm$ 0,12	0,81 $\pm$ 0,12 $P_{\text{пом}} = 0,049$
ЛПІ за Б.А. Рейсом, у.о.	1,47 $\pm$ 0,15	1,42 $\pm$ 0,14	0,86 $\pm$ 0,09 $P_{\text{лег}} = 0,008$; $P_{\text{пом}} = 0,01$
ЛПІ за Хімічем, у.о.	0,36 $\pm$ 0,04	0,27 $\pm$ 0,03 $P_{\text{лег}} = 0,076$	0,25 $\pm$ 0,03 $P_{\text{лег}} = 0,003$
Гематологічний індекс інтоксикацій за В.С. Васильєвим, у.о.	29,36 $\pm$ 0,27	31,38 $\pm$ 0,29 $P_{\text{лег}} = 0,002$	24,75 $\pm$ 0,23 $P_{\text{лег}}, P_{\text{пом}} < 0,001$
Модифікований індекс інтоксикації, у.о.	1,46 $\pm$ 0,15	1,41 $\pm$ 0,14	0,87 $\pm$ 0,11 $P_{\text{лег}} = 0,01$ $P_{\text{пом}} = 0,003$
Показник інтоксикації, у.о.	0,29 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,03	0,25 $\pm$ 0,03
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, у.о.	0,08 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,03

Примітка: ЛПІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації

($p < 0,001$) на тлі вищої ендogenous інтоксикації за модифікованм індексом інтоксикації та ЛПІ за Рейсом – на 30,21-40,0% ($p \leq 0,032-0,017$) відповідно (табл. 3).

ВИСНОВКИ

1. У хворих на коронавірусну інфекцію носіїв мутаційних Т-алеля гена (особливо ТТ-генотипу) гена TMPRSS2 (rs12329760), А-алеля гена FGB (rs1800790) і Т-алеля гена NOS3 (rs2070744) формується найвищий рівень клітинної резистентності та клітинної реактивності (на 9,68-30,55%, $p \leq 0,049-0,001$) у відповідь на ендо- та екзоінтоксикацію, що зумовлює вірогідне зниження лейкоцитарних показників інтоксикації (6,06-42,86%, $p \leq 0,031-0,001$) і є пристосувальною захисною реакцією організму.

2. Тяжкий перебіг COVID-19 та, дещо менше, помірний супроводжується неспецифічною реактивністю і реактивною відповіддю НГ – на 45,34% ($p = 0,002$) і 15,02%, із гіршою відповіддю організму на ендо- і екзоінтоксикацію за коронавірусної інфекції за меншими ЛПІ на 29,56-41,50% ($p \leq 0,049-0,003$). За легкого перебігу недуги рівень неспецифічної реактивності найвищий і переважає над таким за помірного і, особливо, тяжкого перебігу COVID-19 – у 2,31 і 1,52 рази ($p < 0,001$) та на 54,58% ($p = 0,011$), як і ЛПІ – у 1,71 рази ($P_{\text{лег}} = 0,008$) і 1,4 рази ($P_{\text{лег}} = 0,002$) відповідно, що свідчить про виражене напруження клітинної імунологічної реактивності за екзо- та ендogenous інтоксикації.

3. Супутня патологія значно погіршує клінічний і лабораторний перебіг COVID-19: найнижчу клітинну реактивність із найвищою реактивною відповіддю нейтрофільних грану-

Таблиця 3

Клітинна реактивність організму хворих на коронавірусну інфекцію асоційовану із супутньою патологією, $M \pm m$

Аналітичні показники	Супутня патологія		
	Ендокринна (n=46)	Серцево-судинна (n=82)	Інші супутні захворювання (n=76)
Клітинна резистентність, у.о.	$85,29 \pm 0,39$	$77,75 \pm 0,37$ $P_1 < 0,001$	$126,62 \pm 0,41$ $P_1, P_2 < 0,001$
ЛПІ за Я.Я. Каліф-Каліфа, у.о.	$0,84 \pm 0,02$	$1,00 \pm 0,10$	$0,90 \pm 0,08$
ЛПІ за Б.А. Рейсом, у.о.	$1,33 \pm 0,14$	$1,25 \pm 0,13$	$0,95 \pm 0,10$ $P_1 = 0,032$ $P_2 = 0,071$
ЛПІ за Хімічем, у.о.	$0,24 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,03$ $P_1 = 0,039$
Гематологічний індекс інток-сик. за В.С. Васильєвим, у.о.	$23,99 \pm 0,25$	$29,29 \pm 0,31$ $P_1 < 0,001$	$29,17 \pm 0,29$ $P_1 < 0,001$
Модифікований індекс інтоксикації, у.о.	$1,33 \pm 0,11$	$1,25 \pm 0,11$	$0,96 \pm 0,10$ $P_1 = 0,017$ $P_2 = 0,054$
Показник інтоксикації, у.о.	$0,24 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,03$
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, у.о.	$0,11 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$

Примітка. ЛПІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації. P_1 – вірогідність відмінностей показників за коморбідної ендокринної патології; P_2 – вірогідність відмінностей показників за коморбідної серцево-судинної патології.

лоцитів встановили за коморбідності із ССЗ на тлі більш вираженої ендогенної інтоксикації – на 38,60%, ($p < 0,001$) і 30,21-40,0% ($p \leq 0,032-0,017$), відповідно.

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

REFERENCES

1. Varchetta S, Mele D, Oliviero B, Mantovani S, Ludovisi S, Cerino A, Bruno R, Castelli A, Mosconi M, Vecchia M, Roda S, Sachs M, Klersy C, Mondelli MU. Unique immunological profile in patients with COVID-19. *Cell Mol Immunol.* 2021 Mar;18(3):604-612. DOI: 10.1038/s41423-020-00557-9.
2. Azkur, A.K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., van de Veen, W., Brüggen, M.C., ... & Akdis, C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;5(7):1564-1581. DOI: 10.1111/all.14364
3. García, L.F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Frontiers in immunology* 2020;11:556786. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01441
4. Meckiff, B.J., Ramírez-Suástegui, C., Fajardo, V., Chee, S.J., Kusnadi, A., Simon, H., ... & Vijayanand, P. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4⁺ T cells in COVID-19. *Cell.* 2020;183(5): 1340-1353. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.001
5. Melenotte, C., Silvin, A., Goubet, A.G., Lahmar, I., Dubuisson, A., Zumla, A., ... & Zitvogel, L. Immune responses during COVID-19 infection. *Oncoimmunology.* 2020;9(1):1807836. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1807836
6. Sydorchuk LP, Syrota BV, Sydorchuk AR, Gerush OV, Muzyka NY, Sheremet MI, Korovenkova OM, Bohdan NS, Skrynychuk OS, Nikyfor LS, Iftoda OM, Ivashchuk SI, Kushnir OV. Clinical markers of immune disorders in the pathogenesis of Escherichia coli enteritis. *Arch Balk Med Union,* 54(1), 89-96. DOI: 10.31688/ABMU.2019.54.1.1
7. Mortaz, E., Tabarsi, P., Varahram, M., Folkerts, G., & Adcock, I. M. The immune response and immunopathology of COVID-19. *Frontiers in immunology* 2020;11:558378. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02037
8. Napoli, C., Benincasa, G., Criscuolo, C., Faenza, M., Liberato, C., & Rusciano, M. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. *Immunology letters.* 2021;231:28-34. DOI: 10.1016/j.imlet.2021.01.001
9. Song, E., Bartley, C.M., Chow, R D., Ngo, T T., Jiang, R., Zamecnik, C. R., ... & Farhadian, S.F. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Reports Medicine.* 2020;2(5):659-676. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100288
10. Sydorchuk A, Sydorchuk L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, Myshkovskii Y, Kyfiak P, Sydorchuk R, Iftoda O. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Gen Physiol Biophys.* 2023 Mar;42(2):179-190. DOI: 10.4149/gpb_2022060.
11. Wong AKH, Woodhouse I, Schneider F, Kulpa DA, Silvestri G, Maier CL. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill patients, including those with COVID-19. *Cell Rep Med.* 2021 Jun 15;2(6):100321. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100321.
12. Sattler A, Angermair S, Stockmann H, Heim KM, Khadzhynov D, Treskatsch S, Halleck F, Kreis ME, Kotsch K. SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition. *J Clin Invest.* 2020 Dec 1;130(12):6477-6489. DOI: 10.1172/JCI140965.
13. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» / Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 17 травня 2023 року № 913). Available on: https://moz.gov.ua/uploads/9/46447-dn_913_17052023_dod.pdf
14. Стандарти медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)" / Затвер-

джено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 28 березня 2020 року № 722. Available on: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_722_standart_covid_19.pdf

15. Center for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: saving lives, protecting people. Prevention Actions to Use at All COVID-19 Community Levels. Available on: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>

Article history:

Received: 20.04.2024

Revision requested: 24.04.2024

Revision received: 02.05.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

INFLUENCE OF GENE POLYMORPHISM, SEVERITY OF CLINICAL COURSE OF THE DISEASE AND COMBINATION WITH COMORBIDITIES ON CELLULAR AND GENERAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH COVID-19

¹ Sokolenko M.O., ¹ Sokolenko A.A., ² Sokolenko L.S.

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Pavlo Tychyna Uman State Pedagogical University, Uman, Ukraine

sokolenko.max@bsmu.edu.ua

Background. In the pathogenesis of COVID-19 development, cellular and general reactivity of the patient's body in response to exo- and endo-intoxication are important indicators, they are diagnostic markers of the severity of the disease.

Aim: to find out and analyze the effect of gene polymorphism, severity of the clinical course of the disease and combination with comorbidities on the cellular and general body reactivity of patients with COVID-19.

Materials and methods. The study included 204 patients with mild, moderate, and severe COVID-19-associated pneumonia who had comorbidities: cardiovascular disease (82 patients), endocrinopathy (46 patients), and comorbidities of the ENT organs, connective tissue, gastrointestinal tract, chronic kidney disease (CKD), who were grouped into the group "other comorbidities (76 patients). Among the patients were 51.97% (106) women and 48.03% (98) men. The average age of patients was 55.93 ± 8.75 years. The polymorphism of the TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) and NOS3 (rs2070744) genes was investigated by real-time polymerase chain reaction (Real Time PCR). The level of cellular and general reactivity of the body of patients with coronavirus infection was determined by the cellular resistance index and leukocyte indices of intoxication (LII) according to J.Y. Kalf-Kalf, Reis, Himich, modified leukocyte index, intoxication index, hematological index of intoxication according to V.S. Vasiliev and nuclear index of endotoxemia.

Results. It was found that patients with coronavirus infection carry mutational T-alleles of the gene (especially TT genotype) of the TMPRSS2 gene (rs12329760), A-allele of the FGB gene (rs1800790) and T-allele of the NOS3 gene (rs2070744) have the highest level of cellular resistance and cellular reactivity in response to endo- and exo-intoxication, which leads to a probable decrease in intoxication and is an adaptive defense response of the body. It was found that in the mild clinical course of coronavirus infection, the highest level of cellular reactivity and cellular resistance is observed, in the moderate course, the cellular reactivity of the body decreases by 81.34%, and in the severe course - by 45.35%, while high to moderate endo- and exo-intoxication, respectively, persists. In comorbidity with endocrinopathies or cardiovascular diseases (CVD), lower cellular resistance (especially in CVD) was found than in the combination of COVID-19 with other comorbidities in the remission/compensation phase - by 32, 64% ($p < 0.001$) and 38.60% ($p < 0.001$) against the background of higher endogenous intoxication according to the modified intoxication index and Reiss LI - by 30.21-40.0% ($p \leq 0.032-0.017$), respectively.

Conclusion. The severity of the clinical course, the presence of comorbidities, polymorphism of the genes TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790), NOS3 (rs2070744) have a multidirectional effect on cellular and general reactivity in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, coronavirus infection, cellular reactivity, leukocyte index, intoxication index.

ОСОБЛИВОСТІ ДЕРМАТОМІКОЗІВ НА ФОНІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Москалюк В.Д. <https://orcid.org/0000-0002-4104-8153>Кравчук І.І. <https://orcid.org/0000-0002-1193-6176>Рандюк Ю.О. <https://orcid.org/0000-0003-2154-8115>

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

vdmoskaliuk@ukr.net

Актуальність. У популяції ВІЛ-інфікованих пацієнтів поверхневі мікози можуть мати різні клінічні прояви, еволюцію та етіологію, на відміну від тих, які виявляють у популяції людей, не інфікованих ВІЛ.

Ціль: описати поверхневі ураження грибкової етіології у ВІЛ-інфікованих пацієнтів і порівняти їх з групою хворих на оніхомікози стоп, в яких не було ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань.

Матеріали та методи. Обстежено 63 хворих з ураженнями шкіри та її додатків грибкової етіології (30 ВІЛ-позитивних пацієнтів та 33 особи, які склали контрольну групу). Аналізували локалізацію ураження, час розвитку та здійснювали мікологічне дослідження зразків шкіри з підозрою на грибкову етіологію ураження.

Результати. Виявлена статистично вагома різниця між ВІЛ-інфікованими пацієнтами та обстеженими особами контрольної групи за кількістю випадків *Tinea unguium*. Клінічна картина поприлостей була яскравішою у групі ВІЛ-позитивних пацієнтів. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів достовірно частіше діагностується дерматофітна інфекція стопи (*Tinea pedis*) та інтертриго стоп (поприлості), порівняно з групою хворих на оніхомікози стоп, в яких не було ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань ($p < 0,05-0,01$). Примітно, що поприлості завжди виникали за умови навантаження ВІЛ ≥ 50 копій/мл і при кількості $CD4^+$ -лімфоцитів < 500 клітин в 1 мм^3 сироватки крові. Клінічна картина оніхомікозу у порівнюваних групах також має відмінності. Так, оніхолізис і гіперкератоз статистично частіше виявляються у ВІЛ-інфікованих осіб ($p < 0,001$). Оніходистрофія була притаманною тільки для пацієнтів з оніхомікозами стоп, в яких не було ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань ($p < 0,01$). Збудниками дистально-латерального піднігтьового оніхомікозу та білого поверхневого оніхомікозу були переважно дерматоміцети, проксимального піднігтьового оніхомікозу – дріжджі та мікст-інфекція, а тотальний дистрофічний оніхомікоз зазвичай спричиняли нитчасті недерматоміцети.

Висновок. Встановлено взаємозв'язок між клінічними формами оніхомікозів стоп ВІЛ-інфікованих хворих і видами збудника ($\chi^2 = 6,483$; $df = 2$; $p < 0,05$).

Ключові слова: дерматомікози, вірус імунодефіциту людини, клінічні прояви.

Актуальність. Захворювання, зумовлене вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), призводить до зниження імунної відповіді організму, що спричиняє розвиток опортуністичних інфекцій, вторинних новоутворень і неврологічних ускладнень [1].

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів помітно знижується кількість $CD4^+$ -лімфоцитів, природних Т-кілерів, макрофагів і моноцитів. Також є повідомлення про зниження активності клітин Лангерганса [2, 3]. У цій популяції часто трапляються опортуністичні захворювання, такі як поверхневий мікоз, клінічні прояви, еволюція та етіологія яких часто відрізняються від аналогічних показників у пацієнтів без ВІЛ-інфекції. Тому дуже важливо встановити

правильний діагноз, щоб запобігти неефективному лікуванню [4, 5].

Кількість пацієнтів із ВІЛ-інфекцією та синдромом набутого імунодефіциту (СНІД), у яких розвиваються ті чи інші прояви або інфекції шкіри, коливається, відповідно до різних публікацій, від 40 до 95 % [2].

Основними збудниками дерматомікозів є нитчасті гриби (дерматофіти), що належать до родів *Trichophyton*, *Microsporum* і *Epidermophyton*; крім того, виділяють мікози, продуковані дріжджами, що належать до родів *Candida*, *Malassezia* і *Trichosporon* [6].

Є кілька клінічних проявів дерматофітії, і вони залежать від таких факторів, як вид залучених дерматофітів, розмір інокулята, ана-

томічне розташування та імунний стан хазяїна. У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією дерматофітні інфекції можуть бути поширеними, множинними з ураженням кінцівок, тіла, кількох нігтів, які погано реагують на лікування [7]. Цей мікоз може сприяти розвитку інших шкірних інфекцій, оскільки йдеться про порушення шкірного бар'єру [7]. Тому в пацієнтів із ВІЛ швидка діагностика та правильне лікування є важливими для запобігання виникненню інших інфекцій.

Дерматофітія може виникнути в будь-який період ВІЛ-інфекції, але більшість випадків великих чи атипичних уражень були зареєстровані у пацієнтів із тяжкою імуносупресією з кількістю $CD4^+$ нижче 100 клітин/ mm^3 [7, 8]. Проксимальний білий оніхомікоз дуже рідко трапляється в загальній популяції, але описується як ознака ВІЛ-інфекції [7]. Антитретровірусна терапія або застосування системних протигрибкових препаратів для профілактики опортуністичних інфекцій також може вплинути на виникнення атипичних форм цих мікозів [8].

Мета роботи – описати поверхневі ураження грибової етіології у ВІЛ-інфікованих пацієнтів і порівняти їх з групою хворих на оніхомікози стоп, в яких не було ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були включені пацієнти обох статей без обмежень за віком. Досліджуваними змінними були вік, стать, локалізація ураження, час розвитку та попереднє лікування. Для популяції ВІЛ-інфікованих також реєстрували кількість $CD4^+$ -лімфоцитів і вірусне навантаження (копій/мл). Обстежено 63 пацієнти – 30 осіб з діагностованою ВІЛ-інфекцією та 33 представники контрольної групи, до якої увійшли хворі з оніхомікозами стоп, в яких не було ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань.

З уражених ділянок з підозрою на грибову етіологію брали зразки шкіри та нігтів шляхом зішребку стерильним скальпелем. Лусочки, зібрані між стерильними скельцями, були оброблені для мікологічного дослідження, яке включало пряму мікроскопію з 20 % гідроксидом

калію та посів на агарі Сабуро та агарі Лактримель. Препарати інкубували при $28^\circ C$ протягом 21 доби з хлорамфеніколом і без нього. Ідентифікацію грибів позитивних культур здійснювали за допомогою макроморфологічного опису кольору й текстури колоній та мікроморфологічного аналізу шляхом дисоціації з лактофеноловим синім і мікроскопічного спостереження.

Для статистичного аналізу використовували χ^2 Пірсона, точний критерій Фішера та t-критерій Стьюдента. Використовували програмний комплекс Windows, Word і Excel; STATISTICA 6.1.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 24 (80,0 %) ВІЛ-інфікованих кількість $CD4^+$ -лімфоцитів перевищувала 500 клітин в 1 мм 3 , у 6 (20,0 %) – була < 500 клітин в 1 мм 3 сироватки крові. Невизначальний рівень навантаження ВІЛ (< 50 копій РНК/мл) встановлено у 19 (63,3 %) пацієнтів, у решти 11 (36,7 %) – ≥ 50 копій/мл.

Характеристики досліджуваних груп наведено в таблиці 1. Групи були абсолютно зіставні за гендерним і віковим розподілом.

Дерматофітна інфекція стопи (*Tinea pedis*) достовірно частіше встановлена у ВІЛ-інфікованих пацієнтів – 7 – (23,3 $\pm$ 7,7) % проти 2 – (6,1 $\pm$ 4,2) % осіб групи порівняння ($p<0,05$). Інтертриго стоп (попрілості) діагностовано у 6 – (20,0 $\pm$ 7,3) % ВІЛ-інфікованих та у жодного представника контрольної групи ($p<0,01$). Примітно, що поприлості завжди виникали за умови навантаження ВІЛ ≥ 50 копій/мл і при кількості $CD4^+$ -лімфоцитів < 500 клітин в 1 мм 3 сироватки крові. Інших суттєвих відмінностей за локалізацією ураження у порівнюваних групах не було.

Попри це, клініка оніхомікозу мала суттєві відмінності. Так, оніхолізис і гіперкератоз виявлені відповідно у 16 – (53,3 $\pm$ 9,1) і 29 – (96,7 $\pm$ 3,3) % ВІЛ-інфікованих осіб і тільки у 4 – (12,1 $\pm$ 5,7) і 7 – (21,2 $\pm$ 7,1) % хворих контрольної групи ($p<0,001$). Оніходистрофія була притаманною тільки для пацієнтів з оніхомікозами стоп, в яких не було ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань, – (21,2 $\pm$ 7,1) % ($p<0,01$).

Встановили, що збудниками дистально-латерального піднігтьового оніхомікозу були дерматомицети та дріжджі, з переважанням дерматомицетів. Єдиний випадок білого поверхневого оніхомікозу викликали дерматомицети. Основними збудниками проксимального піднігтьового оніхомікозу були дріжджі та мікст-інфекція. Тотальний дистрофічний оніхомікоз спричиняли переважно нитчасті недерматомицети, в одному випадку – дріжджі. Встановлено взаємозв'язок між клінічними формами оніхомікозів стоп ВІЛ-інфікованих хворих і видами збудника ($\chi^2 = 6,483$; $df = 2$; $p < 0,05$; табл. 2).

Найпоширеніші дерматофіти у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією такі ж, як і в загальній популяції, – *Trichophyton rubrum* і *T. interdigitale*. У хворих на ВІЛ-інфекцію *Trichophyton rubrum* викликає інфекцію шкіри нижніх кінцівок, міжпальцевих проміжків і проксимальної частини уражених нігтів [9]. У нашому дослідженні більша кількість ВІЛ-інфікованих мала змішані інфекції, *tinea pedis* та *intertrigo*,

порівняно із серонегативними пацієнтами. Ця поширеність змішаних інфекцій у ВІЛ-позитивних пацієнтів вже описана в інших роботах [9]. При пошкодженнях нігтів не було знайдено гіалінових грибів родів *Scopulariopsis spp.* і *Scytalidium spp.*, хоча вони були виявлені в інших дослідженнях [10]. Ми також не встановили уражень, поєднаних із гранульою Майоккі [9], адже її частіше виявляють у пацієнтів без ВІЛ-імуносупресії.

Клінічний перебіг і захворюваність на дерматофітії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можна змінити за допомогою антиретровірусної та протигрибкової терапії [11]. У нашій роботі показано, що навіть при невизначальному вірусному навантаженні клінічна картина оніхомікозів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів значно відрізняється від проявів серед серонегативних обстежених. За даними деяких авторів, понад 30 % пацієнтів із ВІЛ-інфекцією мають оніхомікоз, який розвивається при кількості $CD4^+$ -лімфоцитів приблизно 450 мм^3 [2]. У

Таблиця 1

Демографічні характеристики досліджених груп і клінічні прояви захворювання

Показник	ВІЛ-інфіковані пацієнти (n=30)		Контроль (n=33)	
	абс. число	М%±m%	абс. число	М%±m%
Стать				
Чоловіки	18	60,0±8,9	18	54,5±8,7
Жінки	12	40,0±8,9	15	45,5±8,7
Локалізація				
Дерматофітна інфекція стопи (<i>Tinea pedis</i>)	7	23,3±7,7*	2	6,1±4,2
<i>Tinea unguium</i> (руки)	8	26,7±8,1	7	21,2±7,1
<i>Tinea unguium</i> (стопи)	22	73,3±8,1	29	87,9±5,7
<i>Tinea interdigitalis</i> (інтертриго стоп)	6	20,0±7,3*	0	0,0±0,0
Клініка оніхомікозу				
Онїхолісис	16	53,3±9,1*	4	12,1±5,7
Онїходистрофія	0	0,0±0,0*	7	21,2±7,1
Лейконіхії	2	6,7±4,6	1	3,0±3,0
Гіперкератоз	29	96,7±3,3*	7	21,2±7,1
Пароніхія	0	0,0±0,0	1	3,0±3,0

Примітка. * – достовірна різниця, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$ - $0,001$).

Таблиця 2

Структура збудників клінічних форм оніхомікозів стоп

Клінічна форма хвороби	Дерматомицети (n=20)	Дріжджі (n=7)	Нитчасті недерматомицети (n=2)	Мікст-інфекція (n=1)
ДЛПО (n=14)	19	3	0	0
БПО (n=2)	1	0	0	0
ППО (n=4)	0	3	0	1
ТДО (n=10)	0	1	2	0

Примітки: ДЛПО – дистально-латеральний піднігтьовий оніхомікоз; БПО – білий поверхневий оніхомікоз; ППО – проксимальний піднігтьовий оніхомікоз; ТДО – тотальний дистрофічний оніхомікоз. $\chi^2 = 102,351$; $df = 9$; $p < 0,01$.

хворих на ВІЛ-інфекцію ослаблена клітинна імунна відповідь сприяє місцевій грибковій інвазії, тож ураження можуть бути нетиповими, поширеними та серйозними, порівняно з групою ВІЛ-негативних пацієнтів [11]. Імуносупресія призводить до неконтрольованого розмноження дерматофітів. При цьому в клінічних зразках спостерігають велику кількість ниток і артроконідів. Наші результати відповідають популяції, яка, згідно з класифікацією Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC), на момент відбору проб не входила до категорії СНІД.

ВИСНОВКИ

1. ВІЛ-інфіковані особи часто хворіють на поверхневі мікози шкіри та її додатків.
2. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів достовірно частіше діагностується дерматофітна інфекція стопи (*Tinea pedis*) та інтертриго стоп (попрілості), порівняно з групою хворих на оніхомікози стоп, в яких не було ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань ($p < 0,05-0,01$). Примітно, що поприлості завжди виникали за умови навантаження ВІЛ ≥ 50 копій/мл і при кількості CD4⁺-лімфоцитів < 500 клітин в 1 мм³ сироватки крові.
3. Клінічна картина оніхомікозу у порівнюваних групах також має відмінності. Так, оніхолізис і гіперкератоз статистично частіше виявляються у ВІЛ-інфікованих осіб ($p < 0,001$). Оніходистрофія була притаман-

ною тільки для пацієнтів з оніхомікозами стоп, в яких не було ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань ($p < 0,01$).

4. Збудниками дистально-латерального піднігтьового оніхомікозу та білого поверхневого оніхомікозу були переважно дерматомицети, проксимального піднігтьового оніхомікозу – дріжджі та мікст-інфекція, а тотальний дистрофічний оніхомікоз зазвичай спричиняли нитчасті недерматомицети. Встановлено взаємозв'язок між клінічними формами оніхомікозів стоп ВІЛ-інфікованих хворих і видами збудника ($\chi^2=6,483$; $df=2$; $p<0,05$).

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, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. [Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional.] Elsevier Health Sciences. (2021).
2. Navarrete-Dechent C, Ortega R, Fich F, Concha M. Manifestaciones dermatológicas asociadas a la infección por VIH/SIDA [Dermatologic manifestations associated with HIV/AIDS]. Rev Chilena Infectol. 2015 Feb;32 Suppl 1:S57-71. Spanish. DOI: 10.4067/S0716-

- 10182015000100005.
3. Draganescu M, Baroiu L, Iancu A, Dumitru C, Radaschin D, Polea ED, Bobeica C, Tatu AL, Niculet E, Fekete GL. Perspectives on skin disorder diagnosis among people living with HIV in southeastern Romania. *Exp Ther Med*. 2021 Jan;21(1):97. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33363608; PMCID: PMC7725011. DOI: 10.3892/etm.2020.9529
 4. Hoosen K, Mosam A, Dlova NC, Grayson W. An Update on Adverse Cutaneous Drug Reactions in HIV/AIDS. *Dermatopathology (Basel)*. 2019 Jun 26;6(2):111-125. DOI: 10.1159/000496389.
 5. Carnovale S, Relloso S, Bendezu K, Da Fonseca Scravoni R, Lopez Daneri G, Grzona E. Impact of acquired immunodeficiency in dermatomycosis. Cases and controls study. *Interamerican Journal of Health Sciences [Internet]*. 2021 Dec. 3 [cited 2024 Mar. 5];(1). DOI: 10.59471/ijhsc20212
 6. de Oliveira Pereira F, Gomes SM, Lima da Silva S, Paula de Castro Teixeira A, Lima IO. The prevalence of dermatophytoses in Brazil: a systematic review. *J Med Microbiol*. 2021 Mar;70(3). Epub 2021 Feb 1. PMID: 33533707. DOI: 10.1099/jmm.0.001321
 7. Altraide, D. D., Amaewhule, M. N., & Oti-Odibi, B. Prevalence, Pattern and Clinical Variations of Dermatophytosis in Patients with HIV Infection at the University of Port Harcourt Teaching Hospital, Port Harcourt. *Asian Journal of Research in Infectious Diseases*, 2021 6(4), 33–43. DOI: 10.9734/ajrid/2021/v6i430203
 8. Sánchez Espinosa, K. C., Díaz Vázquez, L., Almaguer, M., & Fernández Andreu, C. M. Dermatophytosis: a growing international health challenge. *Health and Development Journal*, 2022 6(1), 149–177. DOI: 10.55717/JRZR1886
 9. Guerrero Poscai, N. La importancia del conocimiento de las manifestaciones cutáneas prevalentes en pacientes VIH positivo para el diagnóstico temprano de la enfermedad. 2021.
 10. Davila Calderon, G. R. Factores de riesgo y perfil clínico-epidemiológico de onicomicosis. 2023.
 11. Carnovale, S., Relloso, S., Bendezu, K., Da Fonseca Scravoni, R., Lopez Daneri, G. and Grzona, E. Impact of acquired immunodeficiency in dermatomycosis. Cases and controls study. *Interamerican Journal of Health Sciences*. 1 Dec. 2021. DOI: 10.59471/ijhsc20212

Article history:**Received: 16.05.2024****Revision requested: 20.05.2024****Revision received: 02.06.2024****Accepted: 25.06.2024****Published: 30.06.2024**

CHARACTERISTICS OF DERMATOMYCOSIS AGAINST THE BACKGROUND OF HIV INFECTION

Moskaliuk V.D., Kravchuk I.I., Randiuk Yu.O.

Bukovyna State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

vdmoskaliuk@ukr.net

Background. In the population of HIV-infected patients, superficial mycoses may have different clinical manifestations, evolution, and etiology, in contrast to those found in the population of people not infected with HIV.

Aim: to describe superficial lesions of fungal etiology in HIV-infected patients and to compare them with a group of patients with onychomycosis of the feet who did not have HIV infection and concomitant diseases.

Materials and methods. 63 patients with lesions of the skin and its appendages of fungal etiology were examined (30 HIV-positive patients and 33 individuals who made up the control group). We analyzed the location of the lesion, the time of development, and performed a mycological examination of skin samples with suspected fungal etiology of the lesion.

Results. A statistically significant difference was found between HIV-infected patients and examined individuals of the control group in terms of the number of cases of *Tinea unguium*. The clinical picture of bedwetting was brighter in the group of HIV-positive patients. In HIV-infected patients, dermatophyte infection of the foot (*Tinea pedis*) and intertrigo of the feet (ringworm) are diagnosed significantly more often, compared to the group of patients with onychomycosis of the feet who did not have HIV infection and concomitant diseases ($p < 0.05-0.01$). It is noteworthy that sedation always occurred under conditions of HIV load ≥ 50 copies/ml and the number of CD4⁺-lymphocytes < 500 cells in 1 mm³ of blood serum. The clinical picture of onychomycosis in the compared groups also has differences. Thus, onycholysis and hyperkeratosis are statistically more common in HIV-infected persons ($p < 0.001$). Onychodystrophy was characteristic only for patients with onychomycosis of the feet who did not have HIV infection and concomitant diseases ($p < 0.01$).

Distal-lateral subungual onychomycosis and white superficial onychomycosis were mainly caused by dermatomycetes, proximal subungual onychomycosis by yeast and mixed infection, and total dystrophic onychomycosis was usually caused by filamentous non-dermatomycetes.

Conclusion. A relationship was established between the clinical forms of onychomycosis of the feet of HIV-infected patients and the types of the pathogen ($\chi^2=6.483$; $df=2$; $p < 0.05$).

Key words: dermatomycosis, human immunodeficiency virus, clinical manifestations.

ЛЕЙЦИНОЗ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-НЕОНАТОЛОГА (клінічний випадок)

Крецу Н.М., <https://orcid.org/0000-0003-0241-0700>

Ластівка І.В., <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>

Кузьменко Л.М.

Буковинський державний медичний університет, Україна

kretsu.nataliia@bsmu.edu.ua

Актуальність. Лейциноз (хвороба «кленового сиропу») – це спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування в основі якого лежить порушення обміну органічних амінокислот. Захворювання характеризується розвитком загрозливого для життя станом, супроводжується затримкою розвитку, пригніченням нерво-во-рефлекторної збудливості, специфічним запахом сечі (запах «кленового сиропу»), кетоацидозом, гіпоглікемією. Розрізняють п'ять клінічних фенотипів лейцинозу: класичний, проміжний, інтермітуючий, ЕЗ-дефіцитний та тіа-мін-чутливий.

Ціль: Розширити знання лікарів-педіатрів і неонатологів щодо клініко-параклінічних особливостей перебігу лейцинозу.

Матеріали та методи. В статті наведено клінічний випадок щодо клініко-параклінічних і молекулярно-генетичних особливостей перебігу лейцинозу з маніфестацією в неонатальному періоді.

Опис клінічного випадку. Хлопчик І., від третьої вагітності, яка перебігала на фоні анемії 1 ст. та хронічного пієлонефриту. Перша вагітність закінчилась народженням хлопчика, який помер у віці 2 місяців у зв'язку із проявами дегідратації новонародженого та судомного синдрому (14 років тому); друга вагітність - викиднем на 6 тижні вагітності. З 5-ї доби життя відмічався неспокій дитини, відмова від їжі, кволе смоктання та втрата ваги. Протягом 7-8 доби життя у дитини відмічався експіраторний стогін. На 9-ту добу з'явилися тонічні судоми. За час перебування у ВІТН двічі отримано позитивний результат неонатального скринінгу на лейцином. За результатами проведення молекулярно-генетичного дослідження виявлено мутацію гену BCKDHA, а саме варіант с.632С>Т (р.Thr 211 Met) в гомозиготному стані, що підтвердило діагноз лейцинозу Іа типу.

Висновки. Представлений клінічний випадок демонструє, що лейциноз – захворювання, яке маніфестує неспецифічними та мультисистемними ураженнями, складно діагностується та, у випадку несвоєчасно розпочатого специфічного лікування, швидко прогресує в неонатальному віці і може призводити до розвитку метаболічної декомпенсації та завершитися летально.

Ключові слова: лейциноз, новонароджений, молекулярно-генетичне дослідження.

Актуальність. Вроджені порушення метаболізму (Inborn errors of metabolism, IEM) – це моногенні захворювання, які спричинені мутацією у відповідних генах, що призводить до дефіциту ферменту та блокування метаболічного шляху; характеризуються переважно аутосомно-рецесивним типом успадкування та мультисистемністю ураження, хоча центральна нервова система зазвичай уражається найчастіше. Близько 50% маніфестують в неонатальному періоді неспецифічними та загальними клінічними проявами, що робить їх ранню діагностику та прогноз вкрай складними.

Лейциноз (хвороба «кленового сиропу», maple syrup urine disease (MSUD)) (OMIM

#248600) – спадкова органічна ацидемія, обумовлена дефіцитом дегідрогенази кетокислот з розгалуженим ланцюгом та порушенням метаболізму амінокислот лейцину, ізолейцину, валіну [1]. Захворювання вперше описане як швидкий початок нейродегенеративної хвороби Менкеса у 1954 році.

Хвороба трапляється із частотою від 1:86 800 до 1:185 000 новонароджених. У популяціях із кровноспорідненими шлюбами захворюваність може досягати 1:200 випадків [2].

Етіопатогенез. Лейцин, ізолейцин та валін відносяться до амінокислот з розгалуженим ланцюгом (АКРЛ, branched-chain amino acids, BCAA). Їх катаболізм проходить в два етапи

(рис. 1). І-й етап полягає в перетворенні АКРЛ у відповідні кетокислоти і перебігає за участі АКРЛ-трансферази всередині мітохондрій скелетної мускулатури (на відміну від метаболізму інших амінокислот, реакції яких перебігають в печінці). Наступний етап проходить під дією ферментного комплексу дегідрогенази кетокислот з розгалуженим ланцюгом (branched-chain ketoacid dehydrogenase, BCKAD), який перетворює кетокислоти в ацетоацетат, ацетил-коА та сукциніл-коА. Чотири субодиниці складають мультиферментний комплекс BCKAD. Вони включають дигідроліпоаміддегідрогеназу (субодиниця E3) і декарбоксилазу BCKAD (субодиниця E1), зв'язану з дигідроліпоїлацилтрансферазою (субодиниця E2). Дві регуляторні субодиниці (BCKAD-кіназа та BCKAD-фосфатаза) також пов'язані з ядром субодиниці E2. Крім того, субодиниця E1 складається з E1alpha і двох E1beta субодиниць.

Гени, які кодують компоненти дегідрогеназного комплексу, E1-альфа, E1-бета, E2 і E3, були картовані на хромосомах людини, а саме: 19q13.1-q13.2 (ген BCKDHA), 6p22-p21 (ген BCKDHB), 1p31 (ген DBT) та 7q31-q32 (ген DLD) [3]. На сьогоднішній день в Базі даних генних мутацій людини (HGMD) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) описано понад 283 патогенних мутації в генах BCKDHA, BCKDHB та DBT. У пацієнтів із MSUD мутації частіше спостерігаються в генах BCKDHA та BCKDHB. Пацієнти з MSUD можуть бути гомозиготними або компаунд гетерозиготами. Тип успадкування – аутосомно-рецесивний [4].

Метаболічний розлад виникає внаслідок зниження активності комплексу BCKAD, який знаходиться в мітохондріях на внутрішній мітохондріальній мембрані різних тканин, таких як скелетні м'язи, печінка, нирки та мозок, що сприяє накопиченню BCAА в спинномозковій

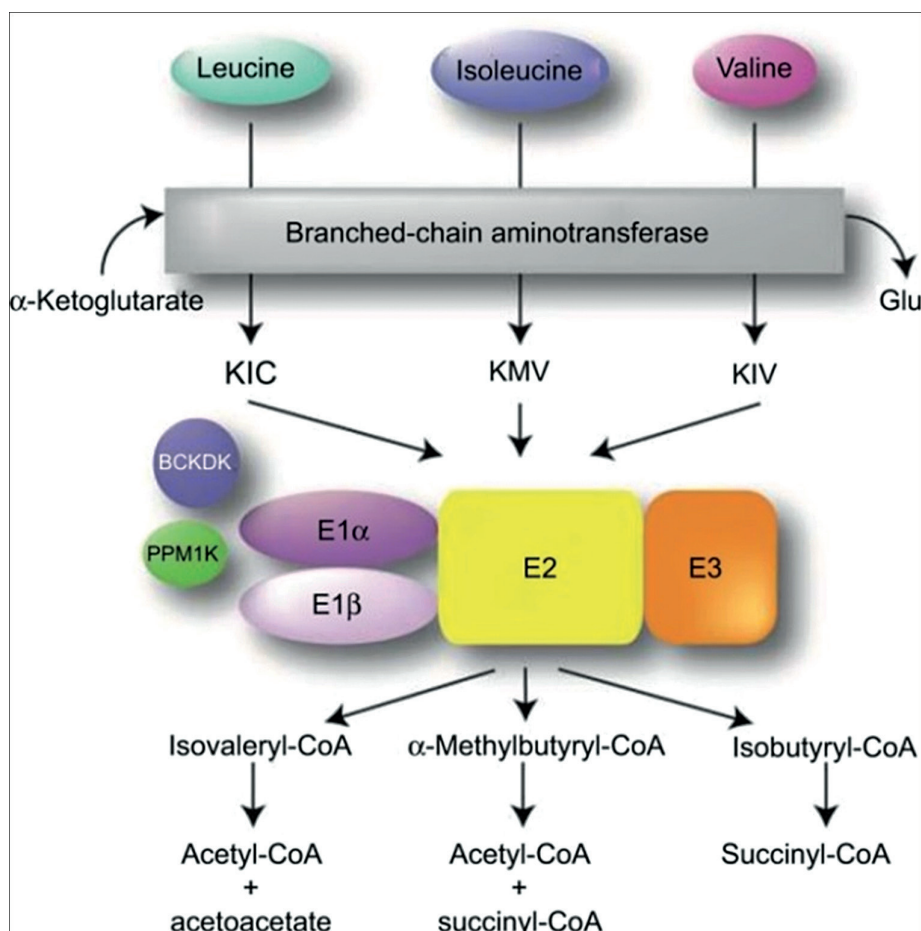


Рис. 1. Схема катаболізму лейцину, ізолейцину і валіну (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593394/>)

рідині, плазмі та сечі. Найбільша активність ензимного комплексу ВСКАД характерна для печінки, проміжна - для нирок і найменша – в м'язовій, жировій та нервовій тканинах.

Патологія при MSUD обумовлена накопиченням в біологічних рідинах дериватів: 2-кетозокапронової, 2-кетозо-3-метилвалеріанової, 2-кетозовалеріанової кислот та проявляється у вигляді сукупності клінічних симптомів у зв'язку з дисфункцією центральної нервової системи, імунної системи та скелетних м'язів. Підвищений рівень лейцину та альфа-кетозокапронової кислоти, як відомо, викликає нейрохімічні порушення, що призводить до клінічно вираженої нейротоксичності. Транспортування великих нейтральних амінокислот через гематоенцефалічний бар'єр різко знижується через підвищений рівень лейцину. У результаті прискорюється надходження до мозку тирозину, фенілаланіну, метіоніну, триптофану, гістидину, валіну, що призводить до проблем з вигодовуванням, блювання, млявості та неспокою у новонароджених [5]. Підвищення рівня лейцину призводить до цитотоксичного набряку головного мозку та негативно впливає на процеси мієлінізації білої речовини, що спричиняє судоми і кому [6]. Метаболіт ізoleyцину надає сечі характерного запаху «кленового сиропу» або паленого цукру [7].

Таким чином, до провідних патогенетичних ефектів відносяться: 1) високий рівень лейцину та його метаболітів; 2) дефіцит нейтральних амінокислот (аланіну, гліцину, глутаміну, тирозину, триптофану тощо; 3) порушення внутрішньоклітинного транспорту амінокислот; 4) кетозидоз; 5) гіпонатріємія; 6) набряк та атрофія тканин мозку; 7) вторинна гіперамоніємія; 8) недостатність глюконеогенезу та гіпоглікемія; 9) дисфункція мітохондріального дихального ланцюга та окиснювального фосфорилування. При дефекті ЕЗ-протеїну розвивається мітохондріальна патологія, оскільки протеїн входить до складу: дегідрогенази кетокислот з розгалуженим ланцюгом; піруват-дегідрогеназного комплексу; α -кетоглутарат-дегідрогеназного комплексу; приймає участь в метаболізмі пірувату та обумовлює функціонування циклу Кребса [8].

На сьогодні, існує п'ять клінічних фенотипів лейцинозу, а саме: класичний, проміжний, інтермітуючий, ЕЗ-дефіцитний та тіамін-чутливий. Клінічна картина залежить від залишкової активності ВСКАД, однак їх також можна диференціювати залежно від терміну маніфестації, тяжкості симптомів, відповіді на терапію тіаміном та за біохімічними показниками. Класичний і ЕЗ-дефіцитний MSUD зазвичай дебютують в неонатальному періоді, тоді як проміжна, інтермітуюча та чутлива до тіаміну форма можуть виникати в будь-якому віці [6].

Неонатальна (класична) - найбільш поширена форма лейцинозу, яка трапляється у 50-75% випадків. Вона пов'язана з мутаціями в генах, які кодують Е1-альфа, Е1-бета та Е2, що призводить до низької (< 2% ферменту) залишкової активності ВСКАД. Антенатальні ознаки відсутні, мати (гетерозиготна за генотипом) має здатність «очищати» уражений плід, і перші ознаки інтоксикації з'являються лише після інтервалу в кілька днів, необхідного для накопичення токсичних похідних. Першими симптомами є відсутність апетиту, слабкість при смоктанні, втрата ваги, пронизливий плач та специфічний запах сечі («кленового сиропу» або паленого цукру). Впродовж 48 годин після народження розвивається кетонурія, з'являється гіперзбудливість, блювання та дистонія [9]. До чотириденного віку у немовлят виникають епізоди, які називаються «метаболічними кризами»: гіперзбудливість починає чергуватись з кволістю, виникають апное та судоми, кволе смоктання, підвищена сонливість, а також характерними є «велосипедні» рухи, опістотонус, з подальшим розвитком коми та ранньою смертю через набряк мозку [10]. Початковий період триває від 4 до 7 днів. Грудне вигодовування може сповільнити появу симптомів до другого тижня життя. У дітей старшого віку підвищення рівня лейцину викликає біль в епігастральній ділянці, анорексію, блювоту, диспепсію, гіпотонію, зміну рівня свідомості, психіатричні симптоми, рухові розлади та атаксію [11]. Крім того, у пацієнтів із гострою метаболічною декомпенсацією можуть виникати клінічні ознаки, подібні до енцефалопатії Верніке [12].

Проміжна форма лейцинозу характеризується залишковою активністю ВСКАД до 30% від норми і пов'язана з мутаціями в Е1-альфа-компоненті дегідрогеназного комплексу. Зустрічається рідше, ніж класична, перебігає підгостро або хронічно. Симптоми захворювання можуть з'являтися у будь-якому віці, хоча запах «кленового сиропу» може відмічатися із раннього віку. Характеризується стійкою анорексією, хронічним блюванням, затримкою росту та розумовою відсталістю. Протягом перших років життя у таких дітей спостерігаються проблеми з годуванням, поганий приріст довжини тіла і неврологічна симптоматика (затримка розвитку, гіперзбудливість, судоми). Напади гострої метаболічної декомпенсації констатуються рідко [8].

Інтермітуюча форма може виникати в будь-якому віці у раніше здорової людини. Найбільш важливими симптомами є млявість, блювання, атаксія, дегідратація, кетоацидоз і гіпоглікемія. Маніфестує кетоацидотичною комою з раптовим початком, що виникає на тлі триггеру (інфекція, надмірне споживання білка, недостатня калорійність раціону, оперативне втручання тощо). Оскільки інтермітуюча форма лейцинозу діагностується лише під час метаболічної декомпенсації, дані про її достовірне поширення відсутні [13].

Е3-дефіцитний лейциноз обумовлений мутаціями в гені, що кодує компонент Е3 дегідрогеназного комплексу. У пацієнтів з такою формою патології має місце комбінована недостатність дегідрогеназного комплексу, пірувату та альфа-кетоглутарат-дегідрогенази. Цей варіант захворювання відноситься до мітохондріальних. Клінічні прояви подібні до проміжної форми, однак симптоми виникають у періоді новонародженості та супроводжуються лактат ацидозом [14].

Тіамін-залежна форма є рідкісним фенотипом, пов'язаним з патогенними варіантами гену DBT, який кодує субодиницю ВСКАД Е2. Клінічні прояви подібні до проміжної форми. Ізольоване введення тіаміну неефективне, тому дана когорта пацієнтів потребує дієтичного обмеження коротколанцюгових амінокислот та призначення тіаміну [15].

Діагностика. Діагностика лейцинозу донедавна ґрунтувалася на даних анамнезу, клінічних проявах та оцінці рівня співвідношення АКРЛ в крові. В анамнезі можливі: кровноспоріднений шлюб; сибси з аналогічними клінічними проявами; провокуючі фактори. Однак, у зв'язку зі сприятливими наслідками при виявленні захворювання на 48-72 годину після народження і позитивною економічною ефективністю дієтотерапії, MSUD був включений в програми скринінгу новонароджених (NBS) у всьому світі, здебільшого, в економічно розвинених країнах. [<https://www.scielo.br/j/jiems/a/Xs68ysqg9fGPGQmdMqwmHMy/>]. В Україні NBS на 21 захворювання, в т.ч. на лейциноз, проводиться з 2021 р. (Наказ МОЗ України від 01.10.2021 р. №2142). Однак, скринінг лейцинозу характеризується відносно високою кількістю хибнопозитивних результатів, оскільки неможливо диференціювати лейцин/ізолейцин від гідроксипроліну при скринінгу за допомогою тандемної мас-спектрометрії. Підтвердження діагнозу можливе за допомогою аналізу амінокислот у плазмі та сечі – при лейцинозі аналіз плазми показує підвищення рівня лейцину, ізолейцину, алло-ізолейцину та валіну (амінокислот з розгалуженим ланцюгом), а аналіз органічних кислот у сечі показує аномальні гідрокси- та кето-кислоти з розгалуженим ланцюгом.

Методом другого рівня вважається виявлення алло-ізолейцину в сухих плямах крові. Підвищені рівні алло-ізолейцину (> 5 мкмоль/л) забезпечують високу специфічність і чутливість діагностики лейцинозу, а також допомагають в диференційній діагностиці лейцинозу та кетоацидотичній гіпоглікемії. Однак, навіть при підвищених рівнях лейцину, рівень алло-ізолейцину може не виявлятися до шестиденного віку. Органічні кислоти в сечі можна визначити за допомогою газової хромато-мас-спектрометрії, динітрофенілгідразинних тестів і тест-смужок для сечі [8].

Таким чином, найбільш важливими для виявлення лейцинозу визнано виявлення коротколанцюгових амінокислот (лейцин, ізолейцин та валін) та алло-ізолейцину. Алгоритм діагностики наведено на рис. 2.

Після стабілізації стану дитини проводяться додаткові лабораторні та інструментальні методи дослідження: молекулярно-генетичне дослідження (виявляється мутація, найбільш часта в гені BCKDHB); КТ та МРТ головного мозку (набряк, гіпомієлінізація, атрофія головного мозку). Молекулярне тестування доступне для чотирьох двоалельних варіантів патогенних генів (BCKDHA (60% усіх випадків), BCKDHB, DBT, DLD) [5,1]. Саме молекулярно-генетичне тестування дозволяє краще зрозуміти прогноз і напрямок медико-генетичного консультування сім'ї. Крім того, це дозволяє точно оцінити дефіцитну субодиницю BCKAD і визначити в подальшому підходи до індивідуальної терапії.

Лікувальні заходи у дітей із лейцинозом на сьогодні передбачають два основні аспекти: дієтотерапію, яка сприяє нормальному роз-

витку дитини та активне лікування нападів метаболічної декомпенсації. Лікування слід розпочинати ще при підозрі на порушення амінокислотного обміну, відразу після забору матеріалу на аналізи, не дочекаючись результатів. Основні принципи спеціалізованої дієти: 1) суворе обмеження споживання білків з метою зниження рівня АКРЛ; 2) компенсація дефіциту білка амінокислотними сумішами, які не містять лейцин, ізолейцин та валін (у дітей старшого віку дефіцит частково поповнюється за рахунок продуктів рослинного походження, оскільки з часом формується толерантність до лейцину); 3) забезпечення достатньої енергетичної цінності раціону. Альтернативним способом лікування, є трансплантація печінки [10].

Мета дослідження — на прикладі клінічного випадку з власної практики розширити знання

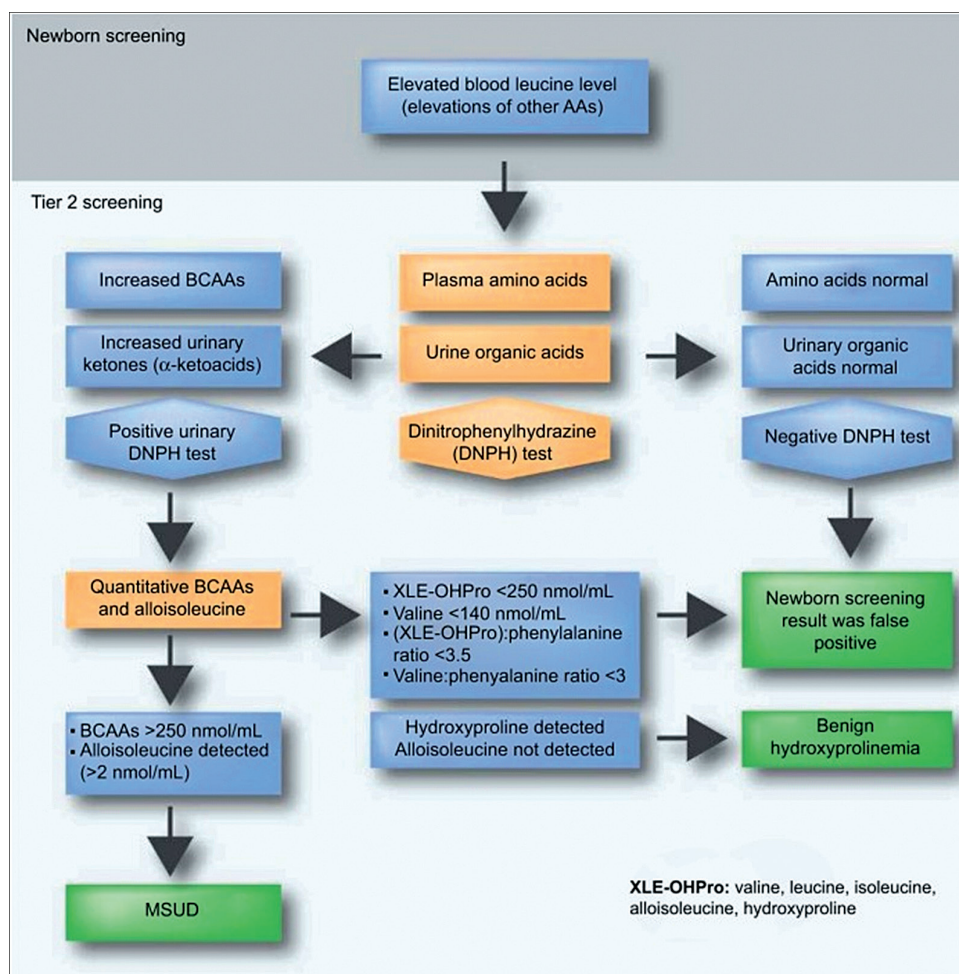


Рис. 2. Алгоритм діагностики MSUD
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593394/>)

лікарів-педіатрів та неонатологів щодо особливостей перебігу лейцинозу з маніфестацією в неонатальному віці. Дослідження виконані із дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації. На проведення всіх клініко-параклінічних досліджень отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Опис клінічного випадку

Хлопчик І., народився в пологодопоміжному закладі Чернівецької області від третьої вагітності, яка перебігала на фоні анемії 1 ст. та хронічного пієлонефриту. Мати під час вагітності знаходилась на обліку в жіночій консультації ЦРЛ. Перша вагітність закінчилась народженням хлопчика, який помер у віці 2 місяців у зв'язку із проявами дегідратації новонародженого та судомного синдрому (14 років тому); друга вагітність - викиднем на 6 тижні вагітності.

Вік матері та батька на момент народження дитини – 34 та 36 років, відповідно. Батьки здорові. Мати до зачаття не працювала, батько працював різноробочим. Шкідливі звички заперечують. Кровноспорідненість шлюбу батьків дитини залишається під питанням. Спадковість по лінії матері обтяжена онкопатологією, по лінії батька – серцево-судинною патологією. Дані про причини смерті бабусь та дідусів батька невідомі. Пологи II шляхом кесарського розтину у терміні гестації 38-39 тижні. Хлопчик народився з вагою 3600 г. Загальний стан дитини при народженні оцінений як задовільний. На 5-ту добу життя з вагою 3520 г дитина була виписана додому. Зі слів матері після виписки відмічався неспокій дитини, відмова від їжі, кволе смоктання та втрата ваги. Протягом 7-8 доби життя у дитини відмічався експіраторний стогін. На 9-ту добу з'явилися тонічні судоми, у зв'язку з чим дитина екстреною медичною допомогою доставлена до ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» і госпіталізована у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН).

Загальний стан дитини при поступлення до ВІТН розцінений як вкрай тяжкий, агональний за рахунок дихальних розладів (ДН III ст., за шкалою Downes 8-10 балів, показник сатурації (SpO₂) – 68%), серцево-судинної не-

достатності (стійка брадиаритмія (40-50 уд/хвилину, схильність до гіпотензії (середній артеріальний тиск (МАР)) 35 мм.рт. ст., симптом «блідості плями» 5-6 секунд, холодні на дотик кінцівки), ураження ЦНС (ознаки помірної коми, судомний синдром). Вага при поступленні – 3050 г (дефіцит ваги > 15 %). Враховуючи вкрай важкий стан дитини розпочаті реанімаційні заходи в повному обсязі (штучна вентиляція легень, непрямий масаж серця, введення адреналіну, триразове болюсне введення 0,9 % фізіологічного розчину в об'ємі 10 мл/кг, введення дофаміну в дозі 15 мкг/кг/хв та добутаміну в дозі 10 мкг/кг/хв).

Після проведених заходів відмічалась позитивна динаміка у вигляді відновлення життєвих функцій, а саме: частота серцевих скорочень- 146 уд/хв., МАР 56 мм.рт.ст., SpO₂ -92%, симптом «блідості плями» до 3-4 секунд. Враховуючи стан дитини, анамнестичні дані, встановлено попередній діагноз: Гіповолемічний шок з розвитком поліорганної невідповідності з ураженням: дихальної системи (ДН III ст.), серцево-судинної системи (комбінована інотропна підтримка), ЦНС (помірна кома, судомний синдром, набряк мозку (клінічно), шлунково-кишкового тракту (зниження толерантності до годування). Стан після серцево-легеневої реанімації.

Дитині проведені наступні обстеження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, при поступленні та в динаміці (без особливостей); кислотно-лужний стан – ознаки метаболічного ацидозу (рН – 7,26); ультразвукове дослідження внутрішніх органів (ознаки двобічної пієлоектазії); ехокардіографія (ознаки мінімального відкритого овального отвору, дилатація правих відділів серця); нейросонографія (ознаки набряку мозку); рентгенографія органів грудної клітки (корені легень інфільтровані, не розширені, відмічається зниження прозорості обох легеневих полів. Реберно-діафрагмальні синуси вільні); електроенцефалограма (помірні дифузні зміни біоритмів головного мозку зліва в тім'яно-скроневій ділянці, реєструється епі-активність у вигляді «гостра-повільна» хвиля. Церебральна активність підви-

щена); електрокардіографія (ритм синусовий, правильний, електрична вісь серця відхилена вправо. Ознаки помірного порушення реполяризації міокарду). Дитина консультована вузькими спеціалістами: неврологом (гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гострий період, синдром пригнічення ЦНС III ст. Набряк мозку. Помірна кома); отоларингологом (без патологічних змін, ото-акустична емісія пройдена); окулістом (помірна дилатація вен на очному дні); генетиком (вроджене метаболічне захворювання, хвороба «кленового сиропу»?).

За час перебування у ВІТН двічі отримано позитивний результат неонатального скринінгу на лейциноз, що дало змогу запідозрити MSUD. Для узгодження тактики подальшого обстеження та лікування дитини, в телефонному режимі проведена консультація із лікарем-генетиком Медико-генетичного центру (м. Львів), лікарем-генетиком МГЦ ОХМАТ-ДИТ. Рекомендовано: молекулярно-генетичне дослідження, дієтотерапія (годування спеціальною сумішшю «MSUD Anamix infant»), тіамін в дозі 10 мг/кг/добу у 2 введення протягом 3 тижнів, контроль рівня ацетону в сечі.

У ВІТН проведене лікування: респіраторна підтримка (ШВЛ – 9 днів, nCPAP-терапія – 3дні), антибактеріальна терапія, інфузійна терапія, протисудомна терапія, купування геморагічного синдрому (свіжозаморожена плазма, канавіт), тіамін, що дозволило стабілізувати стан дитини.

Для подальшого дообстеження та лікування дитина переведена у відділення постінтенсивного догляду, виходжування та реабілітації новонароджених ОКНП «ЧОДКЛ» м.Чернівці. Загальний стан дитини у відділенні залишався важким за рахунок неврологічної симптоматики. Зберігалася загальна гіпотонія, гіпорексія. Відсутність смоктального та кашльового рефлексів. Дитина вигодовувалась через зонд через порушення ковтання. Періодично відмічались напади апное, потреба в санації верхніх дихальних шляхів. Зберігався «специфічний» солодкуватий запах сечі новонародженого. У відділенні продовжено лікування: вигодовування сумішшю «MSUD Anamix infant», інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами,

протисудомна терапія (фенобарбітал), вітамінотерапія (тіамін, вітамін А), метаболічні препарати (левокарнітин).

За результатами проведеного молекулярно-генетичного дослідження виявлено мутацію гену BCKDHA, а саме варіант c.632C>T (p.Thr 211 Met) в гомозиготному стані, що підтвердило діагноз лейцинозу Ia типу. Цей варіант класифікований, як патогенний.

Незважаючи на комплекс проведених заходів, на фоні різкого погіршення стану у вигляді наростання проявів дихальної недостатності, ознак дегідратації за рахунок патологічних втрат, серцево-судинної недостатності (виражена схильність до тахікардії) у віці 1 місяць 28 днів даний випадок закінчився летально. Від проведення автопсії батьки відмовились. Діагноз клінічний: Лейциноз Ia типу, неонатальна (класична форма), важкий перебіг. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гострий період, синдром пригнічення ЦНС III ст. Набряк мозку. Помірна кома в анамнезі. Судомний синдром. Дегідратація новонароджених (гіповолемічний шок) з розвитком поліорганної невідповідності з ураженням: дихальної системи (ДН III ст.), серцево-судинної системи, ЦНС, шлунково-кишкового тракту (зниження толерантності до годування). Стан після серцево-легеневої реанімації. Двобічна пієлоектазія.

ВИСНОВКИ

Лейциноз – рідкісна спадкова органічна ацидемія, обумовлена дефіцитом дегідрогенази кетокислот з розгалуженим ланцюгом та порушенням метаболізму амінокислот лейцину, ізолейцину, валіну. Представлений клінічний випадок демонструє, що хвороба «кленового сиропу» – захворювання, яке маніфестує неспецифічними та мультисистемними ураженнями, складно діагностується та, у випадку несвоєчасно розпочатого специфічного лікування, швидко прогресує в неонатальному віці і може призводити до розвитку метаболічної декомпенсації та завершитися летально. Це обумовлює важливість проведення медико-генетичного консультування з молекулярно-ге-

нетичним дослідженням плоду в родинях з обтяженим анамнезом та визначення носійства подружжям патологічних мутацій, що спричиняють важкі вроджені порушення метаболізму у плоду, зокрема.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці статті.

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

REFERENCES

1. Entry - #248600 - MAPLE SYRUP URINE DISEASE, TYPE IA; MSUD1A - OMIM.
2. Chapman KA, Gramer G, Viall S, Summar ML. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;15:106–9. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.03.011.
3. Nellis MM, Danner DJ. Gene preference in maple syrup urine disease. *Am J Hum Genet.* 2001;68(1):232–7. DOI: 10.1086/316950.
4. Fourteen new mutations of BCKDHA, BCKDHB and DBT genes associated with maple syrup urine disease (MSUD) in Malaysian population Ernie Zuraida Alia, Lock-Hock Ngub. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140420/>.
5. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple Syrup Urine Disease. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle; Seattle (WA): Jan 30, 2006.
6. Mary Mary, K. (June 2004. Maple syrup urine disease. [Jun; 2023]. 2020. Available on: <https://www.verywellhealth.com/maple-syrup-urindiseas2860854>
7. Cole JT. Metabolism of BCAAs. In: Rajendram R, Preedy VR, Patel VB, editors. *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition*. New York: Springer. 2015;1:13–24. DOI:10.1007/978-1-4939-1923-9_2.
8. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, Klee EW, Atwal PS. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2017 Sep 6;10:57–66. DOI: 10.2147/TACG.S125962.
9. Puffenberger EG. Genetic heritage of the Old Order Mennonites of southeastern Pennsylvania. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003;121C(1):18–31. DOI: 10.1002/ajmg.c.20003.
10. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab.* 2010;99(4):333–345. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.12.007
11. Carecchio M, Schneider SA, Chan H, et al. Movement disorders in adult surviving patients with maple syrup urine disease. *Mov Disord.* 2011;26(7):1324–1328. DOI: 10.1002/mds.23629
12. Manara R, Del Rizzo M, Burlina AP, et al. Wernicke-like encephalopathy during classic maple syrup urine disease decompensation. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):413–417. DOI: 10.1007/s10545-012-9456-3
13. Bhattacharya K, Khalili V, Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Newborn screening may fail to identify intermediate forms of maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(4):586. DOI: 10.1007/s10545-006-0366-0.
14. Puckett RL, Lorey F, Rinaldo P, Lipson MH, Matern D, Sowa ME, Levine S, Chang R, Wang RY, Abdenur JE. Maple syrup urine disease: further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms. *Mol Genet Metab.* 2010;100(2):136–42. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.11.010.
15. Scriver CR, Mackenzie S, Clow CL, Delvin E. Thiamine-responsive maple-syrup-urine disease. *Lancet.* 1971;1(7694):310. DOI: 10.1016/s0140-6736(71)91041-5

Article history:

Received: 02.02.2024

Revision requested: 05.02.2024

Revision received: 15.03.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

LEUCINOSIS IN THE PRACTICE OF A NEONATOLOGIST
(clinical case)

Kretsu N.M., Lastivka I.V., Kuzmenko L.M.

Bukovyna State Medical University, Ukraine

kretsu.nataliia@bsmu.edu.ua

Background. Leucinosi ("maple syrup urine disease ") is a hereditary disease with an autosomal recessive type of inheritance, the basis of which is a violation of the metabolism of organic amino acids. The disease is characterized by the development of a life-threatening condition, accompanied by developmental delay, suppression of neuro-reflex excitability, a specific smell of urine (the smell of "maple syrup"), ketoacidosis, hypoglycemia. There are five clinical phenotypes of leucinosi: classic, intermediate, intermittent, E3-deficient, and thiamine-sensitive.

Aim: To expand the knowledge of pediatricians and neonatologists regarding the clinical and paraclinical features of the course of leucinosi.

Materials and methods. The article presents a clinical case of clinical-paraclinical and molecular-genetic features of the course of leucinosi with manifestation in the neonatal period.

Description of a clinical case. Boy I., from the third pregnancy, which occurred against the background of anemia of the 1st century and chronic pyelonephritis. The first pregnancy ended with the birth of a boy who died at the age of 2 months due to the manifestations of neonatal dehydration and convulsive syndrome (14 years ago); second pregnancy - miscarriage at 6 weeks of pregnancy. From the 5th day of life, the child's restlessness, refusal to eat, weak sucking and weight loss were noted. During the 7-8th day of life, the child had an expiratory moan. On the 9th day, tonic convulsions appeared. During the stay at the NICU, a positive result of neonatal screening for leucine was obtained twice. According to the results of the conducted molecular genetic research, a mutation of the BCKDHA gene, namely the variant c.632C>T (p.Thr 211 Met) was found in a homozygous state, which confirmed the diagnosis of type Ia leucinosi.

Conclusion. The presented clinical case demonstrates that leucinosi is a disease that manifests non-specific and multisystem lesions, is difficult to diagnose and, in the case of untimely started specific treatment, rapidly progresses in the neonatal age and can lead to the development of metabolic decompensation and end in death.

Key words: leucinosi, newborn, molecular genetic testing.

КІНЕТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ БІОХІМІЧНИХ РЕАКЦІЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ
АНАЛІТИЧНОГО ІНСТРУМЕНТАРІЮ MATHCAD*Чалий К.О.* <https://orcid.org/0000-0001-7077-0324>*Кривенко І.П.* <https://orcid.org/0000-0001-5539-8632>*Андрійчук М.Д.* <https://orcid.org/0000-0003-0112-3830>*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна**kirchal@univ.kiev.ua*

Актуальність. Дослідження кінетики біохімічних реакцій допомагає краще розуміти, як відбуваються біологічні процеси в живих організмах, а розуміння особливостей перебігу таких реакцій є важливим для розробки нових технологій, зокрема, для виробництва біологічно активних речовин та для синтезу лікарських засобів. Потужним інструментом розв'язання задач кінетики біохімічних реакцій є математичне моделювання, яке може бути проведено за допомогою систем комп'ютерної математики, зокрема, аналітичного інструментарію MATHCAD.

Ціль: обґрунтування доцільності та ефективності застосування аналітичного інструментарію MATHCAD для розв'язання задач кінетичного моделювання біохімічних реакцій у фармацевтичних дослідженнях, та проведення огляду можливостей MATHCAD для комп'ютерного моделювання у фармації.

Матеріали та методи. В контексті вивчення швидкості ферментативних реакцій та розробки моделей, таких як модель Міхаеліса-Ментена, для опису реакцій, де ферменти каталізують перетворення субстратів, розглянуто застосування системи комп'ютерної математики, яка є програмним пакетом та середовищем для виконання математичних обчислювальних завдань, моделювання та візуалізації. Продемонстровано можливості застосування системи MATHCAD для створення математичних моделей біохімічних реакцій на основі рівнянь кінетики, що передбачає створення диференціальних рівнянь, які описують зміни концентрацій реагентів з часом, і їх розв'язання за допомогою чисельних методів в MATHCAD та візуалізацію отриманих результатів із використанням 3D-графіки. Визначено етапність застосування аналітичного інструментарію MATHCAD при кінетичному моделюванні біохімічних реакцій.

Результати. Застосування MATHCAD у кінетичному моделюванні біохімічних реакцій є ефективним для дослідження: (1) кінетики ферментативних реакцій, наприклад, реакцій, де фермент каталізує перетворення субстрату в продукт; (2) біохімічних реакцій, які відбуваються в реакційних об'ємах, де реагенти змішуються та взаємодіють; (3) моделювання реакцій у реакційних об'ємах на основі розв'язання диференціальних рівнянь реакційної кінетики; (4) впливу інгібіторів або активаторів на ферментативні реакції; (5) сценаріїв взаємодії реагентів для встановлення змін у кінетиці реакцій, що виникають при введенні різних активних речовин; (6) кінетики біохімічних реакцій, у випадках коли реакції супроводжуються дифузією реагентів через мембрани або інші напівпроникні бар'єри; (7) моделювання впливу процесів дифузії на кінетику біохімічних реакцій; (8) моделей, що описують кінетику розпаду речовин, наприклад, розпад біологічно активних сполук в організмі або середовищі; (9) прогнозування впливу змін в умовах реакційного середовища (температура, рН, концентрація реагентів) на кінетику біохімічних реакцій.

Обґрунтовано, що модельні описи кінетики біохімічних реакцій є важливими для формування розуміння функцій біологічних систем, включаючи метаболізм, ферментативні реакції та інші фізіологічні явища. Застосовано інструменти візуалізації результатів моделювання у форматі тривимірних графіків MATHCAD, що покращує розуміння механізму реакції та дозволяє ґрунтовніше аналізувати її кінетику.

Висновки. MATHCAD забезпечує оптимізоване середовище для кінетичного моделювання біохімічних реакцій завдяки своєму ергономічному інтерфейсу, можливості працювати із символічними виразами, широкому спектру вбудованих функцій та інструментів для дослідження математичних моделей та візуалізації результатів. Отримані результати можуть бути важливими як для подальших наукових фармацевтичних досліджень, так і для впровадження у навчання майбутніх магістрів фармації з дисципліни «Комп'ютерне моделювання у фармації» у закладах вищої медичної освіти.

Ключові слова: кінетичне моделювання біохімічних реакцій, модель Міхаеліса-Ментен, системи комп'ютерної математики (СКМ), MATHCAD, комп'ютерне моделювання у фармації.

Актуальність. Дослідження кінетики біохімічних реакцій допомагає краще розуміти, як відбуваються біологічні процеси в живих організмах, а розуміння особливостей перебігу таких реакцій є важливим для розробки нових технологій, зокрема, для виробництва біологічно активних речовин та для синтезу лікарських засобів. Потужним інструментом розв'язання задач кінетики біохімічних реакцій є математичне моделювання, яке може бути проведено за допомогою систем комп'ютерної математики. Системи комп'ютерної математики (СКМ) – це програмні пакети або середовища, призначені для виконання математичних обчислювальних завдань, моделювання та візуалізації в галузі науки та інженерії. Прикладами найбільш відомих СКМ є MATHCAD, MATLAB, Mathematica та Maple. Ці системи допомагають розв'язувати різноманітні математичні завдання, проводити аналіз даних, моделювання та вирішувати завдання в різних галузях науки та інженерії.

У дослідженні [1] показано, що MATHCAD полегшує розуміння теоретичних концепцій, пов'язаних із хімічними реакціями, а також зводить до мінімуму складність математичних розрахунків, що дозволяє (а) глибше заглибитися в інші питання, пов'язані з проектуванням хімічних реакторів, і (б) вважати цей інструмент цілком корисним для курсів, які відповідають ступеню хімічної інженерії.

У дослідженні [2] розглядається застосування MATHCAD для визначення впливу технологічних факторів на вміст флавоноїдів в екстракті. Інструментарій MATHCAD було успішно застосовано в оптимізації складу твердих дисперсій високомолекулярних речовин із вмістом кверцетину, терапевтичне використання яких обмежене низьким ступенем розчинності у водному середовищі [3], розробці ефективного методичного підходу до побудови регресійних моделей при дослідженні технології виготовлення твердих дозованих лікарських форм [4], методах оптимізації багатокритеріальних рішень у фармації [5], виробництві гіалуронової кислоти шляхом бактеріальної ферментації з біологічного агента *Streptococcus zooepidemicus* [6], вияв-

ленні фальсифікатів серед дієтичних добавок [7], вирішенні задач у різних областях хімічної інженерії [8].

Аналіз наукових публікацій, які стосуються питань моделювання у наукових дослідженнях галузі охорони здоров'я, засвідчує перспективність використання MATHCAD та MATLAB в кінетичному моделюванні біохімічних реакцій. Дослідження кінетики біохімічних реакцій допомагає в розробці лікарських засобів, оцінці їх ефективності та безпеки, а також в діагностиці різних захворювань на рівні молекулярних процесів. Кінетичне моделювання дозволяє передбачити, як швидко та ефективно нові лікарські засоби будуть взаємодіяти з біологічними системами. Вирішення задач кінетики реакцій дозволяє підібрати оптимальні дози та форми випуску лікарських препаратів для досягнення потрібного терапевтичного ефекту [9, 10].

Актуальність розгляду цих питань посилюється в контексті заходів щодо реалізації ініціатив Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України. Так, у лютому 2024 р. МОЗ України презентувало Рамку цифрової компетентності працівника охорони здоров'я, яка була створена у співпраці з Міністерством цифрової трансформації, Міністерством освіти і науки і Національною службою охорони здоров'я України за сприяння Агентства США з міжнародного розвитку (USAID) «Підтримка реформи охорони здоров'я» [11]. Система знань і вмінь з цифрових технологій, якою повинні володіти працівники охорони здоров'я, представлена у Рамці цифрової компетентності п'ятьма сферами [11]. Навички з комп'ютерного моделювання у фармації стосуються Сфери 4 Рамки цифрової компетентності. Ця сфера презентована системою знань та вмінь щодо систем підтримки прийняття клінічних рішень на основі інтелектуального аналізу клінічних досліджень, використання розумних мобільних та вбудованих цифрових пристроїв, цифрових засобів охорони здоров'я, інтелектуальних сенсорів, маніпуляторів для пацієнтів, віртуальної та доповненої реальності, інтернетом медичних речей, 3D проектуванням та друком, CAD моделюванням тощо, іннова-

ційною діяльністю із використанням новітніх цифрових технологій.

Розгляд аналітичного інструментарію та особливостей застосування MATHCAD для розв'язання задач кінетичного моделювання біохімічних реакцій у фармацевтичних дослідженнях має перспективи для осучаснення змісту навчання з дисципліни «Комп'ютерне моделювання у фармації» у закладах вищої медичної освіти та підтримці науково-дослідної роботи у фармації [12-14].

Ціль: обґрунтування доцільності та ефективності застосування аналітичного інструментарію MATHCAD для розв'язання задач кінетичного моделювання біохімічних реакцій у фармацевтичних дослідженнях, та проведення огляду можливостей MATHCAD для комп'ютерного моделювання у фармації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В контексті вивчення швидкості ферментативних реакцій та розробки моделей, таких як модель Міхаеліса-Ментена, для опису реакцій, де ферменти каталізують перетворення субстратів, розглянуто застосування системи комп'ютерної математики, яка є програмним пакетом та середовищем для виконання математичних обчислювальних завдань, моделювання та візуалізації. Продемонстровано можливості застосування системи MATHCAD для створення математичних моделей біохімічних реакцій на основі рівнянь кінетики, що передбачає створення диференціальних рівнянь, які описують зміни концентрацій реагентів з часом, і їх розв'язання за допомогою чисельних методів в MATHCAD та візуалізацію отриманих результатів із використанням 3D-графіки. Визначено етапність застосування аналітичного інструментарію MATHCAD при кінетичному моделюванні біохімічних реакцій.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Формально MATHCAD – це програмне забезпечення для інженерних розрахунків (Engineering Calculation Software), проте, фактично, це інтерактивне середовище для

інженерних та наукових обчислень, яке поєднує в собі текстовий редактор і інструменти для виконання математичних операцій [15]. MATHCAD забезпечує можливість вводити математичні вирази, формули, графіки та текст у одному документі, із реалізацією функцій автоматичного виконання обчислень та візуального адаптивного відображення результатів.

Основні функціональні елементи MATHCAD включають, але не обмежуються, наступним: (1) візуальне середовище для створення документів, які об'єднують текст, математичні формули, графіки та таблиці, що робить їх зрозумілими та добре організованими; (2) велика кількість математичних операцій та функцій для розв'язування рівнянь, інтегрування, диференціювання, роботи з матрицями та векторами тощо; (3) інструменти для побудови графіків, діаграм та візуалізації результатів обчислень із інтегрованою функцією автоматичного оновлення при зміні вхідних даних; (4) інструменти для розв'язання окремих складних рівнянь та систем рівнянь; (5) широка інтеграція та ефективна взаємодія з іншими програмами, такими як, наприклад, MATLAB, MS Excel, AutoCAD, SolidWorks, Creo та іншими, що дозволяє легко обмінюватися даними і використовувати різні додаткові інструменти та функції.

За своїм основним функціоналом MATHCAD є інтерактивною СКМ, яка призначена для виконання символічних та числових обчислень, аналізу даних, моделювання та візуалізації результатів. MATHCAD дозволяє користувачам виконувати обчислення з використанням символічних виразів та числових значень, створювати графіки, аналізувати дані, вирішувати рівняння, проводити символічний аналіз та програмувати власні функції. Ця система допомагає вирішувати складні математичні завдання та моделювати різноманітні процеси, включаючи біохімічні реакції. Завдяки широкому спектру функціональних можливостей MATHCAD активно використовується інженерами, науковцями, математиками та іншими фахівцями для вирішення задач у різних галузях науки. Інструментарій MATHCAD дозволяє ефективно вирішувати різні завдання, пов'язані з аналізом

і моделюванням біохімічних процесів і виявляється корисним при кінетичному моделюванні біохімічних реакцій.

Кінетика біохімічних реакцій – це важлива галузь біохімії та хімії, яка вивчає швидкість та механізми хімічних реакцій, що відбуваються в біологічних системах [16, 17]. Кінетика біохімічних реакцій досліджує, як швидко відбувається перетворення молекул та сполук в біологічних системах під впливом ферментів, інших біохімічних каталізаторів та умов навколишнього середовища. Ключові аспекти кінетики біохімічних реакцій включають: (а) вивчення того, наскільки швидко відбувається реакція, тобто як швидко утворюються продукти реакції або зникають реагенти з часом; (б) визначення молекулярних механізмів, які описують послідовність етапів реакції та взаємодію реагентів; (в) вивчення впливу ферментів та інших каталізаторів на швидкість біохімічних реакцій із врахуванням того, що ферменти відіграють важливу роль в біологічних системах; (г) визначення впливу факторів, таких як температура, водневий показник рН (від лат. *pondus Hydrogenii*), концентрація реагентів і інші параметри середовища, на характер реакцій.

Розроблення математичних моделей і кінетичних рівнянь, які описують швидкість біохімічних реакцій, дають змогу передбачати певні характеристики реакцій в залежності від умов. Кінетика біохімічних реакцій є важливою для розуміння функцій біологічних систем, включаючи метаболізм, ферментативні реакції, обмінні процеси та інші фізіологічні явища, які відбуваються в організмах. Наявні експериментальні результати досліджень кінетики біохімічних реакцій допомагають вченим моделювати реакції в середовищі комп'ютерних математичних систем, таких як MATHCAD. Дослідження кінетики біохімічних реакцій та результати їх моделювання мають широкий спектр застосувань в біохімії, фармації, медицині та інших галузях науки та допомагають краще розуміти біохімічні процеси, виявляти молекулярні механізми захворювань та розробляти нові методи діагностики та лікування.

Деякими найбільш відомими прикладами досліджень кінетики біохімічних реакцій є: (а)

вивчення швидкості ферментативних реакцій та розробка моделей, таких як модель Міхаєліса-Ментена, для опису реакцій, де ферменти каталізують перетворення субстратів; (б) дослідження впливу антибіотиків на пригнічення росту бактерій, а також вплив інгібіторів на ферментативні реакції в організмі; (в) дослідження кінетики апоптозу (програмованої смерті клітин) та сигнальних шляхів, які регулюють різноманітні біологічні процеси; (г) вивчення кінетики реакцій окиснення та фосфорилування в мітохондріях, що стосується енергетичного обміну в клітинах; (д) дослідження кінетики транспорту молекул через біологічні мембрани та розвиток транспортних моделей; (е) дослідження кінетики розкладання біологічних сполук та забрудників в навколишньому середовищі, зокрема, в ґрунті чи воді; (ж) вивчення кінетики дії фармацевтичних препаратів у організмі, включаючи їх метаболізм та екскрецію.

В цьому контексті, для дослідження кінетики біохімічних реакцій, можна визначити кілька способів практичного використання аналітичного та обчислювального потенціалу системи MATHCAD. Доцільно використовувати MATHCAD для створення математичних моделей біохімічних реакцій на основі рівнянь кінетики, що передбачає створення диференціальних рівнянь, які описують зміни концентрацій реагентів з часом, і їх розв'язання за допомогою чисельних методів в MATHCAD. MATHCAD може бути використаний для обробки та аналізу експериментальних даних щодо біохімічних реакцій, зокрема можна побудувати графіки, підрахувати різні кінетичні параметри, такі як швидкість реакції або константи швидкості, і визначити механізм реакції. Система MATHCAD також дозволяє проводити оптимізацію моделі, шукаючи значення параметрів, які найкраще відповідають експериментальним даним, що забезпечує покращення адекватності та точності кінетичної моделі. Можливе використання MATHCAD також для симуляційного моделювання реакцій та прогнозування поведінки біохімічних систем за різних умов, включаючи зміни концентрацій реагентів, температури та інших

факторів. Інструментарій візуалізації результатів у MATHCAD допомагає створювати графіки та діаграми, які демонструють результати кінетичних моделей та аналізу даних, що може сприяти кращому розумінню та інтерпретації результатів досліджень.

Застосування потужних математичних та аналітичних інструментів MATHCAD для вивчення кінетики біохімічних реакцій, дозволяють аналізувати та оптимізувати процеси моделювання, створювати адекватні моделі для дослідження та прогнозування перебігу реакцій в умовах чисельного експерименту.

Аналітичний інструментарій MATHCAD може бути використаний для моделювання різних біохімічних реакцій. Окремі приклади застосування MATHCAD у кінетичному моделюванні біохімічних реакцій із короткими описами мети моделювання наведено у таблиці 1.

Наведені приклади демонструють, як MATHCAD може бути використаний для моделювання та аналізу кінетичних аспектів біохімічних реакцій.

Практичне застосування аналітичного інструментарію MATHCAD при кінетичному моделюванні біохімічних реакцій передбачає декілька основних етапів, опис яких наведено у таблиці 2.

Практичне застосування MATHCAD у кінетичному моделюванні біохімічних реакцій, яке допомагає дослідникам аналізувати експериментальні дані та прогнозувати поведінку системи у різних умовах, можна розглянути на прикладі моделі Міхаеліса-Ментена для опису ферментативної кінетики.

У 1913 році німецько-американським біохіміком Леонором Міхаелісом (англ. Leonor Michaelis) та канадійською біохімікеню Мод Ле-

Таблиця 1

Окремі приклади застосування MATHCAD у кінетичному моделюванні біохімічних реакцій із короткими описами мети моделювання

№	Предмет моделювання	Мета моделювання у MATHCAD
1	Моделювання ферментативних реакцій	– дослідити кінетику ферментативних реакцій, наприклад, реакцій, де фермент каталізує перетворення субстрату в продукт; – створити модель Міхаеліса-Ментена для опису ферментативної кінетики та аналізувати її параметри.
2	Моделювання реакцій в реакційному об'ємі	– дослідити кінетику біохімічних реакцій, які відбуваються в реакційних об'ємах, де реагенти змішуються та взаємодіють; – використати математичні опції MATHCAD для моделювання реакцій у реакційних об'ємах і розв'язання диференціальних рівнянь реакційної кінетики.
3	Аналіз інгібіції та активації ферментів	– використати MATHCAD для аналізу впливу інгібіторів або активаторів на ферментативні реакції; – змодельовати різні сценарії взаємодії реагентів та визначити, які зміни в кінетиці реакцій виникають при введенні різних активних речовин.
4	Моделювання реакцій з дифузією	– дослідити кінетику біохімічних реакцій, у випадках коли реакції супроводжуються дифузією реагентів через мембрани або інші напівпроникні бар'єри; – враховувати процеси дифузії і змодельовати їх вплив на кінетику біохімічних реакцій.
5	Моделювання кінетики розпаду речовин	– використати MATHCAD для створення моделей, що описують кінетику розпаду речовин, наприклад, розпад біологічно активних сполук в організмі або середовищі.
6	Прогнозування впливу змінних умов на кінетику реакцій	– використати MATHCAD для прогнозування впливу змін в умовах реакційного середовища (температура, pH, концентрація реагентів) на кінетику біохімічних реакцій.

онорою Ментен (англ. Maud Leonora Menten), в їх спільній статті “Die Kinetik der Invertin wirkung” в журналі Biochemische Zeitschrift (1906-1967) видавництва Springer (Berlin), була представлена математична модель, яка використовується для опису ферментативної кінетики, зокрема кінетики інвертази – ферменту, який каталізує гідроліз сахарози.

Модель Міхаеліса-Ментен є однією з основних та найпоширеніших моделей у біохімічних та фармацевтичних дослідженнях. Вона описує залежність швидкості утворення

продукту P ферментативних реакцій, $V=dP/dt$, від концентрацій реагентів, зокрема концентрації субстрату S. Модель Міхаеліса-Ментен передбачає опис утворення комплексу між ферментом і субстратом, який є першим кроком у реакції. Модель включає константу K_M , відому як константа Міхаеліса-Ментен, яка визначає афінність (спорідненість) ферменту до субстрату і характеризує, як швидко утворюється субстрат-ферментний комплекс при певних концентраціях субстрату. K_M , як і S, має розмірність моль/л. Також модель вклю-

Таблиця 2

Опис основних етапів застосування аналітичного інструментарію MATHCAD при кінетичному моделюванні біохімічних реакцій

№	Етап моделювання	Зміст етапу моделювання
1	Збір та обробка експериментальних даних	– систематизація та введення в MATHCAD необхідних для моделювання експериментальних даних та значень параметрів біохімічних реакцій, таких як, наприклад, параметри зміни концентрації реагентів з часом; – попередня обробка та аналіз наявних даних щодо реакцій, наприклад, шляхом побудови графіків.
2	Вибір кінетичної моделі	– визначення математичної моделі, яка найкраще описує біохімічну реакцію, яка є предметом моделювання; – вибір відповідних рівнянь кінетики реакцій, які, наприклад, відображають зміни концентрацій реагентів з часом.
3	Формулювання математичних рівнянь	– запис математичних рівнянь для обраної кінетичної моделі із використанням синтаксису та програмного коду MATHCAD; – опис параметрів реакції та початкових умов із використанням синтаксису MATHCAD.
4	Розв’язання диференціальних рівнянь	– використання вбудованих функцій інтегрування та чисельних методів MATHCAD для розв’язання диференціальних рівнянь кінетики реакцій; – коректне врахування умов реакцій, таких як, наприклад, температура та концентрації реагентів.
5	Аналіз та оптимізація моделі	– аналіз отриманих результатів для визначення ступеня адекватності моделі та її покращення; – проведення оптимізації структури рівнянь та параметрів моделі для її приведення у відповідність із наявними експериментальними даними щодо кінетики реакцій.
6	Візуалізація результатів	– побудова графіків, щоб візуалізувати результати моделювання та спростити їх порівняння із експериментальними даними; – графічне представлення кінетичних параметрів та окремих характеристик поведінки реакційної системи.
7	Інтерпретація результатів та планування подальших дій	– аналіз результатів моделювання для покращення розуміння кінетики змодельованих біохімічних реакцій та формулювання висновків; – використання моделі, яка адекватно описує кінетику біохімічних реакцій, для прогнозування поведінки в різних умовах чисельного експерименту та розповсюдження спостережень та висновків на реальні системи.

чає значення максимальної швидкості реакції V_{max} , яка може спостерігатися за умови що фермент повністю насичений субстратом. Математично модель Міхаеліса-Ментен виражається наступним рівнянням:

$$V = (V_{max} \cdot S) / (K_M + S). \quad (1)$$

Якщо побудувати графік залежності швидкості реакції V від концентрації субстрату S , то він матиме гіперболічну форму. На початку, при низьких концентраціях субстрату, швидкість реакції зростає пропорційно концентрації субстрату, але з часом досягає насичення (максимальної швидкості), коли всі ферменти насичені субстратом і не можуть каталізувати реакцію швидше. Гіперболічна залежність швидкості реакції від концентрації субстрату є характерною ознакою кінетики Міхаеліса-Ментен, і вона використовується для опису ферментативних реакцій, де ферменти зв'язані з субстратами в тимчасових комплексах і каталізують їхнє перетворення. Модель Міхаеліса-Ментен допомагає визначити оптимальні умови для реакцій, включаючи визначення оптимальної концентрації субстрату та оцінку ефективності ферментів.

У наступні десятиріччя, після публікації у 1913 році, із низки причин модель Міхаеліса-Ментен стала однією з найвідоміших і широко використовуваних моделей для опису кінетики ферментативних реакцій у біохімії. Модель Міхаеліса-Ментен виявилась достатньо спрощеною і легкою для використання завдяки мінімальній кількості параметрів, що полегшує її застосування при аналізі реальних даних. Математичний вираз моделі є відносно простим для розуміння, та дозволяє прогнозувати швидкість ферментативної реакції при різних концентраціях субстрату та оцінювати параметри моделі на підставі експериментальних даних. Модель Міхаеліса-Ментена підходить для опису багатьох класів ферментів та субстратів та успішно використовується для аналізу кінетики багатьох ферментативних реакцій, які відбуваються в біологічних системах. Адекватність моделі Міхаеліса-Ментен

була перевірена та експериментально підтверджена для багатьох ферментативних реакцій, а її застосування допомагає дослідникам розуміти кінетику цих реакцій, зокрема як ферменти регулюють біологічні процеси в організмі та як змінюються швидкості реакцій при змінних концентраціях субстратів.

Модель Міхаеліса-Ментен може бути ефективно реалізована в програмному середовищі СКМ MATHCAD за допомогою символьних обчислень. Варто врахувати основні етапи застосування аналітичного інструментарію MATHCAD при кінетичному моделюванні біохімічних реакцій, опис яких наведено у таблиці 2. Для цього у створеному документі MATHCAD послідовно визначаються змінні, які використовуються у моделі, включаючи концентрацію субстрату S , максимальну швидкість реакції V_{max} та константу Міхаеліса-Ментен K_M . Наступним кроком є введення математичного виразу рівняння моделі, використовуючи символьне представлення змінних та параметрів. Далі визначається діапазон та крок варіації значень концентрації субстрату S та виконується відповідне обчислення швидкості реакції V . Для візуалізації результатів використовуємо вбудовані інструменти графічного відображення MATHCAD та будувемо графік залежності швидкості реакції від концентрації субстрату.

Приклад символьного коду реалізації моделі Міхаеліса-Ментен в MATHCAD наведено на рис. 1.

На рис. 2 представлено візуалізацію результатів обчислень моделі Міхаеліса-Ментен у MATHCAD у вигляді графіку залежності швидкості реакції $V(S)$ від концентрації субстрату S для трьох значень константи K_M – 0,5; 2 та 4.

Інструменти візуалізації MATHCAD також дозволяють побудувати поверхню у тривимірному просторі в координатах V , S , K_M . На рис. 3 представлена поверхня у 3D, що є графіком функції $V(S, K_M)$ відповідно до моделі Міхаеліса-Ментен, і яка ілюструє зміну швидкості реакції V в залежності від двох змінних S та K_M . У наведеному на рис. 3 прикладі значення констант Міхаеліса-Ментен K_M варіюються в інтервалі від 0,2 до 8.

$V(S)$ - швидкість реакції в залежності від концентрації субстрату.

k - константа Міхаеліса-Ментен.

V_{max} - максимальна швидкість реакції.

Дані для розрахунку.

$V_{max} := 10$ Максимальна швидкість реакції.

$k := 2$ Константа Міхаеліса-Ментен

$S := 0, 0.5 \dots 10$ Концентрація субстрату, змінюється від 0 до 10 з кроком 0,5

$V(S) := V_{max} \cdot \left(\frac{S}{k + S} \right)$ Рівняння Міхаеліса-Ментен.]

Рис. 1. Приклад символьного коду реалізації моделі Міхаеліса-Ментен в MATHCAD

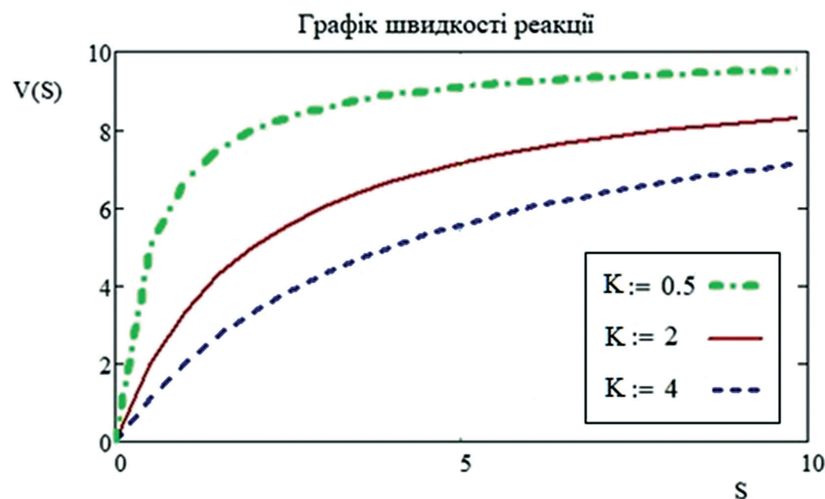


Рис. 2. Візуалізація результатів обчислень моделі Міхаеліса-Ментен у MATHCAD у вигляді графіку залежності швидкості реакції $V(S)$ від концентрації субстрату S для трьох значень константи K_M – 0,5; 2 та 4

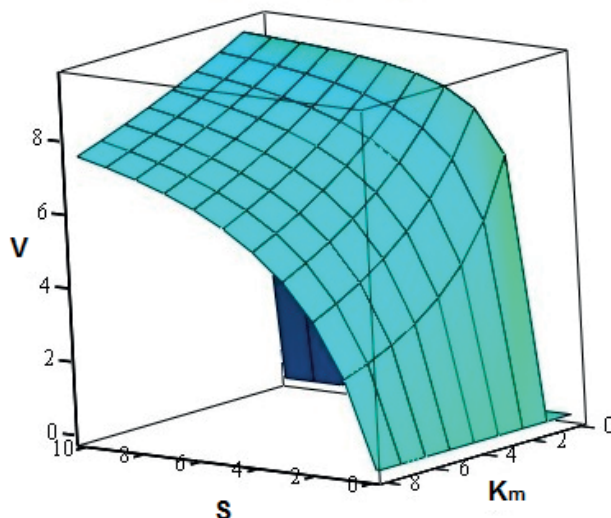


Рис. 3. Візуалізація результатів обчислень моделі Міхаеліса-Ментен у MATHCAD у вигляді 3D-поверхні у, що є графіком функції $V(S, K_M)$, яка ілюструє зміну швидкості реакції V в залежності від двох змінних S та K_M . Значення константи K_M варіюються в інтервалі від 1 до 8

У цьому прикладі реалізації моделі Міхаеліса-Ментен в MATHCAD було графічно показано у дво- та тривимірному просторі як реакція починається повільно, прискорюється та переходить в режим насичення при збільшенні концентрації субстрату S . При мінімальних значеннях константи Міхаеліса-Ментен K_M , по мірі зростання S , можна спостерігати асимптотичне наближення значення v до максимальної швидкості реакції V_{max} .

ВИСНОВКИ

1. MATHCAD забезпечує оптимізоване середовище для кінетичного моделювання біохімічних реакцій завдяки своєму ергономічному інтерфейсу, можливості працювати із символьними виразами, широкому спектру вбудованих функцій та інструментів для дослідження математичних моделей та візуалізації результатів.
2. Розв'язання математичної моделі Міхаеліса-Ментен у MATHCAD, яка широко застосовується у біохімічних та фармацевтичних дослідженнях, дозволило проаналізувати залежність швидкості утворення продукту від концентрації субстрату та максимальної швидкості реакції (V_{max}). Застосовані інструменти візуалізації результатів моделювання у форматі тривимірних графіків MATHCAD покращили розуміння механізму реакції та дозволило ґрунтовніше аналізувати її кінетику.
3. Застосування MATHCAD у кінетичному моделюванні біохімічних реакцій є ефективним для дослідження: (1) кінетики ферментативних реакцій, наприклад, реакцій, де фермент каталізує перетворення субстрату в продукт; (2) біохімічних реакцій, які відбуваються в реакційних об'ємах, де реагенти змішуються та взаємодіють; (3) моделювання реакцій у реакційних об'ємах на основі розв'язання диференціальних рівнянь реакційної кінетики; (4) впливу інгібіторів або активаторів на ферментативні реакції; (5) сценаріїв взаємодії реагентів для встановлення змін у кінетиці реакцій, що виникають при введенні різних активних речовин; (6) кінетики біохімічних реакцій, у випадках коли реакції супроводжуються дифузійною реакцією реагентів через мембрани або інші напівпроникні бар'єри; (7) моделювання впливу процесів дифузії на кінетику біохімічних реакцій; (8) моделей, що описують кінетику розпаду речовин, наприклад, розпад біологічно активних сполук в організмі або середовищі; (9) прогнозування впливу змін в умовах реакційного середовища (температура, pH, концентрація реагентів) на кінетику біохімічних реакцій.
4. Дослідження модельних описів кінетики біохімічних реакцій за допомогою MATHCAD є сприятливим для формування розуміння функцій біологічних систем, включаючи метаболізм, ферментативні реакції та інші фізіологічні явища.
5. Отримані результати можуть бути важливими як для подальших наукових фармацевтичних досліджень, так і для впровадження у навчання майбутніх магістрів фармації з дисципліни «Комп'ютерне моделювання у фармації» у закладах вищої медичної освіти.

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

Подяка. К. Чалий та І. Кривенко висловлюють вдячність за підтримку у підготовці даної статті проекту Агентства США з міжнародного розвитку (USAID) «Підтримка реформи охорони здоров'я» у межах виконання грантової програми з розвитку цифрових компетентностей працівників охорони здоров'я та здобувачів медичної та фармацевтичної освіти.

REFERENCES

1. Cuadri AA, Martín-Alfonso JE, Urbano J. [Using MATHCAD to facilitate the design of chemical reactors involving multiple reactions]. Computer Applications in Engineering Education. 2020;28(2):293-303. DOI: 10.1002/cae.22192
2. Kutova O, Sahaidak-Nikitiuk R, Kovalevska I, Demchenko N. [Setting the equation of regression to determine the technological

- factors influence on the content of flavonoids in the extract]. *Pharmaceutical Science*. 2022;1(35):52-57. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253547
3. Kovalevska I, Ruban O, Kutova O, Levachkova J. [Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin]. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021;34(1):1-4. DOI: 10.2478/cipms-2021-0001
4. Kutova OV, Kovalevska IV, Demchenko NV. [Development of a methodological approach to determine regression equations in the study of the technology for manufacturing tablets based on quercetin]. *News of Pharmacy*. 2022;103(1):66-72. DOI: 10.24959/nphj.22.79
5. Kutova OV, Sahaidak RV. [Optimization methods of multi-criteria decisions in pharmacy]. *Social pharmacy in health care*. 2023;9(4):3-10. [in Ukrainian]. DOI: 10.24959/sphhcj.23.302
6. Kovalsky IO. [Production of hyaluronic acid]. Master's thesis: 162 "Biotechnology and bioengineering". Kyiv. 2024. 106 p. [in Ukrainian]. Available on: <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/64064>
7. Mezhev SE. [The use of chemometric methods to detect counterfeits among dietary supplements]. Master's thesis: 226 "Pharmacy". Kyiv. 2023. 76 p. [in Ukrainian]. Available on: <http://ir.library.nmu.com/bitstream/123456789/9095/1/Межов%20Станіслав.pdf>
8. Severson KA, Martinez A, Marin M. [PTC Mathcad® for Chemical Engineering]. *Introduction to Software for Chemical Engineers*. CRC. 2019:153-184.
9. Wendering P, Nikoloski Z. [Model-driven insights into the effects of temperature on metabolism]. *Biotechnology Advances*. 2023;67:108203. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2023.108203.
10. Finn NA, Raddatz AD, Kemp ML. [Systems Biology Approaches to Enzyme Kinetics]. *Methods in Molecular Biology*. 2021;2342:419-440. DOI: 10.1007/978-1-0716-1554-6_15
11. Digital competence Framework of the health care worker of Ukraine. Available on: <https://www.kmu.gov.ua/news/moz-presentuvano-ramku-tsyfrovoi-kompetentnosti-pratsivnyak-okhorony-zdorovia>. [in Ukrainian].
12. Bulakh IY, Voytenko LP, Kryvenko IP. [Computer modeling in pharmacy]. *Study guide*. 2nd ed., edition, 2017, 208 p. [in Ukrainian].
13. Chalyy A, Sysoiev O, Chalyy K, Kryvenko I, Kryshchop A, Koval B. [Synergetic principles of modernization of teaching natural disciplines forms in higher medical education]. *The Modern Higher Education Review*. 2020;(5):31-38. DOI: 10.28925/2518-7635.2020.5.3
14. Kryvenko I, Hryniovskyi A, Chalyy K. [The Internet of Medical Things in the Patient-Centered Digital Clinic's Ecosystem]. *Lecture Notes on Data Engineering and Communications Technologies*. 2023;178:515-529. DOI: 10.1007/978-3-031-35467-0_31
15. Chidambaram M. [Mathematical Modeling and Simulation in Chemical Engineering]. Cambridge University Press; 1st edition, 2018, 262 p.
16. Kosterin SO, Karakhim SO. [Biochemical kinetics: monograph]. Paladin Institute of Biochemistry, Kyiv: Naukova dumka, 2021. 310 p. [in Ukrainian].
17. Shuaibov OK, Hrytsak RV. [Biomedical engineering. Admission to the specialty]. Educational manual. Uzhgorod: Uzhhorod National University, Publishing House "Hoverla", 2019. 177 p. [in Ukrainian].

Article history:

Received: 15.02.2024

Revision requested: 18.02.2024

Revision received: 25.03.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

KINETIC MODELLING OF BIOCHEMICAL REACTIONS USING MATHCAD ANALYTICAL TOOLKIT

Chalyy K.O., Kryvenko I.P., Andriychuk M.D.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

kirchal@univ.kiev.ua

Background. The study of the kinetics of biochemical reactions provides a better understanding of how biological processes occur in living organisms. Understanding the peculiarities of such reactions is important for the development of new technologies, in particular for the production of biologically active substances and for the synthesis of drugs. A powerful tool for solving problems in biochemical reaction kinetics is mathematical modelling, which can be carried out using computer mathematical systems, in particular the MATHCAD analytical toolkit.

Aim: to substantiate the feasibility and effectiveness of using the MATHCAD analytical toolkit to solve problems of kinetic modelling of biochemical reactions in pharmaceutical research, and to review the capabilities of MATHCAD for computer modelling in pharmacy.

Materials and methods. In the context of studying the rate of enzymatic reactions and developing models, such as the Michaelis-Menten model, to describe reactions in which enzymes catalyze the transformation of substrates, the use of a computer mathematical system (CMS) is considered. CMS is a software package and environment for performing mathematical computations, modelling and visualization. The possibilities of using the MATHCAD system to create mathematical models of biochemical reactions based on kinetic equations are demonstrated. This involves the creation of differential equations describing changes in reagent concentrations over time. These equations were solved using numerical methods in MATHCAD. In addition, the results obtained are visualized using 3D graphics in MATHCAD. The stages of using the MATHCAD analytical toolkit in the kinetic modelling of biochemical reactions have been determined.

Results. The use of MATHCAD in the kinetic modelling of biochemical reactions is effective for the study of: (1) the kinetics of enzymatic reactions, e.g. reactions in which an enzyme catalyzes the conversion of a substrate into a product; (2) biochemical reactions that take place in reaction vessels in which reagents mix and interact; (3) modelling of reactions in reaction vessels based on the solution of differential equations of reaction kinetics; (4) the effect of inhibitors or activators on enzymatic reactions; (5) scenarios of interaction of reagents to determine changes in the kinetics of reactions that occur when different active substances are introduced; (6) kinetics of biochemical reactions in cases where reactions are accompanied by diffusion of reagents through membranes or other semi-permeable barriers; (7) modelling the effect of diffusion processes on the kinetics of biochemical reactions; (8) models describing the kinetics of decomposition of substances, for example the decomposition of biologically active compounds in the body or in the environment; (9) predicting the effect of changes in the conditions of the reaction medium (temperature, pH, concentration of reagents) on the kinetics of biochemical reactions.

It is substantiated that model descriptions of the kinetics of biochemical reactions are important for forming an understanding of the functions of biological systems, including metabolism, enzymatic reactions, and other physiological phenomena. Tools have been used to visualize the modelling results in the form of three-dimensional MATHCAD graphics, which improves the understanding of the reaction mechanism and allows a more thorough analysis of its kinetics.

Conclusion. MATHCAD provides an optimized environment for kinetic modelling of biochemical reactions through its ergonomic interface. Particular advantages are the ability to work with symbolic expressions and to use a wide range of built-in functions and tools for exploring mathematical models and visualizing results. The obtained results may be important both for further scientific pharmaceutical research and for implementation in the training of future Masters of Pharmacy in the discipline of "Computer Modelling in Pharmacy" in higher medical education institutions.

Key words: kinetic modelling of biochemical reactions, Michaelis-Menten model, computer mathematical systems (CMS), MATHCAD, computer modelling in pharmacy.

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

¹ **Вастьянов Р.С.** <https://orcid.org/0000-0001-8585-2517>

¹ **Стоянов О.М.** <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>

² **Олексюк-Нехамес А.Г.** <https://orcid.org/0000-0002-7264-7335>

³ **Калашиников В.Й.** <https://orcid.org/0000-0002-7012-1698>

⁴ **Бакуменко І.К.** <https://orcid.org/0000-0002-9278-8936>

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

⁵ **Садовий О.С.** <https://orcid.org/0009-0001-9302-7012>

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² Львівська медична академія ім. А. Крупинського, Львів, Україна

³ Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

⁴ Одеська обласна клінічна лікарня, Одеса, Україна

⁵ ДП «Науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», Одеса, Україна

gruzevskiy@ua.fm

Актуальність. Цукровий діабет це хронічне ендокринологічне захворювання, яке окрім, соматичної сфери вражає усі відділи та рівні нервової системи. При його цьому поширеність з кожним роком зростає. Найбільш часто неврологічні прояви стосуються периферичної нервової системи у вигляді сенсорно-моторних полінейропатій.

Ціль: Клініко-експериментально вивчити ефективність комплексної схеми профілактики та лікування діабетичної полінейропатії, яка складена з урахуванням патогенетичних механізмів досліджуваної патології. З'ясувати клінічні особливості перебігу захворювання та електрофізіологічні патерни. За експериментальних умов дослідити динаміку зміни показників чутливості (ноцицепції) та моторної функції периферичних нервів при діабетичному їх ураженні.

Матеріали та методи. В роботі, у щурів в хронічному експерименті відтворювали стрептозототин-індуковану діабетичну полінейропатію. Формування останньої підтверджували морфологічним дослідженням сідничного та хвостового нервів з визначенням набряку та дегенерації шванівських клітин, а також сегментарної демієлінізації та спазмом прекапілярних артеріол. З лікувальною або профілактичною метою в групах тварин застосовувалися ніцерголін, альфа-ліпоева кислота, вітаміни групи В, NG-нітро-L-аргінін. Вивчалася швидкість проведення збудження по хвостовому нерву. Крім цього застосовувався тест «гарячої пластини». В клінічній частині роботи було обстежено 43 пацієнти з діабетичною полінейропатією. Окрім клініко-неврологічного огляду; проводили оцінку важкості поліневропатій за шкалою симптомів невропатії, а також стимуляційну електронейроміографію. Хворі були розподілені на групи: перша – отримувала розроблений лікувальний комплекс, друга – загальноприйняте лікування.

Результати. Отримані дані свідчать про доцільність застосування прямих (NG-нітро-L-аргінін) і непрямих (ніцерголін – «Серміон» і ліпоева кислота – «Альфа-ліпон») інгібіторів синтезу окису азоту, а також комплексу вітамінних препаратів «Неовітам», зважаючи на їх репаративні та антиоксидантні властивості стосовно діабетичної полінейропатії, а також вплив на відновлення мієлінової оболонки периферичних нервів, оскільки демієлінізація є основною патогенетичною ланкою розвитку клініки полінейропатії.

Висновки. Хворі з діабетичною полінейропатією, які отримали комплексну схему лікування досягли вірогідного клініко-неврологічного та нейрофізіологічного покращення. На підставі експериментального дослідження доведені ймовірні механізми такого роду покращення в наслідок відновлення мієліну, кровообігу, антиоксидантного та репаративного впливів.

Ключові слова: діабетична полінейропатія, периферична нервова система, стрептозототин, профілактика, лікування.

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) – розповсюджене метаболічне захворювання, яке з часом призводить до тяжких неврологічних ускладнень всіх відділів нервової системи. За даними різних авторів 422–529 млн людей у світі хворіють на ЦД, більш 1,5 млн смертей щороку пов'язані з цією патологією. Захворюваність на ЦД зростає з кожним роком, кількість хворих на ЦД у світі до 2050 року підвищиться до 1,3 мільярда [1, 2]. При цьому погіршується якість життя хворих, формується рання інвалідизація та смертність [3–6]. Одним із найчастіших ускладнень ЦД вважається діабетична полінейропатія (ДПП) [6–8].

Патогенетичні механізми ЦД різноманітні, проте, виділяється переважний патологічний вплив гіперглікемії й оксидативного стресу, а також стрес-спричинені ураження невральної та периневральної тканини [3, 9–11]. Важливої ролі в патогенезі ДПП набувають взаємодії різних чинників, до яких варто віднести метаболічні зрушення на ендотеліальному рівні, які згодом сприяють формуванню порушень перфузії нерва [10, 11].

Результати експериментальних і клінічних спостережень дозволяють виявити системний характер функціональних змін при ЦД, що свідчить про опосередкування патологічного процесу гуморальними механізмами регуляції [12, 13]. Проведені дослідження дозволяють висловити гіпотезу про наявність раніше невідомої ланки в патогенезі ЦД – йдеться про залучення до розвитку даного захворювання та його ускладнень окису азоту (NO) [14, 15].

Зважаючи на показані патофізіологічні механізми ДПП ми провели низку експериментально-клінічних досліджень, спрямованих на розробку та клінічне тестування ефективності патогенетично обґрунтованої схеми корекції вказаного вище патологічного стану. В теперішній роботі щурам за умов стрептозотоцин (СТЗ)-індукованої експериментальної діабетичної периферичної полінейропатії (ЕДПП) вводили прямий інгібітор синтезу NO-синтази – NG-нітро-L-аргінін, а також вивчали фармакотерапевтичні ефекти ніцерголіну (серміон), α -ліпоевої кислоти (альфа-ліпон) та вітамінів групи В (неовітам) беручи до уваги

роль численних судинних і оксидативних порушень в механізмах формування ЕДПП. По отриманні даних експериментальних дослідів були проведені клінічні спостереження за хворими із ДПП, до схеми комплексного лікування яких були включені такі ж самі фармакологічні сполуки.

Мета роботи – експериментально-клінічне дослідження ефективності комплексної схеми профілактики та лікування ДПП, складеної з урахуванням патогенетичних механізмів досліджуваної патології. В якості критеріїв порівняння ефективності профілактики та лікування, яке застосовували, обирали клінічні особливості перебігу захворювання та електрофізіологічні патерни. За експериментальних умов, зважаючи на патогенез ЕДПП, досліджували динаміку зміни показників чутливості (ноцицепції) та моторної функції периферичних нервів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар згідно вимог щодо використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України від 21.02.2006, №3447-IV). Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) відтворювали у щурів при внутрішньоочеревинному (в/очер) введенні СТЗ (60 мг/кг; “Serva”, Німеччина), який розчиняли в натрієвому цитратному буфері (pH=4,5). Введення СТЗ призводить до вибіркової загибелі β -клітин ПЗ [16]. Формування ЕЦД перевіряли на 2 добу після введення СТЗ шляхом визначення концентрації глюкози в крові щурів, отриманої з хвостової вени, за допомогою індикаторної тест-смужки (“One Touch”, Німеччина; погрішність методу становила ± 1 %). Для подальших експериментів обиралися лише ті щури, концентрація глюкози в крові яких перевищувала 15 ммоль/л. Ефективність моделювання ЕЦД становила 92–95 %. За щурами спостерігали 6 тижнів без лікування (цей часовий інтервал є достатнім для формування ЕДПП) [17], після чого розпочинали лікування.

Формування ЕДПП підтверджували морфологічним дослідженням сідничного та хвостового нервів з кожної групи. Для проведення морфологічних досліджень кожний тиждень умиртвляли по 2–3 тварини з кожної з груп, у щурів вилучали сідничний та хвостовий нерви, промивали ізотонічним розчином NaCl і клали у 5 % розчин формаліну. Вилучені нерви піддавали дії спиртів зі зростаючою концентрацією, потім їх заливали у целуїдін. З блоків готували зрізи завтовшки 7–9 мкм, забарвлювали гематоксиліном, еозином і тіоніном за Нісслем. Визначали набряк та дегенерації шванівських клітин, а також сегментарної демієлінізації, які мали периаksonальний характер. До кінця 4–5 тижнів з моменту введення СТЗ відмічалися набряк ядра шванівських клітин та поява жирових крапель в їх цитоплазмі. Мієлінова оболонка периферичного нерва втрачала правильні контури. Прекапілярні артерії хвостового нерву переважно спазмовані, відмічаються в полі зору зі втратою внутрішньоклітинних органел.

Препарати з лікувальною метою щурам з ЕДПП вводили, починаючи з 7 тижня протягом подальших 4 тижнів (до 10 тижня дослід), в/очер, двічі на тиждень (на 2 та 5 добу; Рис. 1). З профілактичною метою препарати вводили двічі в тиждень з 1 по 6 тижні дослід (Рис. 2).

Було сформовано 10 груп (по 10 тварин, за винятком груп (по 6 тварин) яким досліджували швидкість проведення збудження по нерву (ШПЗ): 1 група – інтактні щури (контроль); 2 група – щури з ЕДПП; 3 група – щури з ЕДПП, яким вводили ніцерголін («Серміон», «Pfizer Inc.», США; 100 мг/кг, в/очер) з лікувальною метою; 4 група – щури з ЕДПП, яким вводили ніцерголін (100 мг/кг, в/очер) з профілактичною метою; 5 група – щури з ЕДПП, яким вводили ЛК («Альфа-ліпон», АТ «Київський вітамінний завод», Україна); 50 мг/кг, в/очер) з лікувальною метою; 6 група – щури з ЕДПП, яким вводили ЛК (50 мг/кг, в/очер) з профілактичною метою; 7 група – щури з ЕДПП, яким вводили неовітам (АТ «Київський вітамінний завод», Україна); 100 мг/кг, в/очер) з лікувальною метою; 8 група – щури з ЕДПП, яким вводили неовітам (АТ «Київський вітамінний завод», Україна); 100 мг/кг, в/очер) з профілактичною метою; 9 група – щури з ЕДПП, яким вводили NG-нітро-L-аргінін (20 мг/кг, в/очер) з лікувальною метою; 10 група – щури з ЕДПП, яким вводили NG-нітро-L-аргінін (20 мг/кг, в/очер) з профілактичною метою.

До кожної з названих груп надходило не менше 10 тварин (виняток становили експерименти по дослідженню ШПЗ по периферичному нерву; при цьому в кожній групі було по 6 щурів).

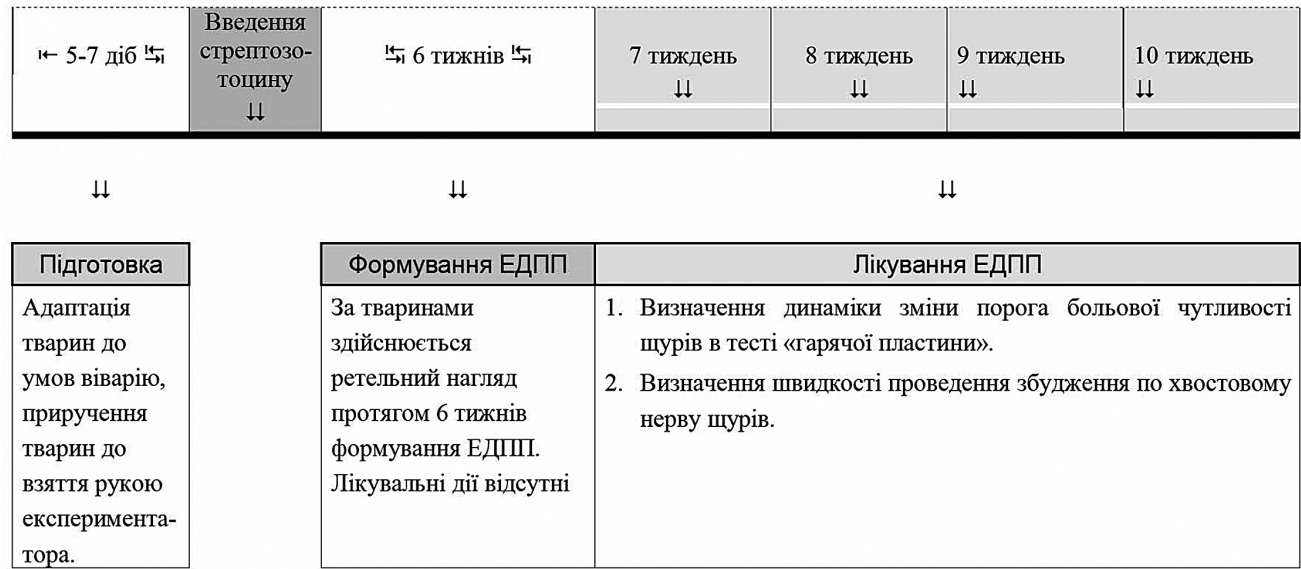


Рис. 1. Схематичне зображення методологічної побудови експериментальних досліджень по лікуванню СТЗ-індукованої ЕДПП

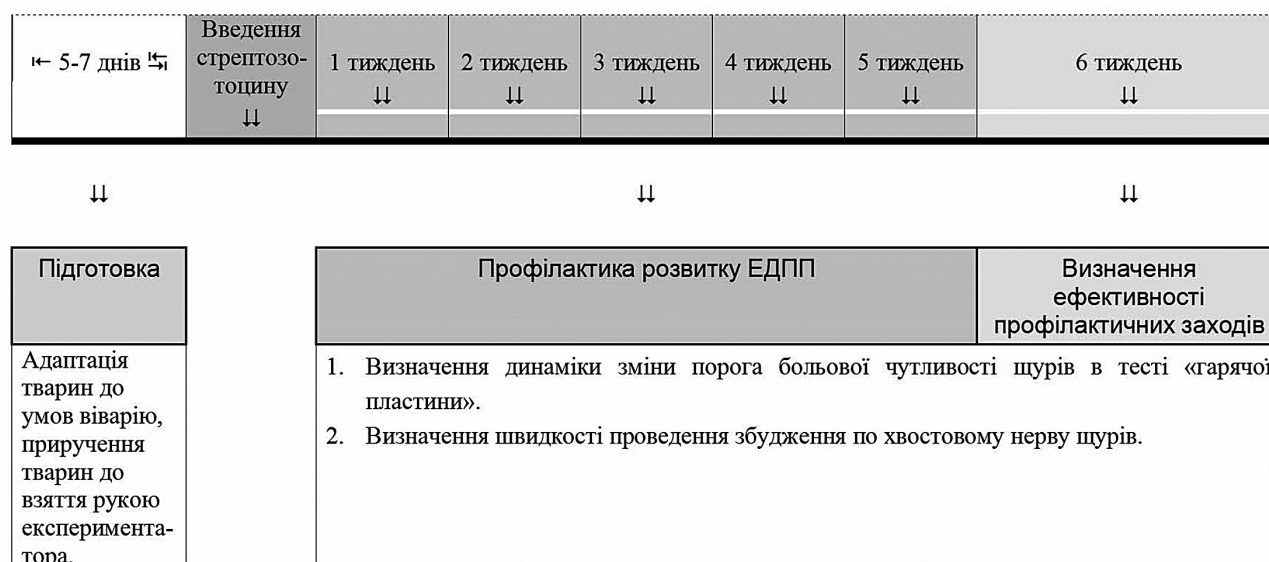


Рис. 2. Схематичне зображення методологічної побудови експериментальних досліджень по профілактиці СТЗ-індукованої ЕДПП

З профілактичною метою тестували ефекти досліджуваних препаратів протягом 2, 3, 4, 5 та 6 тижнів з моменту введення СТЗ.

ШПЗ (м/с) визначали у тварин один раз на тиждень по хвостовому нерву. Для цього у наркотизованих етаміналом натрію (30 мг/кг) щурів подразнювали хвіст монополярно за допомогою голкового електроду прямокутними поштовхами струму 400–450 мкА (тривалість 0,1 мс); викликаний масовий потенціал дії (хвилю збудження) відводили з хвоста за допомогою аналогічного електроду на відстані 8–14 см від місця подразнення. Референтний електрод знаходився в прямій кишці. Реєстрацію здійснювали монополярно за допомогою електронного осцилографа та фотореєстратора (ФОР-2).

Ефективність профілактики та лікування ЕДПП у щурів перевіряли також в тесті «гарячої пластини» два рази на тиждень (в середу та п'ятницю [18]).

В клінічній частині роботи було обстежено 43 пацієнти з ДПП. Загальний стан хворих оцінювали із застосуванням клініко-неврологічного огляду; оцінки важкості моторної і сенсорної поліневропатій у хворих завдяки шкалі щодо симптомів невропатії (Neuropathy Symptoms Score, NSSD) [19], а також обстеження хворих за допомогою методики стимуляційної електронейроміографії (ЕНМГ) та різним

підвидам її проб за допомогою 4 канального приладу Нейро-МВП (Нейро-Софт) [20]. Окрім клініко-неврологічного огляду хворим проводилося біохімічне дослідження крові.

Дослідження периферичної нервової системи здійснювалося за стандартною методикою [20, 21].

Хворі були розподілені на групи. До 1-ї групи надходили 25 хворих середнім віком $39 \pm 2,6$ років з переважно проксимальними ($n=15$) та дистальними ($n=10$) формами мото-сенсорних ДПП. Хворі додатково приймали розроблену та експериментально протестовану схему профілактики та лікування СТЗ-індукованої ЕДПП: ніцерголін (10 мг 3 рази на добу протягом місяця), альфа-ліпон (600 мг на добу) та неовітам (100 мг один раз на добу 2–3 рази на тиждень протягом місяця). До 2-ї групи надходили 18 хворих (середній вік $41,4 \pm 3,7$ років) з переважно проксимальними ($n = 11$) та дистальними ($n = 7$) формами мото-сенсорних ДПП, яких лікували звичайними загальноприйнятими способами, включаючи цукрознижуючі фармакологічні сполуки.

Отримані дані обробляли статистично за допомогою програми "Statgraph" (двохваріантний ANOVA-тест). У разі істотних відхилень розподілів аналізованих величин від нормального закону вірогідність різниць визначали за допомогою непараметричного тесту Крус-

кал-Валісу. $P < 0.05$ вважали мінімальним значенням критерію вірогідності.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Щури контрольної групи починали проявляти перші ознаки больової реакції в тесті «гарячої пластини» при досягненні середньої температури в 52 ± 1 °C, яка залишалася беззмінною протягом усього досліджу (Рис. 3, А).

У щурів із СТЗ-індукованою ЕДПП відзначалося суттєве зменшення порогу больової чутливості, що проявлялося в тім, що тварини починали облизувати кінцівки та намагалися вистрибувати із приладу при середній температурі в 24 ± 1 °C ($P < 0,001$ порівняно з таким показником в контрольній групі щурів). Величина досліджуваного показника у групі щурів із ЕДПП, яким з лікувальною метою додатково вводили серміон та ЛК, дорівнювала 37 ± 3 °C та 48 ± 4 °C, що на 54.2% ($P < 0,05$) та на 100% ($P < 0,01$), відповідно, перевищувало відповідні показники в щурів із СТЗ-індукованою ЕДПП (Рис. 3, А). Щури із ЕДПП, яким з ліку-

вальною метою вводили неовітам та NG-нітро-L-аргінін, перші ознаки больової реакції демонстрували при температурі поверхні металевої пластини в 42 ± 3 °C та 45 ± 4 °C, відповідно, що на 79% ($P < 0,05$) та на 88% ($P < 0,01$), відповідно, перевищувало такі ж самі показники в щурів із ЕДПП без лікування (Рис. 3, А).

При дослідженні ефектів цих препаратів з профілактичною метою за експериментальних умов на моделі СТЗ-індукованої ЕДПП були отримані аналогічні ефекти, які висвітлені на рис. 3, Б.

Показник ШПЗ по хвостовому нерві в інтактних щурів становив у середньому 31.6 ± 1.9 м/с. В щурів із ЕДПП показники ШПЗ 10-му тижні досліджу дорівнювали 17.1 ± 0.9 м/с, що було в 1.85 разів менше порівняно з відповідним показником в контрольній групі тварин ($P < 0,001$; Рис. 4, А).

На 10 тижні досліджу в щурів із ЕДПП, яким додатково вводили серміон та ЛК, показники ШПЗ по хвостовому нерву дорівнювали 24.1 ± 1.4 м/с та 27.3 ± 1.5 м/с, відповідно, що було на 40.9% та на 59.6% більше порівняно з відпо-

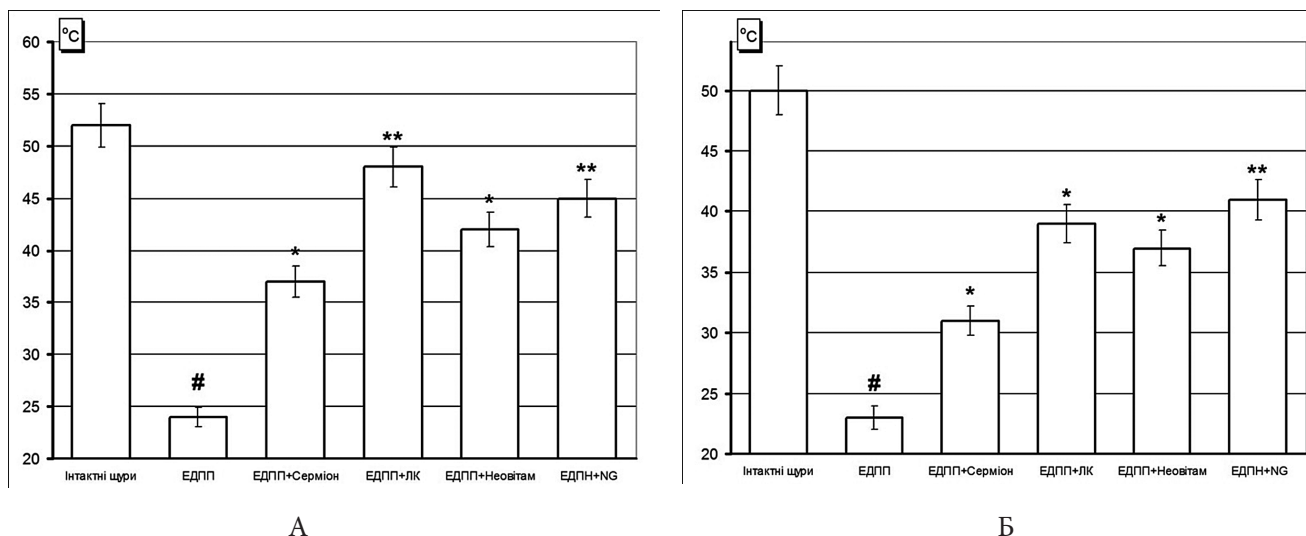


Рис. 3. Вплив введення з лікувальною (фрагмент А) та профілактичною метою (фрагмент Б) фармакологічних сполук на динаміку зміни порогу больової чутливості в тесті «гарячої пластини» в щурів зі стрептозотоцин-індукованою ЕДПП на 10-му (фрагмент А) та на 6-му (фрагмент Б) тижні досліджу.

Позначення.

За віссю абсцис – досліджувані групи щурів.

За віссю ординат – температура поверхні металевої пластини («гарячої пластини»), $M \pm m$.

Примітки:

– $P < 0,001$ – вірогідні розбіжності відносно відповідних значень у щурів контрольної групи,

* – $P < 0,05$ та ** – $P < 0,01$ – достовірні відмінності відносно відповідних значень у щурів з ЕДПП.

відними показниками у щурів із ЕДПП без лікування ($P < 0.05$). Неовітам сприяв збільшенню досліджуваного показника на 38,4 %, що було суттєво більше порівняно з таким показником в щурів із ЕДПП без лікування ($P < 0.05$). При блокуванні активності NO-синтази застосуванням NG-нітро-L-аргініну досліджувані показники становили 26.2 ± 1.3 м/с, що було 53,2% більше аналогічного показника в групі щурів із ЕДПП без лікування ($P < 0.05$; Рис. 4, А).

Надалі ми досліджували зміни показників ШПЗ по хвостовому нерву щурів за умов відтворення СТЗ-індукованої ЕДПП при профілактичному вживанні досліджуваних речовин. Отримані результати, які принципово нагадують такі ж самі, зареєстровані за умов лікувального введення серміону, ЛК, неовітаму та NG-нітро-L-аргініну, наведені на Рис. 4, Б.

За результатами попереднього клінічного обстеження встановлено, що хворі обох груп порівняння не відрізнялися за досліджуваними параметрами, а за показниками ЕНМГ не відповідали нормі (табл. 1).

У хворих 1 групи хворих з ДПН, які на тлі стандартного лікування додатково отримували ніцерголін серміон, альфа-ліпон та неовітам, показники ЕНМГ, зокрема ШПЗ по моторному волокну вірогідно не відрізнялась від норми, в тому числі амплітуда М-відповіді – після повторного обстеження дорівнювала параметрам норми.

У 2 групі хворих порівняння показники ШПЗ по моторному волокну вірогідно не змінилися у порівнянні з початковими показниками, мало відрізнялися і показники М-відповіді. У пацієнтів 1 групи покращувалися рухові та чутливі функції, зменшувався больовий синдром та відмічена позитивна динаміка у клінічних проявах, стосовно інших параметрів шкал опитування в подальшому.

Отримані результати вказують, що за умов СТЗ-спричиненої ЕДПП відбувається порушення метаболізму ендogenous окису азоту та арахідонової кислоти, що дозволяє нам разом із даними [22] відносити ці фактори до патогенетичних за умов даної патології. Окрім

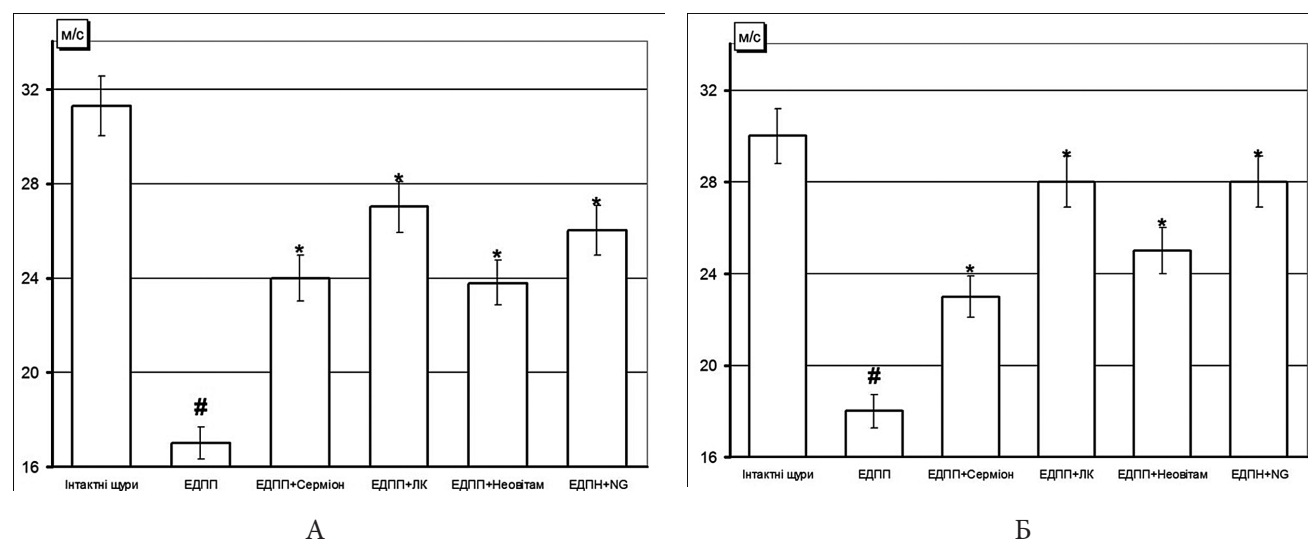


Рис. 4. Вплив введення з лікувальною (фрагмент А) та профілактичною метою (фрагмент Б) фармакологічних сполук на динаміку зміни швидкості проведення збудження по периферичному нерву в щурів зі стрептозототин-індукованою ЕДПП на 10-му (фрагмент А) та на 6-му (фрагмент Б) тижні досліджу.

Позначення:

за віссю абсцис – досліджувані групи щурів.

За віссю ординат – значення швидкості проведення збудження по периферичному нерву (м/с, $M \pm m$).

Примітки:

– $P < 0.001$ – вірогідні розбіжності відносно відповідних значень у щурів контрольної групи,

* – $P < 0.05$ – вірогідні розбіжності відносно відповідних значень у щурів з ЕДПП.

Таблиця 1

Динаміка змін показників ЕНМГ у хворих з ДПН в разі застосування
розробленої комплексної патогенетично обґрунтованої схеми

Параметри і показники стимуляційної ЕНМГ	Хворі із ДПН (до початку лікування), n =25		Хворі із ДПН (після лікування), n =25	
	проксимальна форма ураження, n =15	дистальна форма ураження, n =10	проксимальна форма ураження, n =15	дистальна форма ураження, n =10
Амплітуда М-відповіді, мВ норма (3-4 мВ)	M. abductor hallucis N. ischiadicus 1,7±0,6#	N. peroneus 1,9±0,4#	M. abductor hallucis N. ischiadicus 4,2±0,6*	N. peroneus 4,0±0,6*
		N. tibialis 1,6±0,6#		N. tibialis 3,1±0,5*
Швидкість проведення збудження по моторному волокну, м/с (норма 55-60 м/с)	M. abductor hal- lucis N. ischiadicus 27,6 ±1,6#	N. peroneus 31,2±1,6	M. abductor hallucis N. ischiadicus 49,9 ±1.1*	N. peroneus 42,4±2,3
		N. tibialis 33,5±2,2#		N. tibialis 42,8±2,3
Резидуальна латентність, мс (норма 2 мс)	M. abductor hal- lucis N. ischiadicus 19,1±1,8#	N. peroneus 1,0±0,9	M. abductor hal- lucis N. ischiadicus 2,1±0,8*	N. peroneus 3,9±0,6**
		N. tibialis 1,9±0,6#		N. tibialis 4,4±0,6**
Часова дисперсія	Не порушена	Не порушена	Не порушена	Не порушена
Тип ураження волокна	Дифузна дем'єлінізація	Сегментарна дем'єлінізація	Дифузна дем'єлінізація	Сегментарна дем'єлінізація

Примітки:

- # – P<0.05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними у практично здорових осіб (статистичний критерій ANOVA).
* – P<0,05 та ** – P<0,01 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними у пацієнтів із АП до лікування (статистичний критерій ANOVA).

цього, патогенетичне значення системи ендогенного окису азоту підтверджується нормалізацією основних її проявів унаслідок блокади активності ключового ферменту синтезу окису азоту.

Значне зниження показників ШПЗ по хвостовому нерву в щурів за умов формування СТЗ-спричиненої моделі ЕДПП свідчить про розвиток виражених функціональних зрушень периферичної нервової тканини. Вищевикладене слід розглядати з точки зору формування комплексного патогенетичного лікування даної форми функціональних порушень. Стосовно морфологічних зрушень, слід вказати, що вони торкаються лише початкових проявів

дем'єлінізації зі зрушеннями процесів іонної проникненості мембран клітин, які містяться в ділянках перехватів Ранв'є [23]. Зрозуміло, що вчасно розпочата фармакологічна терапія зазначеного патологічного стану сприятиме відновленню функціональної активності периферичної нервової тканини.

Доведено досить швидко (протягом одного тижня після початку введення препаратів) відновлення показників ШПЗ в умовах застосування цілої групи препаратів, що ми розглядаємо як експериментальне обґрунтування доцільності їхнього клінічного застосування в умовах комплексного впливу з іншими сполуками, які вживаються в клініці зараз. Слід від-

мітити, що позитивний ефект від застосування ніцерголіну, альфа-ліпону, неовітаму та NG-нітро-L-аргініну був максимально виражений в такому порядку: альфа-ліпон>NG-нітро-L-аргінін>неовітам>ніцерголін. Отже, найбільш нормалізуючий ефект було одержано при застосуванні ЛК. Лікувальні ефекти ЛК, NG-нітро-L-аргініну та неовітаму розвивалися на 2 тижні їх застосування, а ніцерголіну – на 3 тижні та тривали до кінця експериментів.

За клінічних умов ефективність всіх сполук, які досліджувались, була приблизно однаковою, внаслідок чого їх застосовували сумісно. Враховуючи позитивні експериментально-клінічні ефекти лікувальної схеми, які доведені із застосуванням об'єктивних методів нейрофізіологічного та патофізіологічного дослідження, можливо припустити, що ймовірним механізмом їх досягнення є відновлення мієлінової оболонки периферичних нервів, оскільки саме зворотній процес (дем'єлінізація) має патогенетичне значення при розвитку клінічних симптомів ДПП [24]. Додатково до цього слід відзначити розвиток антиоксидатного та репаративного впливів.

Отримані дані скоріше за все мають феноменологічне значення. Для їх пояснення та з'ясування механізмів відновлення електрофізіологічних показників функціонування периферичної нервової тканини слід навести дані про патогенетичні механізми ЕДПП, серед яких ведучими є дизрегуляція метаболізму глюкози в невральній тканині [4, 25], зниження ендоневрального та периневрального кровопостачання з розвитком інфарктів нервової тканини [17, 26], зменшення напруги кисню в нервовій тканині [10, 25], а також так званий “оксидативний стрес” – уражуюча дія реактогенних кисневих радикалів та недоокислених кислих продуктів метаболізму [7, 10, 17], підсилення неензиматичного процесу глікації білків [23], порушення синтезу простагландинів [27] тощо. Зрозуміло, що діабет-спричинені зрушення нервової тканини можуть бути усунені під впливом фармакологічних препаратів, які впливають на вказані патогенетичні ланки ЕДПП.

ВИСНОВКИ

1. Зміни в системі ендogenous NO мають істотне патогенетичне значення за умов СТЗ-індукованої ЕДПП, що підтверджується нормалізацією больової чутливості та відновленням показників швидкості проведення збудження по хвостовому нерву тварин внаслідок блокади активності ключового ферменту синтезу NO – NO-синтази.
2. Отримані дані свідчать про доцільність застосування прямих (NG-нітро-L-аргінін) і непрямих (ніцерголін – «Серміон» і ЛК – «Альфа-ліпон») інгібіторів синтезу окислу азоту, а також комплексу вітамінних препаратів «Неовітам», зважаючи на їх репаративні та антиоксидантні властивості, в клініці в хворих із діабетичною полінейропатією з лікувальною метою, а також, можливо, і з профілактичною метою для попередження розвитку діабетичної полінейропатії при ЦД.
3. Хворі з ДПП, що приймали комплексну патогенетичну схему лікування, досягають стійкого вірогідного покращення клініко-неврологічного стану у вигляді зменшення слабкості в ногах, відновлення рухової функції, чутливих розладів та ін. Спостерігається також покращення основних нейрофізіологічних параметрів периферичної нервової системи.
4. Зважаючи на отримані позитивні експериментально-клінічні ефекти розробленої схеми профілактики та лікування ДПП, які доведені із застосуванням об'єктивних методів нейрофізіологічного та патофізіологічного дослідження, можливо припустити, що ймовірним механізмом їх досягнення є розвиток антиоксидатного та репаративного впливів, а також відновлення мієлінової оболонки периферичних нервів, оскільки саме зворотній процес (дем'єлінізація) має патогенетичне значення при розвитку клінічних симптомів при ЦД.
5. Незважаючи на певний оптимізм, отримані дані вимагають продовження досліджень, метою яких має бути вивчення лікувального ефекту розробленої профілактич-

но-лікувальної схеми для досягнення довготривалого ефекту у хворих із судинними ускладненнями ЦД.

REFERENCES

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) News releases 2023. The latest news from IHME about published research. Available on: <https://www.healthdata.org/news-events/all-news-releases>
2. Kumar A, Gangwar R, Ahmad Zargar A, Kumar R, Sharma A. Prevalence of diabetes in India: A review of IDF Diabetes Atlas 10th edition. *Curr Diabetes Rev.* 2024; 20(1): e130423215752. DOI: 10.2174/1573399819666230413094200
3. Barman P, Das M, Verma M. Epidemiology of type 2 diabetes mellitus and treatment utilization patterns among the elderly from the first wave of Longitudinal Aging study in India (2017-18) using a Heckman selection model. *BMC BMC Public Health.* 2023; 23(1): 699. DOI: 10.1186/s12889-023-15661-4
4. Oevole OO, Ale AO, Ogunlana MO, Guraya T. The burden of disability in type 2 diabetes and the mitigating effect of physical activity. *World J Clin Cases.* 2023; 11(14): 3128-3139. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i14.3128
5. Vastyanov RS, Sadovyi OS, Stoyanov OM, Dobrovolskyi VV, Vastyanova OV, Gruzevskyi OA. Cognitive disorders expression and their pathogenetic correction in the dynamics of streptozotocin-induced diabetes. *World of Medicine and Biology.* 2021; 4(78): 203-208. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-203-208
6. Zainab Al-Abadla, Targ E, Mayada M. The Effect of Diabetes on Health-Related Quality of Life in Emirati Patients. *Dubai Diabetes Endocrinol J.* 2022; 28: 35–43. DOI: 10.1159/000520599
7. Khdour MR. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Pharm Pharmacol.* 2020; 72(7): 863-872. DOI: 10.1111/jphp.13241
8. Vastyanov RS, Chekhlova OV. Pathophysiological model of indirect revascularization in rats with microangiopathy of limbs caused by experimental streptozocin diabetes. *Reports of Morphology.* 2019; 25(4): 24-29. DOI: 10.31393/morphology-journal-2019-25(4)-04
9. Cifuentes-Franco S, Pacheco-Moises FP, Rodriguez-Carrizales AD, Miranda-Díaz AG. The role of oxidative stress, mitochondrial function and autophagy in diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Res.* 2017; 2017: 1673081. DOI: 10.1155/2017/1673081
10. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1): 42. DOI: 10.1038/s41572-019-0097-9
11. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients.* 2023; 15(16): 3634. DOI: 10.3390/nu15163634
12. Hayashi T. Therapeutic strategies for SLE involving cytokines: mechanism-oriented therapies especially IFN-gamma targeting gene therapy. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 461641. DOI: 10.1155/2010/461641
13. Torchinsky A, Toder V. TNF-alpha in the pathogenesis of diabetes-induced embryopathies: functions and targets. *Rev Diabet Stud.* 2007; 4(4): 200-209. DOI: 10.1900/RDS.2007.4.200
14. Andrabi SM, Sharma NS, Karan A, Shahriar SMS, Cordon B, Bing M, Xie J. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. *Advances Science.* 2023; 10(30): 2303259. DOI: 10.1002/adv.202303
15. Makowska K, Całka J, Gonkowski S. Effects of the long-term influence of bisphenol A and bisphenol S on the population of nitrergic neurons in the enteric nervous system of the mouse stomach. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 331. DOI: 10.1038/s41598-023-27511-9
16. Biessels GJ, ter Laak MP, Kamal A, Gispen WH. Effects of the Ca²⁺ antagonist nimodipine on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res.* 2005; 1035(1): 86-93. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.12.025.
17. Tabatabaei-Malazy O, Peimani M, Mohseni S, Nikfar S, Abdollahi M, Larijani B. Therapeutic effects of dietary antioxidative supplements

- on the management of type 2 diabetes and its complications; umbrella review of observational/trials meta-analysis studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2022; 21(2): 1833-1859. DOI: 10.1007/s40200-022-01069-1
18. Yadloviskyi OE, Suvorova ZS, Naumenko MV. [Particular features of the use of «Hot plate» test in pharmacological researches]. *Farmakolohiya ta likarska toksykolohiya.* 2020; 14(3): 177-184. DOI: 10.33250/14.03.177
 19. Perkins B, Bril V. Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:235-48. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00018-7
 20. Rubin DI. Electromyography, An Issue of Neurologic Clinics 1st Edition. Ed. Evans RW. Rochester: Elsevier; 2021. 240 p.
 21. Oleksyuk-Nehames AG. [Dynamics of electroneuromyographic indicators in some forms of polyneuropathies]. *Mizhnarodnyy nevrolohichnyy zhurnal.* 2009; 4(26): 19-22.
 22. Bueno-Pereira TO, Nunes PR, Matheus MB, Vieira da Rocha AL, Sandrim VC. Nebivolol Increases Nitric Oxide Synthase via β_3 Adrenergic Receptor in Endothelial Cells Following Exposure to Plasma from Preeclamptic Patients. *Cells* 2022; 11: 883. DOI: 10.3390/cells11050883
 23. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients.* 2023; 15(16): 3634. Doi: 10.3390/nu15163634
 24. Fan X, Monnier VM. Protein posttranslational modification (PTM) by glycation: Role in lens aging and age-related cataractogenesis. *Exp Eye Res.* 2021; 210: 108705. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108705.
 25. Salehi B, Berkay YY, Antika G, Boyunegmez TT, Fawzi MM, Lobine D. et al. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules.* 2019; 9(8): 356. DOI: 10.3390/biom9080356.
 26. Baicus C, Purcarea A, von Elm E, Delcea C, Furtunescu FL. Alpha-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024; 1(1): CD012967. DOI: 10.1002/14651858.CD012967.pub2.
 27. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(41). DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1

Article history:

Received: 05.04.2024

Revision requested: 09.04.2024

Revision received: 29.05.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

CLINICAL-EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF PATHOGENETIC TREATMENT OF DIABETIC DAMAGE
OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

¹Vastyanov R.S., ¹Stoyanov O.M., ²Oleksyuk-Nekhames A.H., ³Kalashnikov V.Y.,
⁴Bakumenko I.K., ¹Gruzevskiy O.A., ⁵Sadovyi O.S.

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²Lviv Medical Academy named after A. Krupinsky, Lviv, Ukraine

³Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁴Odesa Regional Clinical Hospital, Odesa, Ukraine

⁵SE "Ukrainian Research Institute of Medical Transport of the Ministry of Health of Ukraine", Odesa, Ukraine

gruzevskiy@ua.fm

Background. Diabetes mellitus is a chronic endocrinological disease that, in addition to the somatic sphere, affects all departments and levels of the nervous system. At the same time, its prevalence is increasing every year. Most often, neurological manifestations concern the peripheral nervous system in the form of sensory-motor polyneuropathies.

Aim: To clinically and experimentally study the effectiveness of the complex scheme of prevention and treatment of diabetic polyneuropathy, which is composed taking into account the pathogenetic mechanisms of the studied pathology. To find out the clinical features of the course of the disease and electrophysiological patterns. Under experimental conditions, to study the dynamics of changes in the indicators of sensitivity (nociception) and motor function of peripheral nerves in case of diabetic nerve damage.

Materials and methods. In the work, streptozotocin-induced diabetic polyneuropathy was reproduced in rats in a chronic experiment. The formation of the latter was confirmed by a morphological study of the sciatic and tail nerves with the determination of edema and degeneration of Schwann cells, as well as segmental demyelination and spasm of precapillary arterioles. Nicergoline, alpha-lipoic acid, group B vitamins, NG-nitro-L-arginine were used for therapeutic or preventive purposes in groups of animals. The speed of conduction of excitation along the tail nerve was studied. In addition, the "hot plate" test was used.

In the clinical part of the work, 43 patients with diabetic polyneuropathy were examined. In addition to the clinical and neurological examination; assessed the severity of polyneuropathies according to the scale of neuropathy symptoms, as well as stimulation electroneuromyography. The patients were divided into groups: the first received a developed treatment complex, the second received conventional treatment.

Results. The obtained data indicate the feasibility of using direct (NG-nitro-L-arginine) and indirect (nicergoline - "Sermion" and LC - "Alpha-lipon") inhibitors of nitric oxide synthesis, as well as the complex of vitamin preparations "Neovitam", taking into account their reparative and antioxidant properties, in the clinic in patients with diabetic polyneuropathy with a therapeutic, and possibly preventive purpose. The positive experimental and clinical effects of the developed DPP prevention and treatment scheme are associated with the development of antioxidant and reparative effects, as well as the restoration of the myelin sheath of peripheral nerves, since demyelination contributes to the development of the clinic of polyneuropathy.

Conclusion. Patients with diabetic polyneuropathy who received a complex treatment scheme achieved probable clinical, neurological and neurophysiological improvement. On the basis of experimental research, the probable mechanisms of this kind of improvement due to the restoration of myelin, blood circulation, antioxidant and reparative effects have been proven.

Key words: diabetic polyneuropathy, peripheral nervous system, streptozotocin, prevention, treatment.

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ КРАЙОВОГО ТА ГРУДНОГО ЯДЕР ЗАДНІХ РОГІВ СПИННОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Приходько С.О. <https://orcid.org/0000-0002-3701-5332>

Школьніков В.С. <https://orcid.org/0000-0001-8233-1863>

Залевський Л.Л. <https://orcid.org/0000-0001-8353-0063>

Стельмашук П.О. <https://orcid.org/0009-0000-6843-6888>

Данилевич В.П. <https://orcid.org/0000-0002-8074-6130>

Вінницький національний медичний університет імені Миколи Івановича Пирогова, Вінниця, Україна

wieworka1990@gmail.com

Актуальність. Ембріологія – це базова наука, що забезпечує розуміння етапів формування центральної нервової системи та механізми розвитку її структур. Таким чином, у нас є можливість встановити чіткі часові проміжки формування грудного та крайового ядер в період внутрішньоутробного розвитку.

Ціль: морфогенез крайового та грудного ядер задніх рогів спинного мозку людини у внутрішньоутробному періоді.

Матеріали та методи. З дотримання усіх норм біоетики було використано 134 препарати ембріонів та плодів людини віком від 6–7 до 39–40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Використовуючи загальні гістологічні та спеціальні гістологічні методи, забарвлення здійснювали гематоксиліном і еозином, а також толуїдиновим синім (за методикою Ніссля), Ван Гізон. Також була застосована імпрегнація сріблом за Більшовським.

Результати. В терміні 7–8 тижнів гестації з'являються перші ознаки формування грудного ядра, тоді як для крайового – це період 9–10 тижня гестації. Надалі клітинами-супровідниками є гліальні клітини, які завжди оточують нейрони. В свою чергу для клітин кожного ядра характерна однорідність та подібність за формою та розмірами. У 11–12 тижнів гестації грудне ядро набуває типової овальної форми. Крайове ядро починає відмежовуватись від драглистої речовини. Чіткі межі грудного ядра із притаманною йому овальною формою, у порівнянні із крайовим, формуються раніше і виявлені нами в терміні 14–15 тижнів гестації. Тоді як крайове ядро чітко відмежовується від оточуючих структур в терміні 20–21 тижень гестації. До 29–30 тижня грудне та крайове ядра завершують формувати межі та займають положення відповідно до топографії.

Висновки. Отже, враховуючи отримані нами дані стало зрозуміло, що грудне ядро починає формуватись раніше, а ніж крайове. У подальшому грудне ядро набуває притаманної йому форми, тоді як крайове – починає відмежовуватись від оточуючих тканин. 29–30 тижнь гестації характеризується завершенням формування обох ядер та розташування відповідно до притаманної їм топографії.

Ключові слова: центральна нервова система, спинний мозок, сіра речовина, ембріон, внутрішньоутробний розвиток, нейрон, гліоцит.

Актуальність. Прогресивний розвиток нейроанатомії, як науки та досліджень ембріогенезу центральної нервової системи відіграють провідну роль у розумінні структури, а як наслідок її функцій. Центральна нервова система є тією домінуючою структурою, яка відіграє головну роль у злагодженому функціонуванні людського організму, як єдиної одиниці [1]. Для науковців, практикуючих медичних працівників та у цілому для медичної та наукової спільноти є важливим розуміння процесів ембріогенезу відповідно до специфіки роботи. Розуміння процесів гістогенезу та органогене-

зу є ключовим моментом у виникненні деяких вроджених вад, розвитку хвороб, тощо [2].

Спинний мозок є ключовим елементом нервової системи, який відповідає за обробку інформації, її транспорт та регуляцію рухів тіла. Він взаємодіє з мозковими нервами і відправляє сигнали до м'язів, щоб забезпечувати рухову активність [3]. Крім того, спинний мозок має важливу роль у сенсорній обробці інформації, тобто у сприйнятті сигналів від різних частин тіла і транспорті цих сигналів у мозок для подальшого аналізу та реакції. Таким чином, він є важливим компонентом системи керування

рухами та інтеграції сенсорної інформації [4].

Враховуючи важливість таких досліджень для розуміння нормального розвитку та факторів, що впливають на нього, результати цієї роботи можуть бути корисними для клінічної медицини, розробки лікування та попередження вроджених вад [5].

Отже, розуміючи основні механізми процесу ембріогенезу, фізіологію досліджуваної системи чи органу можна будувати ланцюжок патологічних процесів та підбирати відповідну дієву терапію [6]. Крім того, впроваджувати отримані знання у діагностичній сфері і відповідно розробляти актуальні методи профілактики.

Не дивлячись на актуальність проблеми варто підкреслити той факт, що більшість статей та публікацій на цю тему є застарілими і публікувалися більше 10 років назад, у зв'язку з чим необхідно оновлювати дані та, за потреби, вносити корективи у ті результати, які уже маємо [7].

З чим пов'язано зростання актуальності даного питання? В першу чергу з тим, що вдосконалюються методи дослідження, розширюючи наш кругозір та надаючи нові можливості. Ембріологія завжди буде актуальною та перспективною, як галузь досліджень, оскільки часи змінюються, обладнання покращується, можливостей стає більше, ну і відповідно, достовірних результатів наукових досліджень також [8].

Ціль: морфогенез крайового та грудного ядер задніх рогів спинного мозку людини у внутрішньоутробному періоді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Наше дослідження є елементом науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету імені Миколи Івановича Пирогова, що було виконано кафедрою анатомії людини: «Встановлення морфологічних змін утворів центральної нервової системи людини протягом пренатального періоду онтогенезу, номер державної реєстрації 0118U001043.

Для дослідження ембріонального та пло-

дового розвитку людини за умови відсутності впливу шкідливих чинників, включаючи зовнішнє та внутрішнє середовище матері, було використано 134 препарати ембріонів та плодів людини віком від 6–7 до 39–40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. При проведенні дослідження нами було виконано усе згідно "Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень". Комісією з питань біомедичної етики Вінницького національного медичного університету імені Миколи Івановича Пирогова було видано експертне заключення (протокол засідання Комітету біоетики №10 від 6 грудня 2018 року) згідно якого, робота виконана з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (1997) та матеріали дослідження не суперечують основним нормам біоетики Гельсінської декларації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини прийнятої 59-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації у 2008 році. Крім того дане дослідження виконано по основних положеннях Good Clinical Practice (1996). Дослідницька робота проводилась згідно договору від 2017 року про сумісну наукову та практичну діяльність із Вінницьким обласним патологоанатомічним бюро про що складались протоколи патологоанатомічного дослідження відповідно до форми № 013-2/о затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14.08.2004 №417. Процедура були схвалені належним чином місцевим комітетом з питань біоетики.

Забарвлення здійснювали гематоксиліном і еозином, а також толудіновим синім (за методикою Ніссля), Ван Гізона. Крім того, виконували імпрегнацію сріблом за Більшовським.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У період 6–7 тижня внутрішньоутробного розвитку клітини починають ущільнюватися, проте відмежувати ті, чи інші ядра не можливо (рис. 1, А). На початку плодового періоду з'являються перші ранні ознаки диференціювання грудного ядра: скупчення нейральних клі-

тин у вентро-присередній частині задніх рогів грудних сегментів ембріонів у віці 7–8 тижнів, що формує грудне ядро. В середньому 22–24 овальних нейрони беруть участь у формуванні ядра, додатково їх оточують від 28 до 30 клітин глії (клітини-супутники). Крайове ядро в даному періоді не окреслюється.

У 8–9 тижнів спостерігається збільшення площі грудного ядра, нейрони набувають сферичної форми, їхня кількість становить від 19 до 21, тоді як клітин глії – 25–26 (див. рис. 1,Б). У протипагу, крайове ядро починає формуватися в терміні гестації 9–10 тижнів і представлене однорідними нейронами як за розмірами, так і формою

Для 11–12 тижня гестації є характерною ознакою розташування крайового ядра в ділянці верхівки заднього рогу, який межує із заднім канатиком, тоді як грудне ядро уже набуває

форми овалу, складається з 16–18 кулястих, рідше полігональної форми, нейронів (див. рис. 1,В). Нейрони грудного ядра оточені 24–25 гліальними клітинами.

У 14–15 тижнів, завдяки дрібним овальним та грушоподібним нейронам з вираженою гіперхромністю, можливо відрізнити крайове ядро від інших структур (див. рис. 1,Г). Топографічно воно розташовується у ділянці верхівки задніх рогів спинного мозку плода та прилягає до заднього канатика. Для гліальних клітин крайового ядра характерна виражена базифільність. Слід зазначити, що в цьому ж терміні грудне ядро має овальну форму із полюсами, які орієнтовані спереду-назад та латерально.

В грудному ядрі у середньому виявили 15–17 нейронів, переважно вони мали округлу форму, трохи рідше полігональну. Ці нейрони

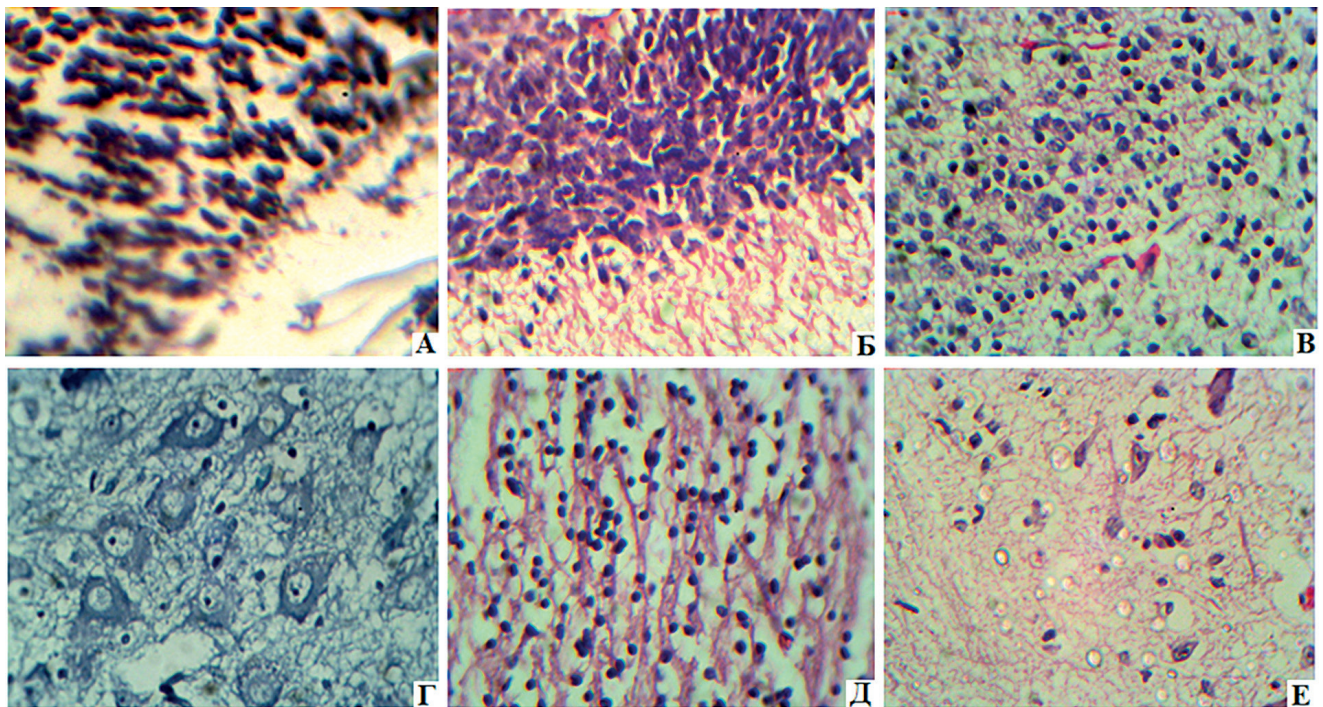


Рис. 1. Горизонтальний перетин спинного мозку людини:

- А. 6–7 тижнів гестації. Організація структури нейроепітеліального шару. Імпрегнація сріблом за Більшовським; $\times 400$.
- Б. 8–9 тижнів гестації. Початок формування крайового ядра. Гематоксилін-еозин; $\times 400$.
- В. 11–12 тижнів гестації. Нейрони та клітини глії крайового ядра на рівні шийного стовщення. Гематоксилін-еозин; $\times 400$.
- Г. 14–15 тижнів гестації. Грудне ядро. Толуїдиновий синій (модифікація за Ніссль); $\times 400$.
- Д. 20–21 тижнів гестації. Крайове ядро. Гематоксилін-еозин; $\times 400$.
- Е. 29–30 тижнів. Крайове ядро. Гематоксилін-еозин. $\times 400$.

включають ядра з децентральним розташуванням на протилежному полюсі від аксонального горбика. Нейрони мають біполярну будову відповідно до конфігурації відростків та оточені 24–25 гліальними клітинами.

На 20–21 тижні гестації крайове ядро утворене дрібними веретеноподібними та кулястими гіперхромними та нормохромними нейронами, які є однорідними (див. рис. 1,Д). За своєю структурою нейрони уже мають аксон та дендрит, при чому аксон довший від дендриту, а сам дендрит доволі розгалужений. Для гліальних клітин крайового ядра притаманна різка базофільність та еліпсоподібна форма. Розповсюдження відростків даних нейронів відбувається у напрямку до бічних і задніх канатиків. Між нейронами драглистої речовини та нейронами крайового ядра в даному терміні не існує чіткого розмежування.

Щодо грудного ядра в терміні 20–21 тижень гестації, то його форма і направленість полюсів залишається незмінною. За конфігурацією відростків зберігається біполярна будова. Без змін залишається і наявність 22–23 гліальних клітин. Для тіл гліальних клітин притаманна еліпсоподібна форма, цитоплазма різко базофільна.

У 29–30 тижнів структура крайового ядра представлена нейронами із невеликими розмірами, відростки яких прямують у двох напрямках: дорзальному та вентральному, таким чином відповідають розташуванню задніх та бічних канатиків (див. рис. 1,Е). Межі крайового ядра чітко відмежовані від драглистої речовини. Такі зміни є характерними не лише для поперекових сегментів, а і для крижових.

Крайове ядро починає виокремлюватися лише у 39–40 тижнів, на відміну від грудного, межі якого окреслюються на багато раніше, що говорить про його активніший розвиток.

Ґрунтуючись на отриманих даних початок формування задніх рогів припадає на 6–7 тижень гестації, тоді як за результатами А. Pytel та співавт. такі процеси характерні для 5 тижня гестації [9]. Як наші колеги, так і ми визнаємо ядра в цей період не дефінітивними. Крім того, результати, які ми отримали на 7–8 тижні гестації співпадають з результатами А. Pytel та

співавт. – це період початку формування грудного ядра [9].

G. J. Clowry та співавт. дослідили 20 плодів людини і результати їхніх досліджень частково співпадають з тими, що отримали ми [10]. За даними наших колег початок диференціювання нейронних комплексів починається з 9 тижня гестації, а одним із перших формується саме грудне ядро.

Таким чином результати дослідження є однозначно актуальними, оскільки не досягнуто єдиного консенсусу щодо часового проміжку утворення нейронних гліальних комплексів.

ВИСНОВКИ

1. У 6–7 тижнів гестації межі крайового та грудного ядра відсутні.
2. На 7–8 тижні гестації починає формуватися грудне ядро, проте виокремити чіткі його контури та встановити форму не можливо.
3. У 9–10 тижнів починається формування крайового ядра та відмічається збільшення площі грудного ядра.
4. У 11–12 тижнів гестації грудне ядро набуває типової овальної форми. Крайове ядро починає відмежовуватись від драглистої речовини і даний процес відповідає становленню верхівки задніх рогів.
5. До 29–30 тижня грудне та крайове ядра завершують формувати межі та займають положення відповідно до топографії, проте процес диференціювання нейронів продовжується.

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. Arulkandarajah K, Osterstock G, Lafont A, Le Corrionc H, Escalas N, Corsini S, Le Bras B, Chenane L, Boeri J, Czarnecki A, Christine M, Bullier E, Hong E, Soula C, Legendre P, Mangin

- J. Neuroepithelial progenitors generate and propagate non-neuronal action potentials across the spinal cord. *Current Biology*.2021; 31(20): 4584–4595. DOI: 10.1016/j.cub.2021.08.019.
2. Bardoni R. Serotonergic Modulation of Nociceptive Circuits in Spinal Cord Dorsal Horn. *Curr Neuropharmacol*.2019;17(12):1133–1145. DOI: 10.2174/1570159X17666191001123900.
3. Kuzmicz-Kowalska K, Kicheva A. Regulation of size and scale in vertebrate spinal cord development. *Developmental Biology*.2021;10(3):383–384. DOI: 10.1002/wdev.383.
4. Srivastava G. Langman's medical embryology by T. Sadler. *Era's Journal of Medical Research*.2018;5(1):86–87. DOI: 10.24041/ejmr2018.70.
5. Lavezzi A, Alfonsi G, Pusiol T. De-creased argyrophilic nucleolar organiser region (AgNOR) expression in Purkinje cells: first signal of neuronal damage in sudden fetal and infant death. *Journal of Clinical Pathology*. 2016;69(1):58–63. DOI: 10.1136/jclin-path-2015-202961
6. Литвинюк С, Волков К, Вольська А, Нєбєсна З, Крамар С. Структурна реорганізація нейронів СА1 поля гіпокампа в динаміці після експериментальної термічної травми. *Запорізький медичний журнал*.2017;2(101):200–205. Available on: http://nbuv.gov.ua/UJRN/NFL_2016_48_6_4
7. Herculano-Houzel S. Numbers of neurons as biological correlates of cognitive capability. *Current Opinion in Behavioral Sciences*.2017;16:1–7. Available on: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352154616302637>.
8. Zalevskiy L, Shkolnikov V, Prykhodko S. Histostructural organization of the cerebellum of human fetuses for 8-9 weeks of prenatal development. *Reports of Morphology*.2019; 25(3):45–51. DOI: 10.31393/morphology-journal-2019-25(3)-08
9. Pytel A, Bruska M, Wozniak W. Differentiation of the nuclear groups in the posterior horn of the human embryonic spinal cord. *Folia Morphol*.2011; 70(4): 245-251. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22117241>.
10. Clowry G, Moss A, Clough R. An immunohistochemical study of the development of sensorimotor components of the early fetal human spinal cord. *Journal of anatomy*.2005; 207(4):313-324. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2005.00468.x.

Article history:

Received: 10.03.2024

Revision requested: 15.03.2024

Revision received: 22.05.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE MARGINAL AND THORACIC NUCLEI OF THE POSTERIOR HORNS OF THE HUMAN SPINAL CORD IN THE PRENATAL PERIOD

*Prykhodko S.O., Shkolnikov V.S., Zalevskiy L.L., Stelmashchuk P.O.,
Danylevych V.P.*

Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

wieworka1990@gmail.com

Background. Embryology is the fundamental study that provides insights into the formation stages of the central nervous system and the mechanisms involved in its development. Thus, we can establish clear time intervals for thoracic and marginal nuclei formation during intrauterine development.

Aim: To investigate the morphogenesis of the marginal and thoracic nuclei of the posterior horns of the human spinal cord during intrauterine development.

Results. In the period of 7-8 weeks of gestation, the first signs of the formation of the thoracic nucleus appear, while for the marginal - 9-10 weeks of gestation. Glial cells are companion cells that always surround neurons. In turn, the cells of each nucleus are characterized by uniformity and similarity in shape and size. At 11-12 weeks of gestation, the thoracic nucleus acquires a typical oval shape. The marginal nucleus begins to separate from the gelatinous substance. Clear boundaries of the thoracic nucleus with its inherent oval shape, in comparison with the marginal one, are formed earlier. We found them in 14-15 weeks of gestation. At the same time, the marginal nucleus is separated from the surrounding structures in 20-21 weeks of gestation. By 29-30 weeks, the thoracic and marginal nuclei finish forming boundaries and occupy positions according to the topography, but the process of neuronal differentiation continues until birth.

Conclusion. Understanding the stages of fetal development is critical for ensuring healthy pregnancies. So, considering the data we obtained, it became clear that the thoracic nucleus begins to form earlier than the marginal one. The difference in period is on average 3-4 weeks of gestation. Later, the thoracic nucleus acquires its characteristic shape, while the peripheral nucleus begins to separate from the surrounding tissues. The 29-30th week of gestation is characterized by the completion of the formation of both nuclei and their location by their inherent topography.

Key words: central nervous system, spinal cord, gray matter, embryo, intrauterine development, neuron, gliocyte.

ІНТЕГРОВАНІЙ АНАЛІЗ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ В ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ПОВТОРНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

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

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

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

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

² Луганський державний медичний університет, Рівне, Україна

ditlikar@ukr.net

Актуальність. Рекурентні респіраторні інфекції є вельми актуальною проблемою повсякденної педіатричної практики. Найчастіше вони діагностуються серед дітей дошкільного віку з досить значним варіюванням їх поширеності (6-30%) за даними різних дослідників. Транзиторна незрілість імунної системи вважається однією з причин частих епізодів гострих респіраторних інфекцій (ГРІ).

Ціль: Визначити стан взаємозалежності між окремими показниками комплексного імунологічного дослідження крові й частотою епізодів ГРІ в дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи. Обстежено 26 дітей (11 хлопчиків і 15 дівчаток) віком 1-4 роки, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу ГРІ. У них враховано кількість епізодів ГРІ за попередній рік життя. Додатково розраховано два інтегральні показники рекурентності ГРІ, а саме: інфекційний індекс та індекс резистентності. Крім того, у дітей проведено клінічний аналіз крові, досліджено окремі показники гуморального й клітинного імунітету, функціональної активності імунних клітин (фагоцитарна активність нейтрофілів (ФА), реакція бласттрансформації лімфоцитів), системи комплементу (СЗс, С4) і різні класи циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Статистичну обробку цифрових даних здійснено за допомогою ліцензійного програмного забезпечення «IBM SPSS Statistics 28» з розрахунком довірчого інтервалу (ДІ) для основних показників.

Результати. У переважної більшості обстежених дітей (80,8%) зафіксовано підвищений вміст сироваткових ЦІК(дрібні). Між значеннями індексу резистентності і вмістом ЦІК(дрібні) продемонстровано наявність помірної позитивної кореляції [$\rho=0,392$; $p=0,048$; ДІ: 0,072–0,644]. Найтіснішу взаємозалежність виявлено в наступних парах вивчених показників: 1) ЦІК(середні)*ЦІК(дрібні) [$\rho=0,732$; $p<0,001$; ДІ: 0,471–0,875]; 2) СЗс*С4 [$\rho=0,658$; $p<0,001$; ДІ: 0,352–0,837]; 3) ЦІК(великі)*Ig(A+M+G) [$\rho=0,643$; $p<0,001$; ДІ: 0,330–0,829]; 4) ФА(спонтанна)*ФА(індукована) [$\rho=0,601$; $p=0,001$; ДІ: 0,267–0,806]. Шляхом лінійного регресійного аналізу зареєстровано залежність прогнозованого індексу резистентності лише від одного з врахованих імунологічних параметрів крові, а саме від загального лейкоцитарного антигену. Вплив цього антигену на залежний показник склав 18,4% серед інших можливих предикторів.

Висновки. Окремі показники комплексного імунологічного дослідження крові перебувають у значущій взаємозалежності. Отримані результати доцільно врахувати при розробці інтегрованої моделі прогнозування ймовірності повторних епізодів ГРІ в дітей дошкільного віку.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, імунологічні показники крові, комплексний аналіз.

Актуальність. Рекурентні респіраторні інфекції (РРІ) вважаються однією з найбільш нагальних проблем у повсякденній лікарській практиці насамперед педіатрів, сімейних лікарів, дитячих імунологів та інфекціоністів. Вони діагностуються серед дітей дошкільного віку з досить широким діапазоном варіювання їх частоти – від 6% до 30% [1-6]. РРІ найчасті-

ше визначаються як клінічні випадки, коли дитина віком до 3 років має в анамнезі 8 і більше документованих епізодів гострої респіраторної інфекції (ГРІ) на рік, а після 3 років – 6 і більше таких епізодів. Водночас варто підкреслити, що в неї мають бути відсутніми патологічні стани, найперше це первинні імунодефіцити, муковісцидоз, вроджені вади розвитку

дихальної системи, що зазвичай самі виявляються повторними інфекціями респіраторних шляхів [1,2,4].

Натепер опубліковано результати численних клінічних досліджень й аналітичні узагальнюючі матеріали, в яких автори зосереджують свою увагу на визначенні вагомих причин схильності деяких дітей до рекурентного перебігу епізодів ГРІ. Зокрема, досить часто РРІ в дитячому віці пов'язуються з такими спонукальними чинниками, як малий діаметр дихальних шляхів, недостатньо ефективний кашльовий рефлекс, дефіцит вітамінів і біоелементів, обтяжена спадковість щодо РРІ, незрілість імунної системи [4,7-10]. Відомо, що вроджена імунна реактивність дитячого віку відрізняється від тієї, яка зазвичай притаманна дорослим людям, включно з відмінністю в розпізнаванні інфекційних збудників і слабкішою інтерфероновою відповіддю. До того ж у дітей перших років життя відсутня імунологічна пам'ять щодо різноманітних патогенних факторів [11]. Розглядається також імовірність транзиторної недостатньої ефективності Т-лімфоцитів (Т(Lym)), В-лімфоцитів (В(Lym)), натуральних кілерів (NK), системи комплементу й фагоцитозу [12]. Заслугує особливої уваги стаття F. Cardinale et al. із ґрунтовним аналізом найімовірніших факторів ризику РРІ в дітей дошкільного віку. За інформацією, що представлена авторами, такими факторами є наступні: 1) численні соціальні чинники; 2) генетично зумовлена схильність до частих епізодів ГРІ; 3) дефіцит облігатних мікронутрієнтів; 4) алергічні захворювання, 5) порушення балансу мікробіоти й мукозальних імунних механізмів у дихальних шляхах; 6) ураження збудниками атипових бактеріальних інфекцій, 7) токсичні впливи під час внутрішньоутробного розвитку, 8) дія різноманітних несприятливих факторів зовнішнього середовища після народження; 9) надлишкова маса тіла/ожиріння; 10) нераціональне призначення антибактеріальних, нестероїдних і гормональних протизапальних засобів тощо. Вони також повідомляють про існування гіпотези, відповідно до якої в дітей із РРІ має місце тимчасова імуносупресія, яка зумовлюється вірус-

ною інфекцією і яка може сприяти виникненню наступних епізодів ГРІ, що призводить до утворення «вадливого кола». Проте дотепер ця гіпотеза ще не отримала аргументованих підтверджень [5].

Окремі аспекти нашого дослідження гуморального й клітинного імунітету в дітей дошкільного віку вже були відображені у двох публікаціях [13,14]. Оскільки проведене комплексне імунологічне дослідження крові містило ще й показники, що відображають функціональну активність деяких імунних клітин, а також вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) й основних компонентів системи комплементу, постало завдання щодо поєднаного аналізу всіх отриманих результатів.

Ціль: Визначити стан взаємозалежності між окремими показниками комплексного імунологічного дослідження крові й частотою епізодів ГРІ в дітей дошкільного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обсерваційне дослідження здійснено в дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень м. Рубіжне і м. Северодонецьк Луганської області (Україна) у 2020 році. У його межах проведено обстеження 26 дітей (11 хлопчиків і 15 дівчаток) віком 1-4 роки, госпіталізованих із приводу наявності в них ГРІ. За даними анамнезу в пацієнтів зареєстровано від 1 до 10 епізодів ГРІ протягом попереднього року, включно з поточним захворюванням. Розподілення клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей виявилось наступним: 1) ринофарингіт – 2 (7,69%); 2) ларинготрахеїт – 1 (3,85%); 3) бронхіт – 10 (38,46%); 4) обструктивний бронхіт – 6 (23,08%); 5) позалікарняна пневмонія – 7 (26,92%).

Були використані такі критерії залучення дітей до групи спостереження: 1) вік – від 1 року до 4 років 11 місяців 29 діб; 2) стать – хлопчики й дівчатка; 3) діагностований епізод ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення

наукових досліджень у дитини, а також щодо збору й обробки персональних відомостей пацієнта. Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень під час проведення терапевтичних заходів або самовільного припинення батьками лікування дитини до закінчення запланованого обстеження цю дитину вилучали з групи спостереження. Слід зауважити, що дизайном дослідження не було передбачено формування групи контролю, оскільки діти в групі спостереження мали суттєве диференціювання за частотою епізодів ГРІ.

На підставі даних анамнезу в кожній дитині розраховано два інтегральні клінічні показники: 1) модифікований інфекційний індекс у вигляді співвідношення кількості епізодів ГРІ за попередній рік до віку дитини (міс.); 2) індекс резистентності (ІнР), що відображає середню кількість епізодів ГРІ за 1 міс. протягом попереднього року життя дитини.

Дослідження сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G та Е, а також показників клітинного імунітету крові виконано в клініко-діагностичній лабораторії ТОВ «Сінево Україна».

Паралельно із заборою крові для імунологічних тестів, тобто одного й того ж дня, проведено клінічний аналіз венозної крові для подальшого розрахунку абсолютних значень показників клітинного імунітету. Цей аналіз здійснено на автоматичному гематологічному аналізаторі «MicroCC-20 Plus» (США) в лабораторії «Мікротестлаб» (м. Северодонецьк, Україна). Загалом розраховані наступні показники клітинного імунітету крові: лейкоцити (WBC), лімфоцити (Lym), гранулоцити (GRAN), Т-лімфоцити (T(Lym), CD3+CD19-), лейкоцитарно-Т-лімфоцитарний індекс (ЛТЛІ) як співвідношення між абсолютними значеннями WBC і T(Lym), Т-хелпери/індуктори (Th, CD3+CD4+), Т-цитотоксичні Lym (Tct, CD3+CD8+), імунорегуляторний індекс як співвідношення між Th і Tct (ІРІ, CD4+CD8-/CD8+CD4-), T(NK) – клітини що мають природну кілерну активність й ознаки Т-лімфоцитів (CD3+CD56+), NK або натуральні кілери – клітини, що виявляють природні неіммунні цитотоксичні властивості (CD3-CD56+), В-лімфоцити (B(Lym), CD3-CD19+), моноцити/макрофаги

(MM; CD14+) і загальний лейкоцитарний антиген (ЗЛА; CD45+). Параметри клітинного імунітету вивчено на проточному цитометрі «COULTER EPICS XL-MCL™ Flow Cytometer/FS-500» (США) із застосуванням відповідних наборів «Beckman Coulter» (США).

Аналіз Ig здійснено на модульній платформі «Cobas® 8000» (Німеччина) із застосуванням імунотурбідиметричного (IgA, IgM, IgG) й імуноферментного (IgE) методів та наборів «Roche Diagnostics» (Швейцарія). Крім того, було розраховано показник сумарних Ig – Ig(A+M+G) і їхні інтегральні показники, а саме: IgA/(IgM+IgG), IgM/(IgA+IgG) та IgG/(IgA+IgM).

Разом з тим проведено дослідження ще низки показників імунного статусу. Зокрема, два види фагоцитарної активності (ФА) нейтрофілів (Nф) – спонтанну (ФАС) та індуковану (ФАі) – визначено за стандартною ручною цитоморфологічною методикою із застосуванням нітросинього тетразолію (НСТ-тест). Індекс стимуляції Nф розраховано як відношення ФАі/ФАС, а резерв фагоцитозу Nф – як різницю між ФАі та ФАС [15]. Проліферативну активність Lym з'ясовано за стандартною реакцією їх бласттрансформації (РБТЛ) з конканаваліном А, застосовуючи колориметрію (ручна методика). Визначення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – великих (ЦІКв), середніх (ЦІКс) і дрібних (ЦІКд) – у сироватці крові виконано шляхом їх преципітації з поліетиленгліколем (ручна методика). Концентрація С3с і С4 компонентів комплементу в сироватці крові вивчена з використанням імунотурбідиметричного методу (аналізатор – Cobas 6000; тест система – Roche Diagnostics; Швейцарія).

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

Статистичний аналіз отриманих цифрових даних здійснено з використанням ліцензійної

програми «IBM SPSS Statistics 28» на платформі «PS IMAGO PRO 8.0» (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення значень усіх досліджених інтервальних показників у варіаційних рядах проведено шляхом визначення критерію Шапіро-Уїлка. Для опису вивчених варіаційних рядів використано такі непараметричні характеристики, як медіана (Me) або Q2 (50%) кuartиль, Q1 (25%) і Q3 (75%) кuartилі, відносний показник кuartильної варіації (Vq), мінімальне (Xmin) та максимальне (Xmax) значення показника. Стан парного взаємозв'язку між інтервальними показниками з'ясовано шляхом визначення коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (р). До того ж для них враховано 95% довірчі інтервали (ДІ). При здійсненні кореляційного аналізу також задіяно програмний модуль бутстрепінгу (без застосування команди «SET MXCELLS»). Було використано простий метод вибірки з однаковою кількістю (1000) ресемплінг-вибірок щодо всіх вивчених показників імунного статусу дітей. Для визначення 95% ДІ в межах здійснення бутстрепінгу обране зміщене корегування з підсиленням – Bias-correlated and accelerated. Бутстрепінг було використано, зокрема, для перевірки вірогідності отриманих результатів через обмежену кількість обстежених дітей [16]. Якісну оцінку сили кореляційного зв'язку здійснено за шкалою Чеддока. Лінійну регресію застосовано для визначення залежності врахованих інтегральних індексів рекурентного перебігу ГРІ від врахованих імунологічних показників крові.

Усі отримані результати прийнято статистично вірогідними за їхньої асимптотичної значущості, яка виявилась меншою за 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Раніше нами вже були представлені відомості щодо досліджених параметрів гуморального й клітинного імунітету в означеній групі дітей [16]. Тому далі наведено описові статистики лише стосовно решти показників (табл. 1), що містяться у висновку комплексного імун

нологічного дослідження крові. Кwartильну варіацію, що не перевищувала 10%, мали такі показники, як ЦІКд (4,71%), ФАс (6,25%) і ФАі/ФАс (9,57%). Водночас найвищою вона виявилася для ЦІКв (37,50%), С4 (29,55%) і ФАі-ФАс (24,58%), а решта врахованих параметрів мала проміжні значення Vq. Варто додати, що кuartильна варіація для інфекційного індексу та ІпР становила відповідно 47,29% та 37,54%. Це є підтвердження значущої диференціації обстежених дітей за частотою епізодів ГРІ протягом попереднього року їхнього життя.

З'ясовано, що кілька врахованих показників – ФАс, ФАі, ФАі/ФАс і ЦІКв – у всіх пацієнтів перебували в межах їхніх референтних значень. Перевищення таких значень у більшості пацієнтів зафіксовано для ЦІКд (80,8%). Решта досліджених параметрів – РБТЛ, ЦІКс, СЗс і С4 – також переважно мали нормальні значення, хоча їх перевищення доволі часто зареєстроване для ЦІКс (30,8%).

Як відомо, фагоцитоз, який здійснюється різноманітними клітинами, є фундаментальним біологічним процесом у забезпеченні ефективних імунних функцій і гомеостазу тканин [17]. Фагоцитарна активність N_{ϕ} зазвичай підвищується на початку розвитку запального процесу, а її зниження веде до хронізації запального процесу й маніфестації аутоімунного процесу, оскільки при цьому порушується функція руйнування й виведення імунних комплексів з організму. Згідно з даними, наведеними О.В. Тимошиною і співавт., у дітей віком 2-5 років на тлі РРІ виявлено нижчі значення індексу завершеності фагоцитозу, фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу, стимульованого стафілококом НСТ-тесту в поєднанні з вищими значеннями спонтанного НСТ-тесту [18].

Натепер різні модифікації РБТЛ найчастіше застосовується для обстеження пацієнтів з імунологічними, ревматологічними, алергологічними захворюваннями й туберкульозом. Зокрема, це дослідження є вельми поширеним у діагностуванні підвищеної чутливості пацієнтів до лікарських засобів [19,20].

ЦІК – це поєднання з антигену й антитіла, а також пов'язаних із ними компонентів компле-

Таблиця 1

Описові статистики окремих показників комплексного імунологічного дослідження крові в обстежених дітей, (n=26)

Показник	Me	Q1; Q3	Vq,%	Xmin	Xmax	n↓N	nN	n↑N
ФAc, о.о.	98,0	93,50; 105,75	6,25	90	119	0	26	0
FAi, о.о.	191,0	171,75; 222,00	13,15	154	288	0	26	0
FAi-FAc, о.о.	88,50	75,75; 119,25	24,58	60	180	-	_*	-
FAi/FAc, у.о.	1,88	1,80; 2,16	9,57	1,59	2,67	0	26	0
РБТЛ, о.о.	1,55	1,30; 1,67	11,94	1,12	1,86	2	20	4
ЦІКв, о.о.	7,0	6,00; 11,25	37,50	4	17	0	26	0
ЦІКс, о.о.	83,0	75,50; 93,00	10,54	64	105	0	18	8
ЦІКд, о.о.	170,0	162,00; 178,00	4,71	144	187	0	5	21
СЗс, г/л	1,16	0,93; 1,31	16,38	0,76	1,67	3	23	0
С4, г/л	0,22	0,17; 0,30	29,55	0,09	1,21	1	23	2

Примітки.

↓nN – кількість дітей зі значеннями показника, нижчими за референтні;

nN – кількість дітей із референтними значеннями показника;

↑nN – кількість дітей зі значеннями показника, вищими за референтні;

* – відсутні референтні значення;

о.о. – оптична одиниця;

у.о. – умовна одиниця.

менту (СЗ, С4, С1q). Підвищення їх вмісту в сироватці крові спостерігається при аутоімунних захворюваннях, алергічних реакціях III типу, гострих інфекційних захворюваннях різної етіології тощо [21]. Розмір імунних комплексів значною мірою впливає на активність імунопатологічного процесу. Вважається загальноприйнятним, що середні й дрібні комплекси мають більш виражені патогенні властивості.

Система комплементу задіяна в реалізації багатьох дуже важливих біологічних процесів, наприклад, імуномодуляції, внутрішньоклітинній сигналізації, запальних й аутоімунних механізмів тощо [22,23]. Центральне місце в цій системі займають СЗ і С4 компоненти. Компонент СЗ виступає ключовою ланкою системи комплементу, якою поєднується класичний та альтернативний шляхи її активації. Одним із численних продуктів розщеплення компоненту СЗ є СЗс. Компонент С4 підтримує фагоцитоз, підвищує проникність стінки судин, бере участь у нейтралізації вірусів. Підвищення концентрації компонентів СЗ і С4

крові відзначається, зокрема, при гострих інфекційних захворюваннях з різними етіологічними факторами.

У табл. 2 представлено статистично значущі результати рангового кореляційного аналізу – класичного та із застосуванням бутстрепінгу – між інтегральними індексами рекурентного перебігу ГРІ й показниками, що містяться в табл.1, а також між останніми, з одного боку, і рештою досліджених параметрів гуморального й клітинного імунітету [16].

Як, видно, кореляційні пари найчастіше містили такі показники, як СЗс, різні класи ЦІК та Іg. Продемонстровано найтіснішу пряму взаємозалежність у наступних поєднаннях: 1) ЦІКс*ЦІКд [$\rho=0,732$; $p<0,001$; ДІ: 0,471–0,875]; 2) СЗс*С4 [$\rho=0,658$; $p<0,001$; ДІ: 0,352–0,837]; 3) ЦІКв*Іg(A+M+G) [$\rho=0,643$; $p<0,001$; ДІ: 0,330–0,829]; 4) ФAc*FAi [$\rho=0,601$; $p=0,001$; ДІ: 0,267–0,806]. Крім того, виражений позитивний зв'язок зафіксовано для таких парних комбінацій, як ЦІКв*ІgM, СЗс*ЦІКс, С4*ІgE і ЦІКв*ІgG. Щодо показників клітинного іму-

Результати рангового кореляційного аналізу між дослідженими показниками в обстежених дітей

Кореляційна пара, n=26	ρ-Спірмена	p (ρ)	Межа 95% ДІ (ρ), класична		Межа 95% ДІ (ρ), бутстрепінг	
			верхня	нижня	верхня	нижня
ІнР*ЦІКд	0,392	0,048	-0,007	0,683	0,072	0,644
СЗс*С4	0,658	<0,001	0,352	0,837	0,421	0,816
СЗс*ЦІКс	0,546	0,004	0,189	0,775	0,220	0,776
СЗс*ЦІКд	0,472	0,015	0,092	0,732	0,098	0,730
СЗс*WBC	0,455	0,019	0,071	0,722	0,024	0,766
СЗс*NK	0,460	0,018	0,076	0,725	0,135	0,693
С4-2*ЦІКс	0,489	0,011	0,114	0,742	0,037	0,837
С4-2*IgE	0,543	0,004	0,186	0,774	0,241	0,787
ФАс*ФАі	0,601	0,001	0,267	0,806	0,164	0,860
РБТЛ*ЗЛА	-0,626	<0,001	-0,820	-0,305	-0,794	-0,252
ЦІКв*ЦІКс	0,496	0,010	0,123	0,746	0,121	0,762
ЦІКв*ЦІКд	0,445	0,023	0,058	0,716	0,033	0,741
ЦІКв*IgA	0,406	0,040	0,010	0,692	0,026	0,701
ЦІКв*IgM	0,591	0,001	0,253	0,801	0,325	0,777
ЦІКв*IgG	0,541	0,004	0,183	0,772	0,129	0,848
ЦІКв*Ig(A+M+G)	0,643	<0,001	0,330	0,829	0,287	0,895
ЦІКс*ЦІКд	0,732	<0,001	0,471	0,875	0,486	0,879
ЦІКс*WBC	0,396	0,045	-0,002	0,686	0,107	0,625
ЦІКс*GRAN	0,387	0,051	-0,012	0,680	0,069	0,643
ЦІКс*IgA	0,397	0,045	-0,001	0,686	0,029	0,694
ЦІКс*IgE	0,415	0,035	0,020	0,697	0,048	0,698
ЦІКд*IgA	0,417	0,034	0,024	0,699	-0,010	0,700

нітету, то тільки для NK зареєстровано пряму помірну взаємозалежність із С4 [$\rho=0,460$; $p=0,018$; ДІ: 0,076–0,725]. Негативну значущу кореляцію виявлено лише між РБТЛ і ЗЛА [$\rho=-0,626$; $p<0,001$; ДІ: (-0,820)–(-0,806)].

Застосування бутстрепінгу надало можливість перевірки вірогідності отриманих результатів насамперед у тих випадках, коли асимптотична значущість позитивних коефіцієнтів кореляції, визначених за класичним алгоритмом, була близькою до її прийнятого порогового рівня (0,05) і/або нижня межа їхнього ДІ мала від'ємне значення. Зокрема, за допомогою бутстрепінгу підтверджено наявність прямої помірної взаємозалежності в декількох парних комбінаціях, а саме ЦІКс*IgA, ЦІКс*WBC, ІнР*ЦІКд і ЦІКс*GRAN, хоча класичний спосіб

розрахунку ДІ для коефіцієнтів кореляції в зазначених парах викликав сумніви щодо їхньої вірогідності. Водночас наявність прямої помірної взаємозалежності між ЦІКд та IgA, що продемонстровано шляхом класичного визначення ρ -Спірмена і його ДІ, було спростовано результатом бутстрепінгу, із застосуванням якого ДІ перетнув нульове значення.

Встановлено, що сироватковий вміст ЦІКд мав пряму й помірної сили кореляцію з одним із двох розрахованих інтегральних показників рекурентності епізодів ГРІ, а саме ІнР (рис.1). Втім, цей зв'язок не надає достатніх підстав, аби стверджувати про поєднання частіших епізодів ГРІ з вищими фоновими або початковими значеннями сироваткових ЦІКд. У цьому разі не можна виключити й того, що підвищення вміс-

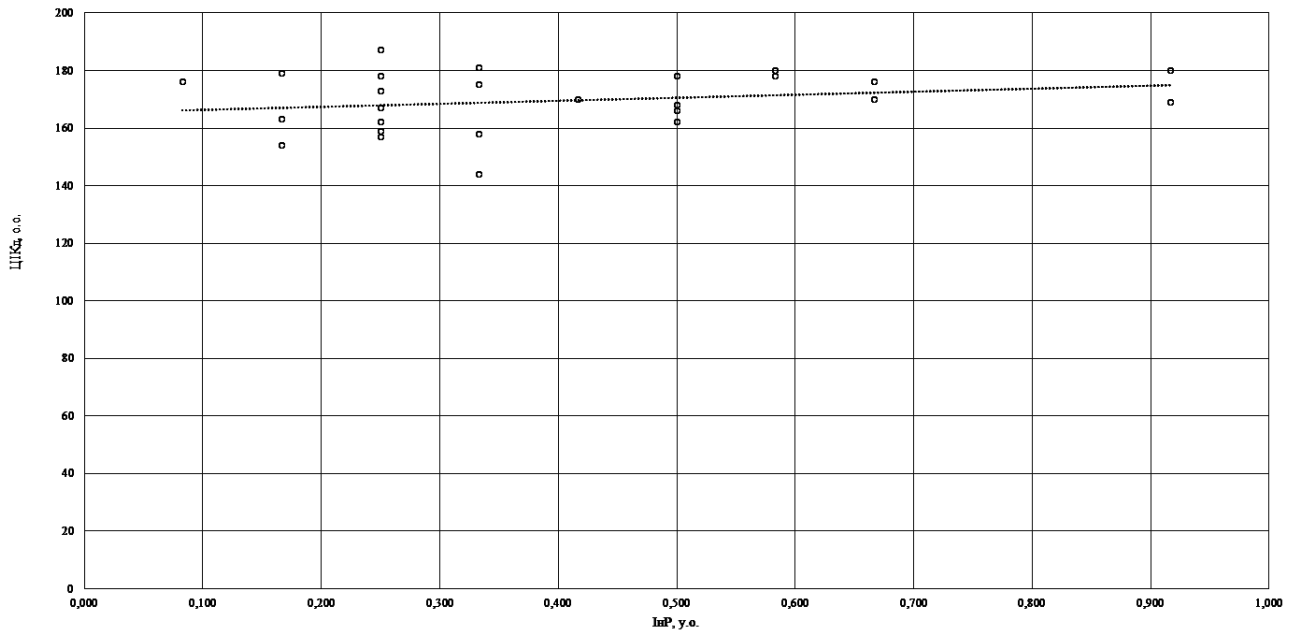


Рис. 1. Стан кореляції між lnP і кількістю ЦІКд у сироватці крові обстежених дітей

ту ЦІКд зумовлене насамперед гострим запальним процесом у респіраторній системі, а не частішими епізодами ГРІ протягом попереднього року життя обстежених дітей. Для остаточного з'ясування цього питання було б доцільним проведення лонгітудинального дослідження, яке дозволить порівняти стан взаємозв'язку між цими показниками на тлі епізодів ГРІ й поза ними. Аналогічний порівняльний аналіз також може бути застосований і до решти вивчених показників імунного статусу.

Шляхом лінійного регресійного аналізу із застосуванням покрокового (stepwise) включення незалежних факторів здійснено спробу визначення тих із них, що мають значущий вплив на 2 враховані індекси рекурентності ГРІ. У дітей проаналізовано 30 потенційних предикторів із комплексного імунологічного дослідження крові та їх похідними: WBC, Lym, GRAN, T(Lym), ЛТЛІ, Th, Tct, Th/Tct, T(NK), NK, B(Lym), MM, ЗЛА, IgA, IgM, IgG, IgE, Ig(A+M+G), IgA/(IgM+IgG), IgM/(IgA+IgG), IgG/(IgA+IgM), ФАс, ФАі, ФАі/ФАс, РБТЛ, ЦІКв, ЦІКс, ЦІКд, СЗс, С4. Продемонстровано, що лише при використанні lnP у якості залежної змінної було отримано прогностичну модель за наявності єдиного незалежного показника – ЗЛА. У табл. 3 відобра-

жені значення основних параметрів здійсненого регресійного аналізу.

Відповідно до отриманих результатів складено математичний алгоритм розрахунку прогнозованих значень lnP (формула 1).

$$\ln P(p) = -24,72^* + 0,253^{**} \times A \quad (1),$$

де lnP(p) – прогнозоване значення lnP;

* – константа B;

** – коефіцієнт b;

A – ЗЛА.

Як впливає з наведеної формули, прогнозовані значення lnP мають збільшуватися зі збільшенням значень ЗЛА. Примітно, що при цьому коефіцієнт детермінації (R²) виявився не досить високим, а саме 0,184. Отже, в обстежених дітей частка впливу значень ЗЛА крові на lnP серед інших можливих предикторів становить відповідно лише 18,4%. Проте, зважаючи на сучасні відомості літератури щодо вельми широкого різноманіття факторів ризику РРІ [10,24,25], отримані результати лінійного регресійного аналізу варто взяти до уваги під час розробки остаточної комплексної моделі прогнозування ймовірності повторних епізодів ГРІ в дітей дошкільного віку.

Таблиця 3

Основні параметри лінійного регресійного аналізу для індексу резистентності в обстежених дітей

Статистичний параметр	Залежний фактор (ІнР)
Незалежний фактор	ЗЛА
Константа В	-24,720
р (В)	0,031
95% ДІ для константи В	(-47,000)–(-2,440)
Коефіцієнт b для ЗЛА	0,253
р (b)	0,029
95% ДІ для коефіцієнта b	0,028–0,478
Коефіцієнт детермінації (R ²)	0,184

ВИСНОВКИ

1. У переважної більшості обстежених дітей дошкільного віку (80,8%) зафіксовано підвищений вміст сироваткових ЦІКд.
2. Із застосуванням бутстрепінгу між значеннями ІнР і вмістом ЦІКд підтверджено наявність помірної позитивної кореляції [$\rho=0,392$; $p=0,048$; ДІ: 0,072–0,644].
3. Найтіснішу взаємозалежність продемонстровано в наступних парах вивчених показників: 1) ЦІКс*ЦІКд [$\rho=0,732$; $p<0,001$; ДІ: 0,471–0,875]; 2) С3с*С4 [$\rho=0,658$; $p<0,001$; ДІ: 0,352–0,837]; 3) ЦІКв*Ig(A+M+G) [$\rho=0,643$; $p<0,001$; ДІ: 0,330–0,829]; 4) ФАс*-ФАі [$\rho=0,601$; $p=0,001$; ДІ: 0,267–0,806].
4. Шляхом лінійного регресійного аналізу зареєстровано залежність прогнозованого ІнР(п) лише від одного з врахованих імунологічних параметрів крові – ЗЛА, вплив якого на залежний показник склав 18,4% серед інших можливих предикторів.

Конфлікт інтересів. Автори представленої статті декларують відсутність конфлікту інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису.

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

REFERENCES

1. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, de Martino M, Antonini S, et al. Prevention of recurrent respiratory infections. Italian Journal of Pediatrics. 2021; 47:211. DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
2. Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Królak-Olejek B. [Recurrent respiratory tract infections in children]. Polski Merkuriusz Lekarski. 2020; 49(286):260-266. [in Polish]. PMID: 32827422.
3. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. Archives of Pediatric Infectious Diseases. 2016; 4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinfec.31039.
4. Zhang X, Dai X, Li X, Xie X, Chen Y, Chen Y, Guan H, Zhao Y. Recurrent respiratory tract infections in children might be associated with vitamin A status: A case-control study. Frontiers in Pediatrics. 2024; 11:1165037. DOI: 10.3389/fped.2023.1165037.
5. Cardinale F, Zuccarino F, Serio C, Bizzoco F, Tricarico LG, Verriello G, Ciccarone D, Mastroilli C. Recurrent respiratory infections in children: new perspectives. Global Pediatrics. 2024; 8:100105. DOI: 10.1016/j.gped.2023.100105.
6. Wang B, Zhou J, He B, Shi H, Liang X, Zhang Z, Luo C, Bai C, Ao Y, Yu H, Gu X. Reveal the Patterns of Prescriptions for Recurrent Respiratory Tract Infections' Treatment Based on Multiple Illustrious Senior Traditional

- Chinese Medicine Practitioners. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM. 2023; 2023:7982927. DOI: 10.1155/2023/7982927.
7. Cuppari C, Colavita L, Miraglia Del Giudice M, Chimenz R, Salpietro C. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020; 31(Suppl 24):19-21. DOI: 10.1111/pai.13160.
 8. Esposito S, Jones M, Feleszko W, Martell JA, Falup-Pecurariu O, Geppe NA, Martín-Torres F, Shen K, Roth M, Principi N. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). *Microorganisms*. 2020; 8(11):1810. DOI: 10.3390/microorganisms8111810.
 9. Khan Laghari I, Nawaz T, Mustafa S, Jamali AA, Fatima S. Role of multi-strain probiotics in preventing severity and frequency of recurrent respiratory tract infections in children. *BMC Pediatrics*. 2023; 23(1):505. DOI: 10.1186/s12887-023-04338-x.
 10. Nagaraju K, Shah R, Ganapathy S, Roy SR, Bhatia R, Kumar PS, Kanaujia S, Karadkhele A, Muchhala S, Rathod R, Suvarna VR. Practical Approach for the Diagnosis, Prevention, and Management of Recurrent Upper Respiratory Tract Infection in Children: Report from an Expert Closed-group Discussion. *Pediatric Infectious Disease*. 2021; 3(3):105-112. DOI: 10.5005/jp-journals-10081-1321.
 11. Heinonen S, Rodriguez-Fernandez R, Diaz A, Oliva Rodriguez-Pastor S, Ramilo O, Mejias A. Infant Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2019; 39(3):361-376. DOI: 10.1016/j.iac.2019.03.005.
 12. Raniszewska A, Górska E, Kotuła I, Stelmaszczyk-Emmel A, Popko K, Ciepiela O. Recurrent respiratory tract infections in children - analysis of immunological examinations. *Central-European Journal of Immunology*. 2015; 40(2):167-173. DOI: 10.5114/cej.2015.52830.
 13. Voloshin OM, Marushko YuV, Dontsova KM. [Recurrent respiratory diseases and humoral immune status in preschool children]. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2020; 8(4):393-401. [in Ukrainian]. DOI: 10.21272/eumj.2020;8(4):393-401.
 14. Voloshin OM, Marushko YuV. [Peculiarities of cellular immunity among preschool children suffering from recurrent respiratory diseases]. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2021; 1:337-342. [in Ukrainian]. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-337-342.
 15. Koloskova OK, Bezrukov LO, Shahova OO. [Clinical and immunological characteristics of bronchial asthma in adolescents based on the results of long-term observation]. *Sovremennaya Pediatriya*. 2018; 2:31-36. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2018.90.31.
 16. Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II. [A bootstrap analysis of immune status in preschool children suffering from recurrent respiratory infections]. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023; 3:13-21. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2023.131.13.
 17. Montel L, Pinon L, Fattaccioli J. A Multiparametric and high-throughput assay to quantify the influence of target size on phagocytosis. *Biophysical Journal*. 2019; 117(3):408-419. DOI: 10.1016/j.bpj.2019.06.021.
 18. Tymoshyna O, Ovcharenko L, Vertehel A, Samokhin I, Kryazhev O. [Comprehensive evaluation of some phagocytosis parameters in children aged 2–5 years, depending on the incidence of acute respiratory infections]. *Child's Health*. 2023; 18(1):47-52. [in Ukrainian]. DOI: 10.22141/2224-0551.18.1.2023.1558.
 19. Sachs B, Fatangare A, Sickmann A, Glässner A. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *Journal of Immunological Methods*. 2021; 493:113036. DOI: 10.1016/j.jim.2021.113036.
 20. Glässner A, Dubrall D, Weinhold L, Schmid M, Sachs B. Lymphocyte transformation test for drug allergy detection: When does it work? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2022; 129(4):497-506.e3. DOI: 10.1016/j.anai.2022.06.014.
 21. Ankerhold J, Giese S, Kolb P, Voll RE, Göppert N, Ciminski K, Kreutz C, Lothar A, et al. Circulating multimeric immune complexes

- contribute to immunopathology in COVID-19. *Nature Communications*. 2022; 13(1):1-15. DOI: 10.1038/s41467-022-32867-z.
22. Coss SL, Zhou D, Chua GT, Aziz RA, Hoffman RP, Wu YL, Ardoin SP, Atkinson JP, Yu C. The complement system and human autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*. 2023; 137:102979. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102979.
23. Meuleman M, Duval A, Grunenwald A, Rezola Artero M, Dermani M, Peliconi J, Revel M, Vieira-Martins P, et al. Usefulness and analytical performances of complement multiplex assay for measuring complement biomarkers in plasma. *Clinica Chimica Acta*. 2024; 554:117750. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117750.
24. Zhou B, Niu W, Liu F, Yuan Y, Wang K, Zhang J, Wang Y, Zhang Z. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatric Research*. 2021; 90:223-231. DOI: 10.1038/s41390-020-01233-4.
25. Kansen HM, Lebbink MA, Mul J, van Erp FC, van Engelen M, de Vries E, Prevaes SMPJ, Le TM, van der Ent CK, Verhagen LM. Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55(11):3168-3179. DOI: 10.1002/ppul.25042.

Article history:

Received: 11.05.2024

Revision requested: 15.05.2024

Revision received: 02.06.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

**INTEGRATED ANALYSIS OF IMMUNOLOGICAL BLOOD PARAMETERS IN PRESCHOOL CHILDREN WITH
RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS**

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

¹ *Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

² *Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine*

ditlikar@ukr.net

Background. Recurrent respiratory infections are a very pressing problem in everyday pediatric practice. They are most commonly diagnosed in preschool children. According to different researchers, their incidence varies considerably (6-30%). The temporary immaturity of immune system is thought to be one of the causes of frequent episodes of acute respiratory infections (ARI).

Aim: To determine the state of interdependence between the particular indicators of complex immunological blood test and the frequency of ARI episodes in preschool children.

Materials and methods. A total of 26 children (11 boys and 15 girls) aged 1-4 years, undergoing inpatient treatment on ARI, were involved in the clinical study. The number of ARI episodes during the previous year of their life was taken into account. Additionally, two integral indices of ARI recurrence, specifically the infection index and resistance index, were calculated. The children underwent a clinical blood test. Also, the particular indicators of humoral and cellular immunity, functional activity of immune cells (neutrophil phagocytic activity (PhA), lymphocyte blast transformation reaction), complement system (C3c, C4) and the several classes of circulating immune complexes (CIC) were analyzed. The statistical processing of the digital data was performed using IBM SPSS Statistics 28 licensed software with the calculation of the confidence interval (CI) for the main indicators.

Results. The prevalent majority of the examined children (80.8%) had an increased serum CIC(small) level. There was a moderate positive correlation between the resistance index values and the CIC(small) level [$p = 0.392$; $p = 0.048$; CI: 0.072–0.644]. The tightest interdependence was found in the following pairs of studied indicators: 1) CIC(medium)*CIC(small) [$p=0.732$; $p<0.001$; CI: 0.471–0.875]; 2) C3c*C4 [$p=0.658$; $p<0.001$; CI: 0.352–0.837]; 3) CIC(large)*Ig(A+M+G) [$p=0.643$; $p<0.001$; CI: 0.330–0.829]; 4) PhA(spontaneous)*PhA(induced) [$p=0.601$; $p=0.001$; CI: 0.267–0.806]. A linear regression analysis showed that the predicted resistance index was dependent on only one of the immunological blood parameters considered, specifically total leukocyte antigen. Among other possible predictors, the impact of this antigen on the dependent variable was 18.4%.

Conclusions. The particular indicators of a complex immunological blood test are highly interrelated. The results obtained should be taken into account when developing an integrated model for predicting the likelihood of recurrent ARI episodes in preschool children.

Key words: preschool children, frequent respiratory infections, immunological blood parameters, complex analysis.

ВИЗНАЧЕННЯ ЗАДОВОЛЕНOSTІ СТУДЕНТІВ III–VI КУРСІВ ПРОХОДЖЕННЯМ ПРАКТИКИ НА КЛІНІЧНИХ БАЗАХ КАФЕДР І В УНІВЕРСИТЕТСЬКІЙ КЛІНІЦІ НМУ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Красюк С. П. <https://orcid.org/0000-0001-5554-5284>

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

skrasjuk@i.ua

Актуальність. З кожним роком у розвинених світових країнах все більше приділяють увагу аналізу задоволеності пацієнтів медичними установами, переліком пропонованих медичних послуг та якістю їх надання.

Проте не менш важливим аспектом покращення системи медичних закладів слід вважати вивчення рівня задоволення студентів-медиків проходженням практичних занять на базі закладів охорони здоров'я. Таке судження ґрунтується на тому, що студенти медичних навчальних закладів – майбутні працівники системи закладів охорони здоров'я і саме їм у подальшому належить працювати над вдосконаленням цієї системи.

Ціль: з'ясувати ступінь якості надання освітніх послуг студентами III–VI курсів Національного медичного університету імені О. О. Богомольця шляхом визначення рівня задоволеності здобувачами освіти щодо отримання знань і напрацювання практичних навичок на клінічних базах кафедр і в Університетській клініці НМУ.

Матеріали та методи. Дослідження базувалось на опитуванні студентів III–VI курсів щодо проходження практичних занять на клінічних базах кафедр і в Університетській клініці Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Метою опитування було встановлення рівня задоволеності здобувачами освіти отриманих знань і напрацьованих практичних навичок. Методами проведеного дослідження, окрім анкетування, слугували порівняння, конкретизація, системний аналіз.

Результати дослідження. В опитуванні взяли участь 444 респонденти – студенти III–VI курсів за спеціальностями «Лікувальна справа», «Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія» першого–третього медичного й стоматологічного факультетів.

На першому етапі увагу було зосереджено на порівнянні кількості осіб у групах при роботі з медичним обладнанням під час практичних занять на клінічних базах кафедр й Університетської клініки. В результаті проведеного порівняння не виявлено статистично значущої відмінності кількості осіб у групах при роботі з медичним обладнанням під час практичних занять на клінічних базах кафедр та в Університетській клініці ($p=0,941$ за критерієм Т-Вілкоксона). Другий і третій етапи переважно стосувалися аналізу оцінювання Університетської клініки. На другому етапі здійснено спроби виявити зв'язок кількості осіб у групах під час роботи з медичним обладнанням під час практичних занять в Університетській клініці з їхніми оцінками. Третій етап досліджень виявив відмінність результатів відповідей студентів III–IV і V–VI курсів.

Висновок. Майже всі опитувані надали відповіді на 13 питань анкети, лише незначний відсоток респондентів не надали відповіді на останні 2 питання. Цифрові показники відповідей засвідчили велику різницю між позитивними та негативними відгуками про загальні враження від проходження практики в Університетській клініці (I–III питання анкети). В результаті проведеного порівняння між роботою з медичним обладнанням на клінічних базах кафедр та в Університетській клініці не було виявлено статистично значущої відмінності кількості осіб у групах ($p=0,941$ за критерієм Т-Вілкоксона). Найактивнішими в позитивному оцінюванні рівня задоволеності проходженням практики визнано студентів та VI курсів. Загалом майже всі зауваження та пропозиції респондентів усіх курсів та спеціальностей вказували на потребу збільшення практичних занять та практичних годин роботи з медичним обладнанням.

Ключові слова: клінічна база кафедри, університетська клініка, студент медичного університету, анкетування, практичне заняття.

Актуальність. З кожним роком у розвинених світових країнах все більше приділяють увагу аналізу задоволеності пацієнтів медичними установами, переліком пропонованих медичних послуг та якістю їх надання.

Проте не менш важливим аспектом покращення системи медичних закладів слід вважати вивчення рівня задоволення студентів-медиків проходженням практичних занять на базі закладів охорони здоров'я. Таке судження ґрунтується на тому, що студенти медичних навчальних закладів – майбутні працівники системи закладів охорони здоров'я і саме їм у подальшому належить працювати над вдосконаленням цієї системи.

Початковим базисом для аналітики визначення рівнів задоволення закладів охорони здоров'я, в тому числі й проведення анкетування, стали опубліковані результати та методики досліджень провідних країн світу щодо задоволеності пацієнтів медичними установами, переліком пропонованих медичних послуг та якістю їх надання. Зокрема група дослідників із США опублікувала результати досліджень, в яких зосередила свою увагу на визначенні таких питань: який поточний стан діяльності лікарні з покращення якості та який зв'язок між діяльністю з покращення якості та оцінками менеджерів з якості [1]. Ознайомлення з текстом європейської інструкції «Управління якістю та безпекою в лікарнях» [2] сприяло загальному розумінню рівню діючих в Європі безпеки та якості медичної допомоги, що базується на систематичному моніторингу та покращенні процесу догляду за допомогою циклу якості або процедури зворотного зв'язку закладів охорони здоров'я з реципієнтами.

Не менш важливим є досвід використання анкетних даних у дослідженні задоволеності закладами охорони здоров'я Нідерландів [3], Франції [4] Шотландії [5]. Проте найбільш корисними іноземними джерелами інформації про досвід з вивчення задоволеності закладами охорони здоров'я стали японська анкета медичних клінік «Статичне обстеження медичних установ» [6] та «Анкета задоволеності пацієнтів для студентів-медиків у лікарняній амбулаторній клініці: перехресне досліджен-

ня» [7]. Зокрема в останній описано досвід Головної медичної клініки Сагського університетського шпиталю за 1999–2009 рр.

Частково результати опрацювання означеної тематики в Україні також знайшли відображення в авторській публікації присвяченій медико-соціальному дослідженню прихильності пацієнтів до університетської клініки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та спробі з'ясувати основні фактори неприхильності [8].

Наразі в Україні постала нагальна потреба дослідження рівня задоволеності студентів медичних навчальних закладів щодо проходженням практики на базах закладів охорони здоров'я. Поява такої потреби обумовлена суспільним запитом на покращення рівня медичного обслуговування та збільшення переліку медичних послуг. Саме в такому контексті й виникла ідея визначити рівень задоволеності від практичних занять студентами III–VI курсів НМУ імені О. О. Богомольця.

Ціль: з'ясувати ступінь якості надання освітніх послуг студентами III–VI курсів Національного медичного університету імені О. О. Богомольця шляхом визначення рівня задоволеності здобувачами освіти щодо отримання знань і напрацювання практичних навичок на клінічних базах кафедр і в Університетській клініці НМУ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження базувалось на результатах опитування студентів III–VI курсів щодо проходження практичних занять на клінічних базах кафедр і в Університетській клініці Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Метою опитування було встановлення рівня задоволеності здобувачами освіти отриманих знань і напрацьованих практичних навичок. Задля цього в університетській клініці НМУ імені О. О. Богомольця спеціально розробили анкету, яка містила 13 окремих питань, більшість з яких пропонували обирати варіант з готових відповідей і лише 2 передбачали персоналізоване заповнення відомостей (вік, стать, факультет, курс, спеціальність

і зауваження та пропозиції) без деталізації за прізвиськами.

Усі отримані в жовтні-листопаді 2023 р. результати було введено та проаналізовано за допомогою онлайн Google Forms й програми Microsoft Excel. На основі опрацьованих даних сформовано 6 таблиць з узагальненими цифровими показниками відповідей та 11 діаграм, які вербалізують процентне співвідношення відповідей респондентів.

Методами проведеного дослідження, окрім анкетування, слугували порівняння, конкретизація, системний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В опитуванні взяли участь 444 студенти НМУ імені О. О. Богомольця, більшість з яких належали до жіночої статі двадцятирічного віку спеціальностей «Медицина» та «Лікувальна справа» другого медичного факультету. Опрацювання отриманих даних відбувалося в 3 етапи. На першому етапі увагу було зосереджено на порівнянні кількості осіб у групах при роботі з медичним обладнанням під час практичних занять на клінічних базах кафедр й Університетської клініки (табл. 1), де позиції

з першої по п'яту мають такі варіанти відповідей: 1. до 5-ти осіб; 2. від 5-ти до 10 осіб; 3. від 10 до 15 осіб; 4. від 15 до 20 осіб; 5. понад 20 осіб.

В результаті проведеного порівняння не виявлено статистично значущої відмінності кількості осіб у групах при роботі з медичним обладнанням під час практичних занять на клінічних базах кафедр та в Університетській клініці (p=0,941 за критерієм Т-Вілкоксона).

Другий і третій етапи переважно стосувалися аналізу оцінювання Університетської клініки. Зокрема на другому етапі здійснено спроби виявити зв'язок кількості осіб у групах під час роботи з медичним обладнанням під час практичних занять в Університетській клініці з їхніми оцінками.

Виявлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок (p<0,05) кількості осіб у групах під час роботи з медичним обладнанням під час практичних занять в Університетській клініці (табл. 2).

Натомість визначення достатності часу для опанування практичних навичок використання медичного обладнання Університетської клініки під час практичних занять (варіанти відповідей «Оцініть від 1 до 10») виявили нерівномірні

Таблиця 1
Кількість осіб, які працюють з медичним обладнанням під час практичних занять

На клінічних базах кафедр		
1	3	0,7%
2	11	2.5%
3	158	35.6%
4	192	43.2%
5	80	18.0%
Total	444	100,0%
На базі Університетської клініки		
1	3	0,7%
2	12	2.7%
3	160	36.0%
4	186	41.9%
5	83	18.7%
Total	444	100,0%

Таблиця 2

Зв'язок кількості осіб у групах під час роботи з медичним обладнанням під час практичних занять в Університетській клініці з їхніми оцінками

Показник	Показник рангової кореляції Спірмена	Рівень значущості відмінності від 0, р
Визначить особистий ступінь задоволеності від проходження практичних занять в Університетській клініці у порівнянні з іншими клінічними базами кафедр?	0,139	0,003
Чи достатньо часу було виділено для опанування практичних навичок використання медичного обладнання Університетської клініки під час практичних занять?	0,132	0,005
Чи мали Ви достатню кількість годин практичної роботи в лабораторії для опанування навичок і набуття необхідних компетенцій?	0,09	0,05
Чи навчилися Ви самостійно вимірювати параметри життєдіяльності пацієнта?	0,07	0,140

показники. Йдеться про майже діаметрально протилежні значення відповідей за десятибальною шкалою, а саме: на першому місці за кількістю відповідей 71 голос (16,2 %) визнано «10 балів», на другому місці «1 бал» – 65 голосів (14,8 %), а на третьому, середньому цифровому, місці «5 балів» – 59 голосів (13,5 %).

Дещо схожа статистична картина з оцінюванням результатів визначення особистого ступеня задоволеності респондентів від проходження практичних занять в Університетській клініці у порівнянні з іншими клінічними базами кафедр: 75 голосів (17,2 %) визнано «10 балів», на другому місці «5 балів» – 71 голос (16,3 %), тоді як на третьому місці «1 бал» – 56 голосів (12,8 %).

Результати менш деталізованих варіантів відповідей (у кожному випадку по 3 позиції: «1. Так. 2. Ні. 3. Не пам'ятаю.», «1. Так. 2. Більше ні, ніж так. 3. Не відвідували.», «1. Так. 2. Ні. 3. Не було.») узагальнено у таблиці 3.

Під час проведення комплексного аналізу опрацьованих даних з таблиці 4 не виявлено зв'язок кількості осіб у групах під час роботи з медичним обладнанням під час практичних занять в Університетській клініці з відповідями на питання ($p > 0,05$ у всіх випадках).

Огляд відповідей на ті ж самі питання лише з позиції аналізу приналежності опитуваних

студентів до конкретних курсів навчання дозволив узагальнити дані в таблиці 5.

Проведений на третьому етапі дослідження аналіз виявив зв'язок відповіді на питання «Чи виконувалися особисто Вами сестринські маніпуляції під час практичних занять?» з курсом студента ($p = 0,001$) – «Так» частіше відповідали студенти V та VI курсів. Подібний стан показника «р» зафіксовано під час аналізу відповідей на питання «Чи вважаєте Ви достатньою кількість годин, що було виділено на опанування високо функціональних обстежень (ендоскопічні дослідження, спіральна комп'ютерна томографія, УЗД-обстеження тощо)?» з курсом студента ($p < 0,001$). «Так» частіше відповідали студенти III та V курсів.

Такий же показник «р» мають відповіді на питання «Чи мали Ви достатню кількість годин практичної роботи в лабораторії для опанування навичок і набуття необхідних компетенцій?» з курсом студента ($p < 0,001$) – «Так» частіше відповідали студенти III та VI курсів.

Аналіз відповідей на попереднє питання і питання «Чи використовувалися під час виробничої практики діагностичні технології?» виявив відмінність між показниками «р» ($p < 0,001$ та $p = 0,030$) проте мають ідентичність приналежності студентів до III та VI курсів, оскільки при відповіді на це питання

Таблиця 3

**Ступінь задоволеності респондентів від проходження практичних занять
в Університетській клініці у порівнянні з іншими клінічними базами кафедр**

Питання		Кількість осіб у групах					p
		1 (n=3)	2 (n=12)	3 (n=160)	4 (n=186)	5 (n=83)	
Чи виконувалися особисто Вами сестринські маніпуляції під час практичних занять?	Так	2 (66,7)	5 (41,7)	100 (62,5)	96 (51,6)	42 (50,6)	0,282
	Ні	1 (33,3)	2 (16,7)	13 (8,1)	17 (9,1)	10 (12)	
	Не пам'ятаю	0 (0)	5 (41,7)	47 (29,4)	73 (39,2)	31 (37,3)	
Чи використовувалися під час виробничої практики діагностичні технології?	Так	2 (66,7)	4 (33,3)	68 (42,5)	51 (27,4)	26 (31,3)	0,111
	Ні	1 (33,3)	1 (8,3)	18 (11,3)	30 (16,1)	11 (13,3)	
	Не пам'ятаю	0 (0)	7 (58,3)	74 (46,3)	105 (56,5)	46 (55,4)	
Чи мали Ви достатню кількість годин практичної роботи в лабораторії для опанування навичок і набуття необхідних компетенцій?	Так	3 (100)	5 (41,7)	80 (50)	70 (37,6)	35 (42,2)	0,072
	Більше ні, ніж так	0 (0)	3 (25)	52 (32,5)	59 (31,7)	30 (36,1)	
	Не відвідували	0 (0)	4 (33,3)	28 (17,5)	57 (30,6)	18 (21,7)	
Чи задоволені Ви навчанням з проведення функціональної діагностики (електрокардіографія) в Університетській клініці?	Так	3 (100)	5 (41,7)	62 (38,8)	74 (39,8)	39 (47)	0,097
	Ні	0 (0)	2 (16,7)	46 (28,8)	33 (17,7)	15 (18,1)	
	Не було	0 (0)	5 (41,7)	52 (32,5)	79 (42,5)	29 (34,9)	
Чи вважаєте Ви достатньою кількість годин, що було виділено на опанування високо функціональних обстежень (ендоскопічні дослідження, спіральна комп'ютерна томографія, УЗД-обстеження тощо)?	Так	2 (66,7)	4 (33,3)	68 (42,5)	65 (34,9)	34 (41)	0,253
	Ні	1 (33,3)	3 (25)	56 (35)	69 (37,1)	20 (24,1)	
	Зовсім не було	0 (0)	5 (41,7)	36 (22,5)	52 (28)	29 (34,9)	

Примітка. Для порівняння використано критерій хі-квадрат.

«Так» частіше відповідали студенти саме III та VI курсів.

Окрім того, при проведенні аналізу показників ще одного питання з таблиці 4 виявлено зв'язок відповіді на питання «Чи задоволені Ви навчанням з проведення функціональної діагностики (електрокардіографія) в Університетській клініці?» з курсом студента ($p=0,006$) – «Так» частіше відповідали студенти III курсу.

І нарешті дані таблиці 5 унаочнюють кінцеві результати проведеного дослідження.

Цифрові показники відповідей на питан-

ня «Чи задоволені Ви процесом напрацювання практичних навичок «у ліжка пацієнта» в Університетській клініці НМУ?» виявилися майже однаковими з показниками до питання «Чи достатньо часу було виділено для опанування практичних навичок використання медичного обладнання Університетської клініки під час практичних занять?» з курсом студента ($p<0,001$). В обох випадках студенти IV курсу дали вищу оцінку, ніж студенти V та VI курсів ($p < 0,05$).

Окрім того виявлено зв'язок відповіді на

Таблиця 4

**Ступінь задоволеності респондентів від проходження практичних занять
в Університетській клініці у порівнянні з іншими клінічними базами кафедр залежно від курсу**

Питання		Курс				P
		III (n=33)	IV (n=188)	V (n=99)	VI (n=124)	
Чи виконувалися особисто Вами сестринські маніпуляції під час практичних занять?	Так	13 (39,4)	87 (46,3)	61 (61,6)	84 (67,7)	0,001
	Ні	2 (6,1)	20 (10,6)	11 (11,1)	10 (8,1)	
	Не пам'ятаю	18 (54,5)	81 (43,1)	27 (27,3)	30 (24,2)	
Чи використовувалися під час виробничої практики діагностичні технології?	Так	16 (48,5)	48 (25,5)	36 (36,4)	51 (41,1)	0,030
	Ні	2 (6,1)	30 (16)	16 (16,2)	13 (10,5)	
	Не пам'ятаю	15 (45,5)	110 (58,5)	47 (47,5)	60 (48,4)	
Чи мали Ви достатню кількість годин практичної роботи в лабораторії для опанування навичок і набуття необхідних компетенцій?	Так	17 (51,5)	63 (33,5)	39 (39,4)	74 (59,7)	< 0,001
	Більше ні, ніж так	13 (39,4)	50 (26,6)	44 (44,4)	37 (29,8)	
	Не відвідували	3 (9,1)	75 (39,9)	16 (16,2)	13 (10,5)	
Чи задоволені Ви навчанням з проведення функціональної діагностики (електрокардіографія) в Університетській клініці?	Так	15 (45,5)	87 (46,3)	37 (37,4)	44 (35,5)	0,006
	Ні	5 (15,2)	26 (13,8)	24 (24,2)	41 (33,1)	
	Не було	13 (39,4)	75 (39,9)	38 (38,4)	39 (31,5)	
Чи вважаєте Ви достатньою кількість годин, що було виділено на опанування високо функціональних обстежень (ендоскопічні дослідження, спіральна комп'ютерна омографія, УЗД-обстеження тощо)?	Так	15 (45,5)	68 (36,2)	45 (45,5)	45 (36,3)	< 0,001
	Ні	8 (24,2)	49 (26,1)	34 (34,3)	58 (46,8)	
	Зовсім не було	10 (30,3)	71 (37,8)	20 (20,2)	21 (16,9)	

Примітка. Для порівняння використано критерій хі-квадрат.

питання «Визначить особистий ступінь задоволеності від проходження практичних занять в Університетській клініці у порівнянні з іншими клінічними базами кафедр?» з курсом студента ($p<0,001$), оскільки студенти IV курсу дали вищу оцінку, ніж студенти V та VI курсів ($p<0,05$). Також студенти IV курсу дали вищу оцінку, ніж студенти VI курсу ($p<0,05$), під час відповідей на питання «Чи навчилися Ви самостійно вимірювати параметри життєдіяльності пацієнта?» з курсом студента ($p=0,012$).

ВИСНОВКИ

Майже всі опитувані надали відповіді на 13 питань анкети, лише незначний відсоток респондентів не надали відповіді на останні 2 питання. Цифрові показники відповідей засвідчили велику різницю між позитивними та негативними відгуками про загальні враження від проходження практики в Університетській клініці (I–III питання анкети). В результаті проведеного порівняння між роботою з медичним обладнанням на клінічних базах кафедр та в

Таблиця 5

Узагальнення результатів дослідження

Питання	Курс				p
	III (n=33)	IV (n=188)	V (n=99)	VI (n=124)	
Чи задоволені Ви процесом напрацювання практичних навичок «у ліжка пацієнта» в Університетській клініці НМУ?	5 (3–8,25)	7 (5–10) ^{3,4}	5 (2–8) ²	5 (2–7) ²	< 0,001
Чи достатньо часу було виділено для опанування практичних навичок використання медичного обладнання Університетської клініки під час практичних занять?	5 (2–7) ²	7 (5–9) ^{1,3,4}	5 (2–7) ²	5 (2–7) ²	< 0,001
Визначить особистий ступінь задоволеності від проходження практичних занять в Університетській клініці у порівнянні з іншими клінічними базами кафедр?	6 (4–8)	7 (5–9) ^{3,4}	5 (3–8) ²	5 (2–7) ²	< 0,001
Чи навчилися Ви самостійно вимірювати параметри життєдіяльності пацієнта?	6 (3,75–8)	7 (5–9) ⁴	6 (3–8)	5 (3–8) ²	0,012

Примітки:

в таблиці представлено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII). Для порівняння показників використано Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна:

- ¹ – відмінність від пацієнтів III курсу статистично значуща, p<0,05;
- ² – відмінність від пацієнтів IV курсу статистично значуща, p<0,05;
- ³ – відмінність від пацієнтів V курсу статистично значуща, p<0,05;
- ⁴ – відмінність від пацієнтів VI курсу статистично значуща, p<0,05.

Університетській клініці не було виявлено статистично значущої відмінності кількості осіб у групах (p=0,941 за критерієм Т-Вілкоксона). Найактивнішими в позитивному оцінюванні рівня задоволеності проходженням практики визнано студентів та VI курсів. Загалом майже всі зауваження та пропозиції респондентів усіх курсів та спеціальностей вказували на потребу збільшення практичних занять та практичних годин роботи з медичним обладнанням.

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

REFERENCES

1. Cohen AB, Restuccia JD, Shwartz M, Drake JE, Kang R, Kralovec P, Holmes SK, Margolin F, Bohr D. A survey of hospital quality improvement activities. Med Care Res Rev. 2008 Oct;65(5):571-95. DOI: 10.1177/1077558708318285.
2. Wagner C, Coppen R, Poortvliet MC. Quality and safety management in hospitals (QSMH): survey manual of the QSMH, July 2006. [cited 2024 May 3 ; published 2008]. Available on: [https://www.semanticscholar.org/paper/Quality-and-safety-management-in-hospitals-\(QSMH\)%3A-Wagner-Coppen/560066d51102963584a3b73ad98ae1e6b0925413](https://www.semanticscholar.org/paper/Quality-and-safety-management-in-hospitals-(QSMH)%3A-Wagner-Coppen/560066d51102963584a3b73ad98ae1e6b0925413)

3. Kleefstra SM, Kool RB, Veldkamp CM, Winters-van der Meer AC, Mens MA, Blijham GH, de Haes JC. A core questionnaire for the assessment of patient satisfaction in academic hospitals in The Netherlands: development and first results in a nationwide study. *Qual Saf Health Care*. 2010 Oct;19(5):e24. DOI: 10.1136/qshc.2008.030825.
4. Gasquet I, Villemainot S, Estaquio C, Durieux P, Ravaud P, Falissard B. Construction of a questionnaire measuring outpatients' opinion of quality of hospital consultation departments. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Aug 4;2:43. DOI: 10.1186/1477-7525-2-43.
5. Jenkinson C, Coulter A, Bruster S, Richards N, Chandola T. Patients' experiences and satisfaction with health care: results of a questionnaire study of specific aspects of care. *Qual Saf Health Care*. 2002 Dec;11(4):335-9. DOI: 10.1136/qhc.11.4.335.
6. Static Survey of Medical Institutions. Medical Clinic Questionnaire. Fundamental statistical survey based on the Statistics Act. Government Statistics. MHLW; 2017 Oct 1. 4 p.
7. Fadhillah M, Oda Y, Emura S, Yoshioka T, Koizumi S, Onishi H, Sakemi T. Patient satisfaction questionnaire for medical students' performance in a hospital outpatient clinic: a cross-sectional study. *Tohoku J Exp Med*. 2011 Dec;225(4):249-54. DOI: 10.1620/tjem.225.249.
8. Krasniuk SP. Determining commitment to the University clinic of O. O. Bogomolets National medical university. *Clinical and preventive medicine*. 2023;2:6-13. DOI: 10.31612/2616-4868.2(24).2023.01

Article history:

Received: 30.04.2024

Revision requested: 04.05.2024

Revision received: 30.05.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

**DETERMINATION OF SATISFACTION OF STUDENTS OF III-VI COURSES PURCHASE OF PRACTICE AT
THE CLINICAL BASES OF DEPARTMENT I IN THE UNIVERSITY CLINIC OF NMU NAMED AFTER O. O.
BOHOMOLTSA**

Krasniuk S.P.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

skrasjuk@i.ua

Background. Every year in the developed countries of the world, more and more attention is paid to the analysis of patient satisfaction with medical institutions, the list of offered medical services and the quality of their provision.

However, an equally important aspect of improving the system of medical institutions should be considered to be the study of the level of satisfaction of medical students with taking practical classes on the basis of health care institutions. Such a judgment is based on the fact that students of medical educational institutions are future employees of the system of health care institutions and it is they who will have to work on improving this system in the future.

Aim: to find out the degree of quality of educational services provided by students of the III-VI courses of the National Medical University named after O. O. Bogomolets by determining the level of satisfaction of education seekers regarding the acquisition of knowledge and the development of practical skills at the clinical bases of the departments and at the University Clinic of NMU.

Materials and methods. The study was based on a survey of students of the III-VI courses regarding the completion of practical classes at the clinical bases of the departments and at the University Clinic of the National Medical University named after O. O. Bogomolets. The purpose of the survey was to establish the level of satisfaction of education seekers with the acquired knowledge and developed practical skills. The methods of the conducted research, in addition to questionnaires, were comparison, specification, and systematic analysis.

Results. 444 respondents took part in the survey - students of the III-VI courses in the specialties "Medicine", "Medicine", "Pediatrics", "Dentistry" of the first-third medical and dental faculties. At the first stage, attention was focused on comparing the number of people in groups when working with medical equipment during practical classes at the clinical bases of the departments and the University Clinic. As a result of the comparison, no statistically significant difference was found in the number of people in the groups when working with medical equipment during practical classes at the clinical bases

of the departments and at the University Clinic ($p=0.941$ according to the T-Wilcoxon test). The second and third stages mainly concerned the analysis of evaluation of the University Clinic. At the second stage, attempts were made to reveal the relationship between the number of people in groups while working with medical equipment during practical classes at the University Clinic and their grades. The third stage of research revealed the difference in the results of the answers of students of the III-IV and V-VI courses.

Conclusion. Almost all respondents provided answers to 13 questions of the questionnaire, only a small percentage of respondents did not provide answers to the last 2 questions. The numerical indicators of the answers showed a big difference between positive and negative feedback about the general impressions of the internship at the University Clinic (Questions I-III of the questionnaire). As a result of the comparison between the work with medical equipment at the clinical bases of the departments and at the University Clinic, no statistically significant difference in the number of people in the groups was found ($p=0.941$ according to the T-Wilcoxon test). Students and 6th year students were recognized as the most active in the positive evaluation of the level of satisfaction with the internship. In general, almost all comments and suggestions of respondents of all courses and specialties pointed to the need to increase practical classes and practical hours of working with medical equipment.

Key words: clinical base of the department, university clinic, medical university student, questionnaire, practical session.

НОВІ СТРАТЕГІЇ У БОРОТБІ ЗІ ЗБУДНИКАМИ ГРИБКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

Гринзовська А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2273-3331>

Бобир В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8310-8011>

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

hrynzovska@nmu.ua

Актуальність. Обумовлена тим що виникла тенденція зростання резистентності до існуючих препаратів для лікування грибкових захворювань. Вирішити дану проблематику можливо лише розробляючи нові формули протигрибкових засобів або вдосконалюючи існуючі; вивчаючи механізми взаємодії препаратів з клітинними стінками грибів та їх екзополісахаридними матрицями; вдосконалюючи методи доставки протигрибкових засобів, такі як DectiSomes, з метою максимальної ефективності та мінімізації побічних ефектів; розширюючи розуміння механізмів імунної відповіді на грибкові інфекції та розробляючи вакцини для профілактики цих захворювань. Дані дослідження спрямовані на покращення методів діагностики, лікування та профілактики грибкових інфекцій з метою підвищення якості життя пацієнтів та зниження загального впливу цих захворювань на громадське здоров'я.

Ціль: полягає в оцінці нових стратегій лікування грибкових інфекцій з метою підвищення ефективності протигрибкових засобів, зменшення їх токсичності та якомога повільнішого формування до них резистентності.

Матеріали та методи. Матеріалами даного дослідження слугували публікації результатів сучасних наукових досліджень щодо вивчення даної тематики. Авторами було опрацьовано 107 джерел з яких було відібрано 45 зважаючи на наукову новизну та результати дослідження. Методами для проведення наукового дослідження стали: системний підхід та системний аналіз, літературний та критичний аналіз.

Результати дослідження доводять перспективи розвитку нових стратегій та методик протигрибкової терапії. За рахунок аналізу результатів клінічних досліджень, що включають оцінку ефективності різних протигрибкових препаратів, можливо визначити, які з них є найбільш ефективними в певних умовах та для конкретних типів грибкових інфекцій. Нові методики базовані на принципі доставки чи дії препарату безпосередньо до цільової області, що дозволяє знизити загальне навантаження на організм. За рахунок кращого проникнення лікарських засобів до шкіри та тканин, можливий кращий контроль над грибковою інфекцією та прискорений процес лікування. А оцінка побічних реакцій та рівня толерантності пацієнтів до різних препаратів допомагає вибрати ті протигрибкові засоби, які найбільш безпечні та комфортні для застосування.

Висновок. Грибкові інфекції продовжують бути серйозною проблемою для громадського здоров'я і розробка нових методів лікування та профілактики є надзвичайно важливою. В цілому, дослідження в цих областях може допомогти розробити нові терапевтичні стратегії, які будуть більш ефективними та безпечними для лікування грибкових інфекцій, що становлять загрозу людства.

Ключові слова: грибкові інфекції, протигрибкові засоби, резистентність, методи діагностики, лікування, громадське здоров'я.

Актуальність. Враховуючи зростаючу смертність від грибкових захворювань, низька ефективність препаратів пояснюється не лише обмеженістю у їх виборі, а й іншими факторами, такими як токсичність та формування резистентності [1].

Протигрибкові препарати, які зараз використовуються в клінічній практиці, не завжди взаємодіють лише з клітинами грибів, через що виникають нецільові ефекти, які випадковим чином розподіляються між клітинами збудника та хворого, здійснючи токсичний вплив на

організм та істотно обмежуючи ефективність протигрибкової терапії [2].

Найбільш поширеними протигрибковими препаратами для місцевого застосування є препарати класу азолів та їх похідні. Разом з тим, сьогодні показано, що мікросопічні гриби здатні формувати резистентність до азольних препаратів через посилення регуляції транспортерів ліків. Посилення регуляції CDR1 / CDR2 і MDR1 досягається за допомогою точкових мутацій у факторах транскрипції TAC1 і MRR1. Подібним чином грибкові клітини

можуть зменшувати спорідненість зв'язування ланостеролу 14- α -деметиلاзи з препаратом через точкові мутації в ERG11, а також підвищувати концентрацію цільового ферменту шляхом активації ERG11[3]. Ми є свідками збільшення азолостійких штамів грибів у всьому світі. Наприклад, у Нідерландах частота резистентних штамів *Aspergillus fumigatus* зросла з 0,79% за 1996–2001 рр. до 7,04% за 2012–2016 рр. [4].

За останні кілька років було досягнуто значного прогресу в галузі вивчення протигрибкових препаратів, однак, обмежений відсоток нових сполук, які зараз проходять клінічні дослідження, свідчить про необхідність інтенсифікації даного процесу як зараз, так і в майбутньому [5].

Ціль: полягає в оцінці нових стратегій лікування грибкових інфекцій з метою підвищення ефективності протигрибкових засобів, зменшення їх токсичності та якомога повільнішого формування до них резистентності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Авторами було опрацьовано 107 джерел з яких було відібрано 45 зважаючи на наукову новизну та результати дослідження. У процесі підготовки статті використовувалися наступні методи:

1. Літературний аналіз: ретельний аналіз наявної літератури, включаючи наукові статті, книги, патенти із відповідної області. Вивчені результати попередніх досліджень, відсортовані згідно тематики, методології та інших параметрів.
2. Систематизація і узагальнення даних: визначення основних тенденцій, виявлення недоліків і встановлення потреби у нових дослідженнях.
3. Критичний аналіз: оцінювання якості і достовірності даних, використаних у літературі. Розгляд сильних та слабких сторін кожного дослідження, а також визначення можливих обмежень методології.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Останнім часом відмічається зростання показників протигрибкової резистентності патогенних грибів. Наприклад, дослідження в Барі (Італія) у 2018 році зафіксували зростання кількості резистентних до флуконазолу штамів *C. albicans* (з 2,3% у 2015 році до 14,2%) [6]. Мультирезистентні види *Candida auris*, які не так давно були виділені, через свою здатність швидко формувати резистентність стали значною загрозою для людства. За останніми даними 79,6% ізолятів *C. auris* є резистентними до флуконазолу, 34,8% і 23,3% резистентні до амфотерицину В та вориконазолу відповідно [7]. Резистентність до протимікробних засобів у царстві грибів може бути викликана різними факторами [8]. За останні кілька років наші знання щодо структурних і функціональних компонентів клітин грибів різко зросли. Зараз ми як ніколи знайомі з різноманітним спектром факторів вірулентності, які клітини грибів використовують в патогенезі інфекції. Усі ці знання можуть бути використані для розробки протигрибкових препаратів, які були б орієнтовані на деякі нові протигрибкові мішені. На рисунку 1 представлені основні стратегії, які можуть забезпечити ефективну протигрибкову терапію і стати важливим фактором у боротьбі з грибовими інфекціями.

1. Вплив на клітинну стінку грибів

Клітинна стінка грибів є важливою мішенню для розробки протигрибкових препаратів. Склад клітинної стінки грибка різниться між видами, але основним компонентом є полісахарид β -(1,3)-глюкан, ковалентно зшитий з хітином, утворюючи первинну структуру каркаса [9].

Манопроотеїни клітинної стінки можна використовувати як потенційні протигрибкові агенти, хоча й з меншим успіхом, порівняно з розробкою ліків, спрямованих на синтез β -1,3-глюкану [10]. Деякі протигрибкові препарати, які присутні на ринку, вже спрямовані на інгібування різних аспектів синтезу клітинної стінки. Наприклад, *Nikkomycin Z* пригнічує утворення структури хітину, процес, необхідний для грибів, але не для ссавців. Описані інгібітори β (1,3)-D-глюкансинтаз належать до



Рис. 1. Сучасні стратегії протигрибкової терапії

циклічних ліпопептидів, гліколіпідів і кислих терпеноїдів [11].

Хоча інгібування $\beta(1,3)$ -D-глюкансинтази є відомим способом дії ряду ехінокандинів, дослідження нових інгібіторів тривають до сьогодні. Ibrexafungerp (раніше SCY-078 або MK-3118) відомий як перший у своєму класі протигрибковий тритерпеноїд, який інгібує біосинтез $\beta(1,3)$ -D-глюкану в клітинній стінці грибка. Ібрексафунгерп та ехінокандін – мішені для $\beta(1,3)$ -D-глюкансинтази не є однако-вими, що означає дуже обмежену перехресну резистентність між резистентними до ехінокандину та ібрексафунгерп штамми [12].

Ге та ін. показали, що 3-заміщені похідні аміно-4-гідроксикумарину можуть знижувати рівень хітину. Протигрибкові агенти, які можуть пригнічувати синтез якоря GPI, це APX001A (молекула на основі піридину 2-аміну), феноксиацетанлід (гепінацин), OGT2468 (похідні родамін-3-оцтової кислоти) і M720. У низьких концентраціях вони ефективні проти видів *Fusarium*, *Aspergillus*, *Candida* та *Scedosporium*. APX001A ефективний проти стійких до каспофунгіну *C. albicans* і *C. auris* [13].

2. Модуляція біосинтезу ергостеролу

Асортимент препаратів, спрямованих на біосинтез ергостеролу, присутніх на фармацевтичному ринку, включає азоли, спрямовані на ланостерол 14- α деметилазу; полієнові препарати, які руйнують ергостероли, розподілені на мембрані; і аліламіни, які є інгібіторами скваленсинтази (Erg1p) [18]. Надмірна експресія транскриптів ERG11 призводить до зниження сприйнятливості до азолів і може бути наслідком або мутацій посилення функції в регуляторі транскрипції Upr2, або збільшення числа копій хромосоми 5 (на якій знаходиться ERG11). Мутації в ERG11 є частими серед азолостійких клінічних штамів грибів [14].

Апігенін, рутин і пальмітинова кислота знижували експресію ERG11 [15].

Мітохондрії в якості потенційних мішеней для розробки нових протигрибкових засобів були відкриті не так давно, вони необхідні для росту клітин і виживання більшості патогенних грибів [16]. Обробка *C. albicans* розмариновою кислотою значно знизила активність мітохондрій *C. albicans*. За допомогою аналізу МТТ було показано, що при застосуванні розмаринової кислоти (0,1 мг/мл) мітохондріаль-

на активність знизилася більш ніж на 50% [17]. Інший природний продукт – берберин, накопичується в мітохондріях грибів і перешкоджає їх діяльності через погіршення потенціалу мітохондріальної мембрани та мітохондріального комплексу. Ця сполука також може захоплювати надмірну експресію Mdr1p хоча і знижує протигрибкову стійкість у *C. albicans*. Крім того, застосування берберину було ефективним також *in vivo*, оскільки воно може подовжити час виживання мишей із розповсюдженням через кров мультирезистентного кандидозу Mdr1p із гіперекспресією [18].

Екстракт насіння папаї (*Carica papaya*) проявляв інгібуючі властивості щодо *C. albicans* за допомогою різних механізмів, включаючи накопичення активних форм кисню та руйнування потенціалу мітохондріальної мембрани [19].

Протигрибковий ефект хілосціфенолу А, природної невеликої молекули, виділеної з китайських печіночників, підкреслюється мінімальною інгібаторною концентрацією 8–32 мкг/мл і фунгіцидною активністю як у планктонному стані, так і в зрілих біоплівках *C. albicans*. Фунгіцидний ефект хілосціфенолу А підтверджено *in vivo* на *Caenorhabditis elegans*. Ця сполука індукує гіперполяризацію потенціалу мітохондріальної мембрани, збільшення виробництва АТФ і внутрішньоклітинного накопичення АФК, а також агрегований розподіл Tom70, що вказує на мітохондріальну дисфункцію як механізм активності [20].

Калопанаксапонін А, тритерпеноїдний сапонін із кори стебла *Kalopanax pictus* здійснює свою протигрибкову дію шляхом збільшення генерації АФК. Надлишкові АФК перешкоджають дихальним ланцюгам і згодом викликають дисфункцію мітохондрій. Фунгіцидна активність калопанаксапоніну А також базується на перешкодженні проникності клітинної мембрани [21].

Похідні мефлехіну в їхніх субінгібаторних концентраціях пригнічують експресію факторів вірулентності грибів, таких як філаментация *C. albicans* і утворення/меланізація капсули *C. neoformans*. Механізм дії цих похідних є багатоцільовим і базується на порушенні як

мітохондріальних, так і вакуолярних функцій. Сполука ариламідин Т-2307 може вибірково порушувати мітохондріальну активність у дріжджів за допомогою механізму, заснованого на інгібуванні комплексів дихального ланцюга. Ця сполука діє шляхом інгібування комплексів дихальних ланцюгів III і IV як у *Saccharomyces cerevisiae*, так і в *C. albicans* і згодом індукує зниження внутрішньоклітинного рівня АТФ у дріжджових клітинах. Т-2307 є селективним інгібітором і мало впливає на комплекси дихальних ланцюгів мітохондрій [22]. Пептид ToAP2D виявляв протигрибкову активність щодо *Sporothrix globosa*; він пригнічував ріст *S. globosa*, посилював апоптоз і індукував деформацію та розрив клітин грибів. Лікування ToAP2D знизило рівень потенціалу мітохондріальної мембрани та підвищило рівень ROS. Його протигрибковий потенціал був підтверджений у дослідженні *in vivo* на мишах [23].

3. Інгібіція клітинного ефлюксу

Одним із механізмів протигрибкової резистентності штамів *Candida*, стійких до азольних протигрибкових препаратів, є активація АТФ-зв'язуючих генів касетного транспортера CDR1 і CDR2. Нові агенти, які будуть націлені на грибові ефлюксні насоси, можуть стати основою для комбінованої терапії, що посилює азол [24].

Подібним чином астрагалін також був здатний знижувати регуляцію CDR1. Інший флавоноїд, кемпферол, може знижувати регуляцію генів CDR1 і CDR2 у стійких до флуконазолу *C. albicans* [25]. Антимікробна дія гідрохлориду берберину, традиційного для китайської медицини, пов'язана зі зменшенням внутрішньоклітинного відтоку флуконазолу шляхом зниження регуляції CDR1, тоді як поліненасичені жирні кислоти можуть зменшувати відтік із клітин *C. krusei*. Похідні бензоксазолу можуть перешкоджати як ефлюксу клітин, так і синтезу ергостеролу в *C. albicans* [26].

4. Вплив на різні метаболічні шляхи та ферменти

Для розробки нових протигрибкових стратегій можна націлитися на різні метаболічні шляхи, які включають метаболізм N-ацетил-

глюкозаміну, метаболізм трегалози, біосинтез ліпідів та інші важливі процеси в клітинах грибів [27]. Крім того, різні ферменти в грибкових клітинах є одними з потенційних мішеней для розробки ліків, оскільки вони є незамінними для росту грибів і вірулентності [28]. Ряд продуктів досліджувався як інгібітори метаболічних шляхів та/або грибкових ферментів, деякі з них представлені в таблиці 1. Зокрема вказано, що антимікробний пептид, AMP-17, перешкоджає основним метаболічним шляхам *C. albicans*, включаючи ті, що пов'язані з окисним фосфорилуванням, деградацією РНК, метаболізмом пропаноату та метаболізмом жирних кислот [28]. Отримані з аполіпопротеїну В (ApoB) пептиди також виявляли протигрибкові властивості [29]. Аналіз дії тiazолідинонів, проведений за допомогою молекулярного докінгу, молекулярної динаміки та аналізів інгібування ферментів, показав, що вони можуть інгібувати фермент карбоангідразу [30]. Дослідження Venkata et al. і Ansari et al. довели можливість інгібування гліюксилатного циклу *C. albicans* ваніліном і монотерпеноїдом перилового спирту [31].

5. Боротьба з різними аспектами вірулентності

Утворюючи біоплівки, грибкові патогени здатні уникнути знищення імунними клітинами, такими як нейтрофіли та моноцити. Для підвищення стійкості біоплівки гриби використовують низку механізмів — високу щільність клітин, обмеження росту та поживних речовин, існування персистентних клітин, експресію генів протигрибкової стійкості та збільшення вмісту стеролів у клітинній мембрані. Стійкість біоплівок також посилюється позаклітинним матриксом завдяки його складній структурі, що складається з білків, вуглеводів, ліпідів і позаклітинної ДНК [32].

Багато патогенних грибів можуть змінювати свою морфологію — ознака, яка зазвичай тісно пов'язана з їх вірулентністю. Морфологічні зміни є дуже звичною та оперативною стратегією виживання численних патогенів в організмах ссавців. Основні грибкові патогени можуть рости в різних морфологічних формах, включаючи дріжджі, псевдогіфи та

гіфи. Шлях сAMP-РКА (циклічна аденозин-монофосфат-протеїнкіназа А) і шляхи молекулярного шаперону Hsp90 використовуються для контролю цих морфологічних змін у багатьох патогенних для людини грибах [33]. Для *C. albicans* визначальною характеристикою є його здатність переключатися між дріжджами, псевдогіфами та гіфами під час інфекції та хвороби. Гіфальна форма служить основою для біоплівок і пов'язана з вірулентністю даних мікроорганізмів [34].

Різні продукти, в тому числі з природних джерел, досі вивчалися через їхню антибіоплівкову активність, однак пошуки ефективних антибіоплівкових агентів тривають до сьогодні. Через стійкість біоплівки існує нагальна потреба в розробці протигрибкових препаратів, які могли б впоратися зі здатністю грибкових патогенів їх утворювати. За даними останніх досліджень, потенційними інгібіторами біоплівки можуть бути різноманітні речовини. Розмаринова кислота, рослинна поліфенольна сполука, може запобігти утворенню біоплівки через помірне зниження вмісту екзополісахариду (EPS) у матриці біоплівки [18]. Подібним чином каннабідіол — неспсихоактивний фітоканабіноїд, що виробляється *Cannabis sativa*, і уснінова кислота — вторинний метаболіт листя шайника, зменшують товщину біоплівки [35].

Екстракт *Artemisia absinthium* продемонстрував антибіоплівкову активність — зменшення виробництва EPS. Механізм антимікробної активності *A. absinthium* полягає в порушенні цілісності мембрани. Подібним чином, екстракт, отриманий з *Ononis spinosa*, мав антибіоплівковий потенціал проти деяких штамів *Candida*. Антимікробний пептид VLL-28, виділений з фактора транскрипції археїв, також значно зменшував здатність грибів утворювати біоплівки, тоді як його протигрибкова активність була заснована на пошкодженні клітинної стінки [36].

Фотодинамічна терапія може ефективно впливати на біоплівки, утворені *C. auris*, особливо в поєднанні з фотосенсибілізуючими сполуками. Нанокмплес фітохімічного куркуміну та софороліпиду впливає на біоплівку та гіфи *C. albicans* за допомогою різноманітних

механізмів, включаючи пригнічення зв'язаних генів вірулентності та резистентності, таких як регуляторні гени гіф SAP4, HWP1 та HYR1, а також RAS1 та ERG11. Катехол при застосуванні в концентраціях 2–256 мкг/мл міг, залежно від дози, пригнічувати утворення біоплівки та гіф *C. albicans*, він також пригнічував гідролази, що секретуються факторами вірулентності і знижував рівні EPS у матриці біоплівки. Дані КППЦР показали, що застосування катехолу індукує значне зниження регуляції RAS1, HWP1 і ALS3, генів, пов'язаних із грибовим патогенезом. Було оцінено антигіфальну активність камфори (0,125 мг/мл) і евкаліптолу (23 мг/мл) проти клінічного ізоляту *C. albicans*. Обидві сполуки викликали помітне зменшення кількості гіфальних клітин і блокували гіфальний перехід. В інших дослідженнях показано повне інгібування гіф *C. albicans* 0,01% камфорою [37].

Біатріоспорин D — фенольна сполука, виділена з ендоліхенічного гриба *Biatriospora* sp. Він впливає на різні прояви вірулентності *C. albicans*, включаючи адгезію, утворення гіф і біоплівки. Дослідження подальших антигіфальних механізмів показали, що біатріоспорин D регулює шлях Ras1-cAMP-Efg1, щоб пригнічувати утворення гіф. Інший природний продукт, емодин (1,3,8-тригідрокси-6-метилантрахінон), виділений із кореневищ *Rheum palmatum* зменшує ріст грибкових гіф у *C. albicans*. Софороліпіди, гліколіпідні біосурфактанти, виділені з *Strmerella bombicola* і шиконін, червоний пігмент, виділений з *Lithospermum erythrorhizon*, також мали антигіфальний потенціал. Наке та ін. пояснюють інгібуючу дію софороліпідів на ріст гіф порушенням експресії специфічних для гіф генів HWP1, ALS1, ALS3, ECE1 і SAP4 [38].

Еукаробустол Е володів протигрибовою дією проти *C. albicans* і, як було виявлено, знижує регуляцію генів, залучених до біосинтезу ергостеролу. Ця сполука блокує перехід дріжджів у гіфу та зменшує гідрофобність клітинної поверхні клітин біоплівки. Інші похідні пептидів, багаті на цистеїн (NCR), пептиди NCR335 і NCR169, можуть зменшити утворення біоплівки та розвиток гіф досліджуваних штамів *Candida* [39].

Згідно з дослідженням Folly et al., протигрибову активність етанольного екстракту листя *Xylosma prockia* та його фракцій було вперше досліджено проти *C. neoformans* та *C. gattii*. У згаданому дослідженні морфометричний аналіз показав, що фракція етилацетату викликає зниження співвідношення поверхня/об'єм для *C. gattii* та *C. neoformans*, а також знижує рівні ергостеролу в клітинній мембрані гриба. Mayer і Kronstad продемонстрували інгібуючий ефект *Bacillus safensis*, який потужно блокує кілька ключових факторів вірулентності *C. neoformans*, таких як зменшення загального розміру клітини та повне блокування утворення грибкової капсули [40].

6. Протигрибові вакцини

Одним із рішень для пацієнтів, які борються з високим ризиком кандидозу, може бути профілактична вакцинація — довготривалий захід, який використовується для зменшення частоти загострень грибкових інфекцій. Існують різні виклики в цій галузі досліджень, включаючи широку варіативність і пластичність грибів, наявність попередньо встановленої імунологічної толерантності, а також проблеми з просуванням захисних реакцій пам'яті у пацієнтів, які борються з порушенням адаптивного імунітету [41].

Дослідження *in vivo* на мишах показали високу ефективність вакцин проти грибкових патогенів, включаючи види *Candida*, *Cryptococcus* і *Aspergillus*. Допоміжні результати були отримані за допомогою вакцин, виготовлених із живих ослаблених і вбитих грибів, «сирих» екстрактів, композицій рекомбінантних субодиниць, а також вакцин з нуклеїновою кислотою, як розглянуто вище. Імунотерапевтичний підхід, заснований на пептидній вакцині, використовувався в дослідженні *in silico*, під час якого проводився скринінг протеома *Candida* та ідентифіковано найбільш імунодомінантні епітопи HLA класу I, HLA класу II та В-клітин. В інших дослідженнях виділено білки адгезину *C. auris* із послідовністю та структурною гомологією Als3, основного адгезину/інвазину *C. albicans*. Коли мишей вакцинували NDV-3A (вакцина на основі N-кінця білка Als3, сформованого з галу-

ном), вони виробляли анти-Als3p антитіла, які розпізнавали *C. auris* *in vitro*, порушували його здатність утворювати біоплівки та посилювали вплив макрофагів задля знищення грибка. Подібним чином вакцинація NDV-3A індукувала значні рівні протигрибкової імунної відповіді та захищала мишей із пригніченим імунитетом від інфекції *C. auris* [72]. Вакцинація мишей Sap2-parapsilosis, рекомбінантною секретованою аспартилпротеазою (rSap2), отриманою з *Candida parapsilosis*, призводила до збільшення виживаності під час системної інфекції *C. tropicalis*. Ця вакцина індукує як гуморальний, так і клітинний імунітет і вона забезпечує більш високі титри Sap2-індукованих антитіл, які корисні для боротьби з системним кандидозом. Також були проведені дослідження вакцини проти *Aspergillus fumigatus*. Вважається, що підвищена імуногенність, індукована інактивованими дріжджовими клітинами fbp1 Δ , може забезпечити захист від наступної інфекції вірулентним вихідним штамом. Убиті fbp1 Δ -клітини також захищали мишей із виснаженими CD4 + Т-клітинами та забезпечували значний перехресний захист від ряду інвазивних грибкових патогенів, таких як *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii* та *A. fumigatus*, разом із частковим захистом від *C. albicans* [42].

7. Трансформаційна технологія націлювання

DectiSomes — це ліпосоми, наповнені лікарськими засобами, вкриті білками, які націлюють їх на клітинні стінки грибів та їх екзополісахаридні матриці. DectiSomes наближає протигрибкові препарати до клітин грибка, щоб підвищити їх локальну концентрацію та знизити їх концентрацію в клітинах хворого, тим самим знижуючи ефективну дозу препарату в мг/кг, необхідну для боротьби з патогеном, зменшуючи токсичний вплив на організм та дозволяючи тимчасово розширені схеми лікування [43].

В організмі людини дектин-1 (англ. Dectin-1) і дектин-2 (англ. Dectin-2) є рецепторами збудника лектину С-типу, які реагують на грибові інфекції і сигналізують імунній системі про поточну інфекцію. DectiSomes використовує

дані рецептори для пан-протигрибкового націлювання ліпосом, заповнених лікарськими засобами, на бета-глюкан або альфа-маннани нові олігосахариди грибів. Ліпосоми, націлені на дектин, специфічно зв'язуються з клітинними стінками та секретованими матрицями екзополісахаридів еволюційно різноманітних грибкових патогенів, включаючи *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* і *Cryptococcus neoformans* [44].

Доказ того, що DectiSomes є більш ефективними, ніж нецільові препарати, вперше був отриманий в дослідженнях зв'язування та знищення грибкових клітин *in vitro*. DEC1-AmB-LL та DEC2-AmB-LL зв'язуються з клітинними стінками та ефективніше з матрицями екзополісахаридів *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* та *Cryptococcus neoformans*, вирощених *in vitro*, у 50–200 разів сильніше, ніж нецільові AmB-LL. Ліпосоми, навантажені AmB, покриті дектином-2 (DEC2-AmB-LL), зв'язуються з екзополісахаридом, що виділяється *A. fumigatus*. DEC2-AmB-LL зв'язуються на порядки більш ефективно з *A. fumigatus* на всіх стадіях розвитку від конідії до гіфи, ніж нецільові ліпосоми, AmB-LL. Відповідно, DEC2-AmB-LL інгібують та/або знищують *A. fumigatus* у 10-90 разів ефективніше *in vitro* [45].

Таким чином, грибові інфекції продовжують бути серйозною проблемою для громадського здоров'я і розробка нових методів лікування та профілактики є надзвичайно важливою. В цілому, дослідження в цих областях може допомогти розробити нові терапевтичні стратегії, які будуть більш ефективними та безпечними для лікування грибкових інфекцій, що становлять загрозу людства.

ВИСНОВКИ

Зростання рівня резистентності до антифунгальних препаратів у грибів є серйозною загрозою для громадського здоров'я, оскільки це призводить до складнощів у лікуванні грибкових інфекцій. В результаті проведеного аналізу досліджень можна зробити наступні висновки:

1. Дослідження резистентності грибів до протигрибкових препаратів може відкрити нові шляхи для розробки ефективних стратегій лікування, які мають на меті подолати дану проблему.

2. Необхідно продовжувати дослідження боротьби з різними аспектами вірулентності грибів, зокрема, націлюватись на біоплівки, які є ключовими для їхньої патогенності. Розуміння механізмів стійкості біоплівок дозволяє розробляти нові стратегії лікування для подолання цієї проблеми.

3. Мітохондрії можуть стати потенційними цілями для нових протигрибкових засобів. Деякі природні продукти, такі як розмаринова кислота, берберин, екстракт насіння папайї, хілосціфенол А та калопанаксапонін А, мають протигрибкову активність за рахунок впливу саме на мітохондрії грибів.

4. Зосередження на різних метаболічних шляхах та ферментах в клітинах грибів відкриває можливості для розробки нових протигрибкових засобів, оскільки ці шляхи та ферменти є незамінними для росту та виживання грибів, а також для їхньої вірулентності.

5. Ферменти хітинсинтази є ключовими факторами в синтезі клітинної стінки грибів та можуть бути привабливими мішенями для розробки протигрибкових препаратів.

6. Профілактична вакцинація має можливість стати довгостроковим заходом для зменшення частоти інфекцій, пов'язаних із *Candida*.

7. Трансформаційні технології, відомі як DectiSomes дозволяють знизити ефективну дозу препарату, необхідну для боротьби з грибовою інфекцією, тим самим зменшуючи токсичний вплив на організм людини.

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. Su H, Han L, Huang X. Potential targets for the development of new antifungal drugs. *J Antibiot (Tokyo)*. 2018 Nov;71(12):978-991. DOI: 10.1038/s41429-018-0100-9.
2. Meagher RB, Lewis ZA, Ambati S, Lin X. Aiming for a bull's-eye: Targeting antifungals to fungi with dectin-decorated liposomes. *PLoS Pathog*. 2021 Jul 22;17(7):e1009699. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009699.
3. Spampinato C, Leonardi D. *Candida* infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *Biomed Res Int*. 2013;2013:204237. DOI: 10.1155/2013/204237.
4. Buil JB, Snelders E, Denardi LB, Melchers WJG, Verweij PE. Trends in Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*, the Netherlands, 1994-2016. *Emerg Infect Dis*. 2019 Jan;25(1):176-178. DOI: 10.3201/eid2501.171925.
5. Mota Fernandes C, Dasilva D, Haranahalli K, McCarthy JB, Mallamo J, Ojima I, Del Poeta M. The Future of Antifungal Drug Therapy: Novel Compounds and Targets. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Jan 20;65(2):e01719-20. DOI: 10.1128/AAC.01719-20.
6. Bavaro DF, Balena F, Ronga L, Signorile F, Romanelli F, Stolfi S, Sparapano E, De Carlo C, Mosca A, Monno L, Angarano G, Saracino A. Emerging issue of fluconazole-resistant candidemia in a tertiary care hospital of southern Italy: time for antifungal stewardship program. *J Mycol Med*. 2022 Mar;32(1):101206. DOI: 10.1016/j.mycmed.2021.101206.
7. Hu S, Zhu F, Jiang W, Wang Y, Quan Y, Zhang G, Gu F, Yang Y. Retrospective Analysis of the Clinical Characteristics of *Candida auris* Infection Worldwide From 2009 to 2020. *Front Microbiol*. 2021 May 20;12:658329. DOI: 10.3389/fmicb.2021.658329.
8. Arastehfar, A.; Gabaldón, T.; Garcia-Rubio, R.; Jenks, J.D.; Hoenigl, M.; Salzer, H.J.F.; Ilkit, M.; Lass-Flörl, C.; Perlin, D.S. Drug-Resistant Fungi: An Emerging Challenge Threatening Our Limited Antifungal Armamentarium. *Antibiotics* 2020, 9, 877.
9. Curto MÁ, Butassi E, Ribas JC, Svetaz LA,

- Cortés JCG. Natural products targeting the synthesis of $\beta(1,3)$ -D-glucan and chitin of the fungal cell wall. Existing drugs and recent findings. *Phytomedicine*. 2021 Jul 15;88:153556. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153556.
10. Ibe C, Munro CA. Fungal cell wall: An underexploited target for antifungal therapies. *PLoS Pathog*. 2021 Apr 22;17(4):e1009470. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009470.
11. Larwood DJ. Nikkomycin Z-Ready to Meet the Promise? *J Fungi (Basel)*. 2020 Oct 30;6(4):261. DOI: 10.3390/jof6040261.
12. Jallow S, Govender NP. Ibrexafungerp: A First-in-Class Oral Triterpenoid Glucan Synthase Inhibitor. *J Fungi (Basel)*. 2021 Feb 25;7(3):163. DOI: 10.3390/jof7030163.
13. Mann PA, McLellan CA, Koseoglu S, Si Q, Kuzmin E, Flattery A, Harris G, Sher X, Murgolo N, Wang H, Devito K, de Pedro N, Genilloud O, Kahn JN, Jiang B, Costanzo M, Boone C, Garlisi CG, Lindquist S, Roemer T. Chemical Genomics-Based Antifungal Drug Discovery: Targeting Glycosylphosphatidylinositol (GPI) Precursor Biosynthesis. *ACS Infect Dis*. 2015 Jan 9;1(1):59-72. DOI: 10.1021/id5000212.
14. Lv QZ, Yan L, Jiang YY. The synthesis, regulation, and functions of sterols in *Candida albicans*: Well-known but still lots to learn. *Virulence*. 2016 Aug 17;7(6):649-59. DOI: 10.1080/21505594.2016.1188236.
15. Flowers SA, Colón B, Whaley SG, Schuler MA, Rogers PD. Contribution of clinically derived mutations in ERG11 to azole resistance in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Jan;59(1):450-60. DOI: 10.1128/AAC.03470-14.
16. Prasath KG, Tharani H, Kumar MS, Pandian SK. Palmitic Acid Inhibits the Virulence Factors of *Candida tropicalis*: Biofilms, Cell Surface Hydrophobicity, Ergosterol Biosynthesis, and Enzymatic Activity. *Front Microbiol*. 2020 May 8;11:864. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00864.
17. Li D, Calderone R. Exploiting mitochondria as targets for the development of new antifungals. *Virulence*. 2017 Feb 17;8(2):159-168. DOI: 10.1080/21505594.2016.1188235.
18. Ivanov M, Kostic M, Stojkovic D, Sokovic M. Rosmarinic acid–Modes of antimicrobial and antibiofilm activities of common plant polyphenol. *S. Afr. J. Bot*. 2022, 146, 521–527.
19. Tong Y, Zhang J, Sun N, Wang XM, Wei Q, Zhang Y, Huang R, Pu Y, Dai H, Ren B, Pei G, Song F, Zhu G, Wang X, Xia X, Chen X, Jiang L, Wang S, Ouyang L, Xie N, Zhang B, Jiang Y, Liu X, Calderone R, Bai F, Zhang L, Alterovitz G. Berberine reverses multidrug resistance in *Candida albicans* by hijacking the drug efflux pump Mdr1p. *Sci Bull (Beijing)*. 2021 Sep 30;66(18):1895-1905. DOI: 10.1016/j.scib.2020.12.035.
20. Zhang T, Chen W. The *Candida albicans* Inhibitory Activity of the Extract from Papaya (*Carica papaya* L.) Seed Relates to Mitochondria Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 25;18(9):1858. DOI: 10.3390/ijms18091858.
21. Zheng S, Chang W, Zhang M, Shi H, Lou H. Chiloscyphenol A derived from Chinese liverworts exerts fungicidal action by eliciting both mitochondrial dysfunction and plasma membrane destruction. *Sci Rep*. 2018 Jan 10;8(1):326. DOI:10.1038/s41598-017-18717-9.
22. Li Y, Shan M, Zhu Y, Yao H, Li H, Gu B, Zhu Z. Kalopanaxsaponin A induces reactive oxygen species mediated mitochondrial dysfunction and cell membrane destruction in *Candida albicans*. *PLoS One*. 2020 Nov 30;15(11):e0243066. DOI: 10.1371/journal.pone.0243066.
23. Yan T, An L, Chen F. Recombinant phage displaying ToAP2D peptide with antifungal activity against *Sporothrix globosa*. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 7;13:1022651. DOI: 10.3389/fphar.2022.1022651.
24. Holmes AR, Cardno TS, Strouse JJ, Ivnitski-Steele I, Keniya MV, Lackovic K, Monk BC, Sklar LA, Cannon RD. Targeting efflux pumps to overcome antifungal drug resistance. *Future Med Chem*. 2016 Aug;8(12):1485-501. DOI: 10.4155/fmc-2016-0050. Epub 2016 Jul 27.
25. Shao J, Zhang M, Wang T, Li Y, Wang C. The roles of CDR1, CDR2, and MDR1 in kaempferol-induced suppression with fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Pharm Biol*. 2016;54(6):984-92. DOI: 10.3109/13880209.2015.1091483.
26. Staniszevska M, Kuryk Ł, Gryciuk A, Kawalec J, Rogalska M, Baran J, Łukowska-Chojnacka E,

- Kowalkowska A. In Vitro Anti-Candida Activity and Action Mode of Benzoxazole Derivatives. *Molecules*. 2021 Aug 18;26(16):5008. DOI: 10.3390/molecules26165008.
27. Wijnants S, Vreys J, Van Dijck P. Interesting antifungal drug targets in the central metabolism of *Candida albicans*. *Trends Pharmacol Sci*. 2022 Jan;43(1):69-79. DOI: 10.1016/j.tips.2021.10.003.
 28. Ivanov M, Ćirić A, Stojković D. Emerging Antifungal Targets and Strategies. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 2;23(5):2756. DOI: 10.3390/ijms23052756.
 29. Dell'Olmo E, Gaglione R, Cesaro A, Cafaro V, Teertstra WR, de Cock H, Notomista E, Haagsman HP, Veldhuizen EJA, Arciello A. Host defence peptides identified in human apolipoprotein B as promising antifungal agents. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021 Mar;105(5):1953-1964. DOI: 10.1007/s00253-021-11114-3.
 30. Güzel-Akdemir Ö, Carradori S, Grande R, Demir-Yazıcı K, Angeli A, Supuran CT, Akdemir A. Development of Thiazolidinones as Fungal Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 22;21(8):2960. DOI: 10.3390/ijms21082960.
 31. Kuplińska A, Rząd K. Molecular targets for antifungals in amino acid and protein biosynthetic pathways. *Amino Acids*. 2021 Jul;53(7):961-991. DOI: 10.1007/s00726-021-03007-6.
 32. Kernien JF, Snarr BD, Sheppard DC, Nett JE. The Interface between Fungal Biofilms and Innate Immunity. *Front Immunol*. 2018 Jan 10;8:1968. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01968..
 33. Li Z, Nielsen K. Morphology Changes in Human Fungal Pathogens upon Interaction with the Host. *J Fungi (Basel)*. 2017;3(4):66. DOI: 10.3390/jof3040066.
 34. Bar-Yosef H, Vivanco Gonzalez N, Ben-Aroya S, Kron SJ, Kornitzer D. Chemical inhibitors of *Candida albicans* hyphal morphogenesis target endocytosis. *Sci Rep*. 2017 Jul 18;7(1):5692. DOI: 10.1038/s41598-017-05741-y.
 35. Feldman M, Sionov RV, Mechoulam R, Steinberg D. Anti-Biofilm Activity of Cannabidiol against *Candida albicans*. *Microorganisms*. 2021 Feb 20;9(2):441. DOI: 10.3390/microorganisms9020441.
 36. Ivanov M, Gašić U, Stojković D, Kostić M, Mišić D, Soković M. New Evidence for *Artemisia absinthium* L. Application in Gastrointestinal Ailments: Ethnopharmacology, Antimicrobial Capacity, Cytotoxicity, and Phenolic Profile. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Jul 22;2021:9961089. DOI: 10.1155/2021/9961089.
 37. Ivanov M, Kannan A, Stojković DS, Glamoclija J, Calhella RC, Ferreira ICFR, Sanglard D, Soković M. Camphor and Eucalyptol-Anticandidal Spectrum, Antivirulence Effect, Efflux Pumps Interference and Cytotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 6;22(2):483. DOI: 10.3390/ijms22020483.
 38. Yan Y, Tan F, Miao H, Wang H, Cao Y. Effect of Shikonin Against *Candida albicans* Biofilms. *Front Microbiol*. 2019 May 14;10:1085. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01085.
 39. Szerencsés B, Gácsér A, Endre G, Domonkos I, Tiricz H, Vágvölgyi C, Szolomajer J, Howan DHO, Tóth GK, Pfeiffer I, Kondorosi É. Symbiotic NCR Peptide Fragments Affect the Viability, Morphology and Biofilm Formation of *Candida* Species. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 1;22(7):3666. DOI: 10.3390/ijms22073666.
 40. Folly MLC, Ferreira GF, Salvador MR, Sathler AA, da Silva GF, Santos JCB, Dos Santos JRA, Nunes Neto WR, Rodrigues JFS, Fernandes ES, da Silva LCN, de Freitas GJC, Denadai ÂM, Rodrigues IV, Mendonça LM, Monteiro AS, Santos DA, Cabrera GM, Siless G, Lang KL. Evaluation of in vitro Antifungal Activity of *Xylosma prockia* (Turcz.) Turcz. (Salicaceae) Leaves Against *Cryptococcus* spp. *Front Microbiol*. 2020 Feb 6;10:3114. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03114.
 41. Tso GHW, Reales-Calderon JA, Pavelka N. The Elusive Anti-Candida Vaccine: Lessons From the Past and Opportunities for the Future. *Front Immunol*. 2018 Apr 27;9:897. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00897.
 42. Ambati S, Ellis EC, Pham T, Lewis ZA, Lin X, Meagher RB. Antifungal Liposomes Directed by Dectin-2 Offer a Promising Therapeutic

- Option for Pulmonary Aspergillosis. mBio. 2021 Feb 23;12(1):e00030-21. DOI: 10.1128/mBio.00030-21.
43. Ambati S, Ferarro AR, Kang SE, Lin J, Lin X, Momany M, Lewis ZA, Meagher RB. Erratum for Ambati et al., "Dectin-1-Targeted Antifungal Liposomes Exhibit Enhanced Efficacy". mSphere. 2019 Mar 6;4(2):e00121-19. DOI: 10.1128/mSphere.00121-19.
44. Ambati S, Ellis EC, Lin J, Lin X, Lewis ZA, Meagher RB. Dectin-2-Targeted Antifungal Liposomes Exhibit Enhanced Efficacy. mSphere. 2019 Oct 30;4(5):e00715-19. DOI: 10.1128/mSphere.00715-19.
45. Ambati S, Ferarro AR, Kang SE, Lin J, Lin X, Momany M, Lewis ZA, Meagher RB. Dectin-1-Targeted Antifungal Liposomes Exhibit Enhanced Efficacy. mSphere. 2019 Feb 13;4(1):e00025-19. DOI: 10.1128/mSphere.00025-19.

Article history:

Received: 11.01.2024

Revision requested: 15.01.2024

Revision received: 10.02.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

NEW STRATEGIES IN COMBATING FUNGAL PATHOGENS

Hrynzovska A.A., Bobyr V.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

hrynzovska@nmu.ua

Background. The relevance of the research is driven by the emerging trend of increasing resistance to existing drugs for the treatment of fungal infections. Addressing this issue is only possible by developing new formulations of antifungal agents or improving existing ones; studying the mechanisms of interaction of drugs with fungal cell walls and their exopolysaccharide matrices; refining delivery methods of antifungal agents, such as DectiSomes, for maximum effectiveness and minimizing side effects; expanding understanding of the immune response mechanisms to fungal infections and developing vaccines for the prevention of these diseases. The research aims to improve methods of diagnosis, treatment, and prevention of fungal infections to enhance the quality of life for patients and reduce the overall impact of these diseases on public health.

Aim: To evaluate new treatment strategies for fungal infections to increase the effectiveness of antifungal agents, reduce their toxicity, and slow down the development of resistance.

Materials and Methods: The materials for this study included publications of results from contemporary scientific research on the topic. The methods used for conducting the research were: a systematic approach and analysis, literary and critical analysis.

Results. Prove the prospects for developing new strategies and techniques for antifungal therapy. By analyzing the results of clinical studies, including the assessment of the effectiveness of various antifungal drugs, it is possible to determine which ones are most effective under certain conditions and for specific types of fungal infections. New methodologies based on the principle of delivering or acting directly on the target area allow reducing the overall burden on the body. Better penetration of drugs into the skin and tissues allows for better control of fungal infection and accelerated healing process. Evaluating side reactions and patient tolerance levels to different drugs helps select antifungal agents that are the safest and most comfortable to use.

Conclusion. Fungal infections continue to be a serious public health problem, and the development of new treatment and prevention methods is extremely important. Overall, research in these areas can help develop new therapeutic strategies that are more effective and safer for treating fungal infections, which pose a threat to humanity.

Key words: fungal infections, antifungal agents, resistance, diagnostic methods, treatment, public health.

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ПРОГНОСТИЧНІ МОДЕЛІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРЕЦИЗІЙНОЇ МЕДИЦИНИ (аналітичний огляд літератури)

Сердюк А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, Дніпро, Україна

Актуальність. Одним із пріоритетних напрямів розвитку сучасної медицини є прогностика, метою якої є підвищення точності та достовірності прогнозів результатів, пов'язаних із захворюваннями. При цукровому діабеті (ЦД) задачею прецизійної медицини є адаптація методів діагностики та лікування до підгруп населення зі схожими характеристиками для досягнення максимальної ефективності. Нині більшість методів прогнозування надто вузько орієнтовані на рівень глюкози крові, що робить перспективним широке впровадження підходів прецизійної медицини.

Ціль: визначити фактори ризику, існуючі прогностичні моделі та можливості прецизійної медицини для підвищення ефективності діагностики та лікування діабетичної ретинопатії (ДР).

Матеріали та методи. Пошук джерел української та іноземної літератури для аналітичного огляду було проведено за ключовими словами за допомогою відкритої медичної наукової бази PubMed (США). На першому етапі було відібрано 470 джерел, з яких для даної статті було відібрано 46.

Результати. Встановлено, що прогресія ДР на початкових стадіях є послідовним, значущим і незалежним предиктором проліферативної ДР. Стан сітківки відображає вплив системного середовища і, у свою чергу, має прогностичне значення для серцево-судинних, ниркових і інших ускладнень. Більшість нових біомаркерів ще потрібно випробувати у клінічній практиці, що потребує додаткових досліджень для прогнозування ДР та клінічних результатів її лікування. Більшість моделей як предиктори включають вік, стать, етнічну приналежність, а також змінні, що пов'язані зі способом життя: тютюнопаління, історія хвороби, глікований гемоглобін та тривалість ЦД. Збільшення віку пацієнтів, тривалість ЦД та супутня артеріальна гіпертензія є незалежними предикторами мікросудинних ускладнень. Нами зібрана база даних, що включає 359 пацієнтів (359 очей) з ЦД 2 типу з ДР різної тяжкості, результатами клінічного, офтальмологічного та лабораторного обстеження. Проводиться розробка моделей прогнозу прогресії та ефективності індивідуалізованого лікування.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична ретинопатія, фактори ризику, прогностичні моделі, прецизійна медицина.

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД), як і його ускладнення, є глобальною пандемією, рівень захворюваності на діабет зростає в усьому світі. За даними Міжнародної діабетичної федерації, в 2021 поширеність ЦД у всьому світі становила 10,5% серед дорослих у віці від 20 до 79 років, ще 374 мільйони схильні до ризику розвитку діабету, при цьому принаймні половина діабетиків не обізнані про своє захворювання [1].

До 2045 року глобальна поширеність ЦД становитиме 783 млн. осіб, діабет стане 7-ю причиною смертності у світі. При цьому майже половина пацієнтів, які вмирають від ускладнень ЦД, молодше 60 років. Офіційна поширеність ЦД в Україні у 2019 році склала 8,4%,

продемонструвавши зростання приблизно на 25% з 2007 до 2019 року [2].

ЦД є однією з основних причин незадовільного стану здоров'я та високих витрат на лікування в Україні у зв'язку з тим, що лише близько 25% пацієнтів мають стійку компенсацію ЦД, при цьому діагностовано лише близько двох третин передбачуваних випадків, що потребує вдосконалення скринінгових заходів [3].

Найбільш частим ускладненням ЦД є діабетична ретинопатія (ДР) – патологія, що загрожує втратою зору [4]. Вважається, що ДР розвивається у двох третин пацієнтів із ЦД 2 типу та 90% пацієнтів із ЦД 1 типу [5]. Захворюваність на ДР зростає у всьому світі і стає глобальною проблемою суспільної охорони

здоров'я [5]. У всьому світі загальна поширеність будь-якої ДР становить близько 34,6%, з них 6,96% для проліферативної ДР (ПДР), 6,81% для діабетичного макулярного набряку (ДМН) та 10,2% для ДР, що загрожує зору, при цьому найвищий рівень захворюваності був зареєстрований в Африці (35,90%), Північній Америці та Карибському басейні (33,30%), а найнижчий – у Південній та Центральній Америці (13,37%) [6]. ДР є основною причиною порушень зору аж до сліпоти у працездатному віці [5, 6]. У більшості хворих на діабет ДР прогресує після 20 років захворювання, при цьому 70% хворих на ЦД не знають про свій статус ДР, а близько половини пацієнтів з нелікованою ПДР засліпнуть протягом 5 років, що лягає важким економічним тягарем на сім'ї, системи охорони здоров'я та суспільство [5].

Наявність ДР взаємопов'язана з підвищеним ризиком системних судинних ускладнень, таких як інсульт, ішемічна хвороба серця та серцева недостатність, нефропатія [1, 2].

Спрямовані на запобігання ДР прогностичні заходи дозволяють планувати обсяги скринінгу, індивідуальні підходи до методів лікування, а також розробляти стратегії охорони здоров'я, що, безсумнівно, є економічно ефективним [6]. Для прогнозування діабетичних ускладнень розроблено чимало прогностичних моделей, проте концепція точного прогнозу (прецизійне моделювання) як компонента точної медицини, все ще перебуває у зародковому стані та потребує подальших епідеміологічних та клінічних досліджень [7, 8].

Одним із пріоритетних напрямів розвитку сучасної медицини є прогностика, метою якої є підвищення точності та достовірності прогнозів результатів, пов'язаних із захворюваннями. При ЦД прецизійна медицина наголошує на адаптації методів діагностики та лікування до підгруп населення зі схожими характеристиками, мінімізуючи при цьому помилки та ризики при максимальній ефективності [9]. Нині більшість методів прогнозування недостатньо інформативні, надмірно складні і надто вузько орієнтовані на рівень глюкози крові, що робить перспективним широке впроваджен-

ня підходів прецизійної медицини в клінічну практику [10].

Ціль: визначити фактори ризику, існуючі прогностичні моделі та можливості прецизійної медицини для підвищення ефективності діагностики та лікування діабетичної ретинопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук джерел української та іноземної літератури для аналітичного огляду було проведено за ключовими словами: цукровий діабет, діабетична ретинопатія, фактори ризику, прогностичні моделі, прецизійна медицина за допомогою відкритої медичної наукової бази PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 470 джерел, з яких для даної статті було відібрано 46.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Прогностичні моделі ґрунтуються на аналізі лонгітюдних даних, виділяючи фактори ризику та пов'язуючи їх з ускладненням [7]. Іншими словами існуючі прогностичні моделі можуть використовуватися для оцінки індивідуального ризику відповідних ускладнень на основі індивідуальних профілів ризику, такі моделі надають інформацію про потенційні підгрупи пацієнтів та їх потреби в лікуванні [7]. При цьому відсутність стандартизованих підходів до трактування результатів та недоступність складних для вимірювання діагностичних компонентів в практичних дослідженнях є проблемними пунктами щодо порівняння різних моделей і оцінювання їх ефективності [7]. До того ж, етіопатологічна взаємозалежність вторинних діабетасоційованих захворювань ускладнює прогноз діабетичних ускладнень [11].

Важливим є також склад статистичної вибірки, що використовується для розробки моделі, оскільки вихідні ризики та оціночні критерії, включені в прогностичні моделі, за-

сновані на середньому значенні та залежать від похідної когорти, що потенційно суперечить концепції прецизійного запобігання, оскільки не відображає ризик у меншинах чи підгрупах різнорідних вибірок [7]. Більш висока однорідність індивідуальних характеристик у вибірці пов'язана з нижчою дискримінаційною здатністю і, таким чином, може ускладнити ідентифікацію факторів, що точно передбачають події в підгрупах пацієнтів [12].

Відповідно, однією з найскладніших завдань є розробка і валідація різних моделей прогнозування для конкретних підгруп, зважаючи на те, що для цього необхідні достатні розміри статистичної групової вибірки, повторні вимірювання або змінні, що залежать від часу та відображають прогресування і стадійність супутньої патології [7].

Прецизійна прогностика включає такі аспекти: прогностичні моделі макро- і мікросудинних ускладнень та загальної смертності з використанням звичайних клінічних даних; потенційну корисність неklasичних маркерів ризику; використання прецизійної прогностики в клінічній практиці [7]. Більшість моделей як предиктори включають такі демографічні характеристики, як вік, стать (як коваріанти або шляхом оцінки моделей, специфічних для статі), етнічну приналежність, а також змінні, що пов'язані зі способом життя: тютюнопаління, історія хвороби, глікований гемоглобін (HbA1c) або тривалість ЦД [7, 9]. Встановлено, що збільшення віку пацієнтів, тривалість ЦД та супутня артеріальна гіпертензія є незалежними предикторами мікросудинних ускладнень при ЦД 2 типу [13].

Епідеміологічні дослідження виявили високу кореляцію між судинними ускладненнями ЦД [14]. Показано, що у людей із ЦД 2 типу окремі мікросудинні ускладнення вказують на серцево-судинний ризик краще, ніж класичні фактори ризику, такі як артеріальний тиск, HbA1c та холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [15]. Виявлено, що ДР тісно взаємопов'язана з ризиком розвитку діабетичної хвороби нирок (ДХН) та є сильним предиктором інсульту та серцево-судинних захворювань (ССЗ) [14].

Результати багатьох досліджень показали, що ДР відповідальна за посилення та передбачає подвоєння смертності від ССЗ при ЦД [16]. У пацієнтів з ЦД 2 типу та ПДР спостерігається більш важка кальцифікація коронарних артерій та більш висока ймовірність розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у порівнянні з пацієнтами без ДР, у зв'язку з чим було зроблено висновок про те, що у безсимптомних пацієнтів із ЦД 2 типу наявність ПДР може бути предиктором ІХС та що ДР є маркером ризику ССЗ [17]. У пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР частіше спостерігається атеросклероз сонних артерій, повідомляється також про значний зв'язок збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій з ДР та захворюванням периферичних судин [18]. Супутня діабетична кардіоміопатія була діагностована у пацієнтів з ДР, що далеко зайшла; доведено, що хворі з ДМО і ПДР мають або матимуть хронічну або рецидивну серцеву недостатність [19]. Як маркер коронарного мікросудинного захворювання розглядалося також звуження артеріол сітківки [20].

Біологічні маркери ДР

Ризик виникнення ДР та її прогресування залежить від безлічі системних та очних факторів, таких як вік, артеріальна гіпертензія, чоловіча стать, тривалість ЦД, діабетична невропатія, ДХН, рівень глюкози в крові натще, вміст загального холестерину і тригліцеридів у сироватці. При цьому предиктором прогнозування може бути будь-який час після встановлення діагнозу ЦД та ДР, але до виникнення ПДР [21].

Вважається, що ризик розвитку ДР здебільшого пов'язаний з рівнем HbA1c та тривалістю ЦД, проте захворювання може виникнути навіть за достатнього рівня контролю глюкози, що підтверджує участь інших факторів ризику в патофізіології ДР [22]. Довгий час вважалося, що індуковане гіперглікемією пошкодження судин та запалення відіграють важливу роль у патогенезі мікроваскулопатії сітківки, проте достовірно доведено, що нейродегенерація сітківки незалежно сприяє розвитку ДР [23]. Існує також припущення, що фактори ризику ДР можуть бути несумісні при різних течіях

ЦД 2 типу, що потребує подальшого вивчення [24].

Окремі предиктори, що входять до статистичних моделей прогнозування макро- та мікросудинних ускладнень в осіб з ЦД об'єднуються у категорії, що включають: вік, стать, етнічну приналежність, статус куріння, вік при завершенні формальної освіти; індекс маси тіла (ІМТ), коло талії, співвідношення розмірів талії та стегон, рівень фізичної активності; систолічний АТ, діастолічний АТ, артеріальну гіпертензію, лікування артеріальної гіпертензії – які приймаються пацієнтом гіпотензивні препарати, статини, використання діуретиків та нітратів, інгібітори аеніотензин-перетворювального ферменту; рівні загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), відношення загального холестерину до ЛПВЩ, ЛПНЩ, холестерин не-ЛПНЩ, триацилгліцероли; HbA1c, рівень глюкози натще та його коливання; тривалість та тип ЦД; пероральні гіпоглікемічні засоби та/або використання інсуліну; наявність ССЗ, ІХС, застійної серцевої недостатності, інсульту, аортокоронарного шунтування, миготливої аритмії в анамнезі, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, пульсовий тиск, частоту серцевих скорочень; ниркову недостатність, інші захворювання нирок, мікро- або макроальбумінурію, сечову кислоту, креатинин сироватки, співвідношення альбумін/креатинин у сечі, альбумін, кліренс креатинину; ампутацію в анамнезі, виразку в анамнезі; невропатію, відсутність чутливості к монофіламенту, відсутність пульсу на стопах; ретинопатію, сліпоту в анамнезі; рівні лейкоцитів, гемоглобіну, гематокриту, С-реактивного протеїну, показник депривації, ревматоїдний артрит, хронічну інфекцію шкіри, сечову кислоту, антикоагулянти, фібриноген фактор VII, діету, мікоз стоп та/або оніхомікоз [7].

Нами була поставлена задача виявити найбільш інформативні критерії для визначення ризику розвитку та прогресії ДР. Для цього дані 359 пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР були опрацьовані у електронній базі даних. Вік пацієнтів склав від 38 до 92 років, жінок було 173 (48,2%), чоловіків – 186 (51,8%). Стаж діабету складав від 3 до 35 років. Були проаналізовані наяв-

ність діабетичних ускладнень (полінейропатія, діабетична стопа, нефропатія, енцефалопатія, мікроангіопатія, гепатопатія), режим лікування; артеріальний тиск; вміст у крові глюкози, HbA1c, холестерину, ліпопротеїдів, тригліцеридів, показники коагулограми. Непроліферативну ДР мали 189 (52,6%) пацієнтів, препроліферативну – 96 (26,7%) і ПДР – 74 (20,7%). Макулопатію мали 112 (31,2%) пацієнтів, а ДМН – 71 (19,8%). Всім пацієнтам виконана оптична когерентна томографія з визначенням центральної товщини та об'єму сітківки. Пацієнтів лікували із застосуванням консервативної терапії, лазерної фотокоагуляції, ін'єкцій анти-VEGF антитіл та хірургічного втручання. Результати лікування оцінювали через 1 і 2 роки. На даний час виконуються математичні розрахунки з побудовою прогностичних одна- та багатфакторних, а також нейромережових моделей.

Прогностичні моделі ДР

Існує кілька прогностичних моделей для різних мікросудинних захворювань, що стосуються оцінки абсолютного ризику ДР [25]. Більшість моделей засновані на статистичних вибірках з Європи, США або Канади або їх комбінаціях, як предиктори більшість з них включають HbA1c і тривалість ЦД [26, 27].

Системи комп'ютерної діагностики, що розробляються в даний час, значно спростили процес регулярної перевірки зору у пацієнтів з ЦД, ставши потужними інструментами для класифікації зображень сітківки [28]. Так, модель DenseNet 121 досягла точності 97,3%, перевершивши аналогічні моделі, і продемонструвала можливості швидкої класифікації, що дозволяє застосовувати її в медицині в режимі реального часу [29].

Найбільш статистично інформативними та прогностично ефективними в когорті Diabetes Care System (DCS), що складається з більш ніж 10 000 осіб із ЦД 2 типу, виявилися моделі T. Aspelund et al. (2011) [30], F. Semeraro et al. (2011) [31], S. Tanaka et al. (2013) [32] та J. Hippisley-Cox et al. (2015) [33]. Ці моделі містять легковимірювані предиктори, що підвищує їхню придатність для клінічної практики, до того ж вони показали більш високу дис-

кримінаційну здатність з більш тяжкою стадією ДР, наприклад, статистика С (95% ДІ) для фотокоагулянтної або ПДР: Т. Aspelund et al. – 0,89 (0,88, 0,91), F. Semeraro et al. – 0,85 (0,84, 0,87) і S. Tanaka et al. 0,83 (0,81, 0,85) [34].

Як прогностичні маркери розглядають клінічні детермінанти і предиктори, що дозволяють розробляти ефективну програму скринінгу ДР, засновану на оцінці ризику [35]. Але всі сучасні скринінгові методи ДР недостатньо точні, відрізняються складністю процесів отримання високоякісних зображень, інвазивністю операцій та високою вартістю, що значною мірою впливає на частку раннього виявлення [36]. У зв'язку з цим відкриття нових біомаркерів ДР є життєво важливим завданням, оскільки їх високочутливе, своєчасне та специфічне виявлення важливе для точної діагностики та забезпечує краще розуміння етіопатогенетичних механізмів, що лежать в основі ДР [37].

Метаболічні біомаркери ДР

В даний час пошук біомаркерів зосереджено переважно на пізніх фазах захворювання, при тому, що запалення і нейрональна дисфункція передують судинним змінам сітківки. У зв'язку з цим розробка біомаркерів, особливо метаболічних, для визначення ранніх стадій ДР набуває особливої актуальності і стане ключовим завданням для майбутніх досліджень [38, 39]. Метаболічні біомаркери крові, що є основним ланцюгом для раннього виявлення ДР, включають білки, глікопротеїни, поліпептиди та амінокислоти, з яких білки є найбільш поширеними [38]. В останні роки найбільш вивченими вважаються такі потенційні біомаркери ДР [39]:

- маркери запалення: цитокіни сироватки, склоподібного тіла, водянистої вологи (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-17, МСР-1, ФНП- α , ІФН- γ); молекули адгезії у сироватці (ICAM-1, VCAM-1); маркери імунних клітин сироватки (мРНК F4/80, NF- κ B, MIP-1 α); білки у сироватці та водянистій волозі (довгий пентраксин 3; РТХ3); білки в склоподібному тілі (ретинол-зв'язуючий білок 3; RBP3);
- показники ангиогенезу: фактори росту у сироватці та склоподібному тілі (VEGF-A,

VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF, FGF23); ангиопоетин у сироватці (ANGPTL3);

- маркери, пов'язані із позаклітинними везикулами: білки плазми (TNFAIP8, PAHTEC, CCR5);
- фактори, пов'язані з атеросклерозом: ліпіди сироватки (тригліцериди, ЛПНЩ); індекси атерогенності сироватки і плазми;
- мультиоміксні біомаркери: метаболіти сироватки (12-гідроксіейкозатетраєнова кислота, 2-піперидон); білки слізної рідини (ліпофілін А, лактотрансферин, лізоцим С, ліпокалін 1, мамаглобін В); мікроРНК плазми, сироватки, склоподібного тіла, водянистої вологи (Mir-34a, Mir-145, Mir-92a, Mir-375).

Практичні аспекти використання деяких біомаркерів

Більшість досліджень виявили позитивну кореляцію між підвищеним рівнем HbA1c і частотою виникнення та прогресування ПДР, за винятком двох досліджень, у ході яких виявлено, що рівень HbA1c статистично значимо пов'язаний з прогресуванням ПДР в однофакторному, але не багатопараметричному регресійному аналізі [40, 41]. Довгострокове дослідження, проведене М. Nordwall та його колегами (2015), рекомендувало для запобігання розвитку ПДР підтримувати цільовий рівень HbA1c нижче 7,6%, оскільки в жодного з 451 учасників їх дослідження з рівнем нижче 7,6% не розвинулася ПДР протягом 22-річного періоду спостережень [42].

Тривалість ЦД є найчастіше оцінюваним прогностичним фактором ПДР, але такі дані суперечливі [14]. Так, зв'язок між більшою тривалістю ЦД 2 типу і підвищеним ризиком ПДР був виявлений тільки в дослідженнях, де вихідний рівень HbA1c не враховувався [43]. В іншій роботі стверджують, що тривалість ЦД 2 типу все ж таки є незалежним предиктором розвитку ПДР [44]. При тому, що тривалість ЦД вважається ключовим предиктором розвитку та прогресування ДР незалежно від глікемічного контролю, у низці досліджень встановлено, що у людей з непроліферативною ДР інтенсивний глікемічний контроль може не давати жодних переваг з точки зору прогнозу прогресії [8, 17, 24].

У ряді досліджень було виявлено, що систолічний тиск не є незалежним предиктором розвитку ПДР [44], зв'язок між підвищенням діастолічного тиску та частотою ПДР через 4 роки спостереження був незначним, а через 10 років – вищі його рівні були пов'язані з підвищеним ризиком ПДР у групі пацієнтів похилого віку, які приймали інсулін.

Підвищена жорсткість аорти була ідентифікована як прогностичний маркер ДР і периферичної нейропатії [35]. При цьому є повідомлення про відсутність значущого зв'язку між УЗД-параметрами патології сонних артерій та наявністю або тяжкістю ДР [11].

Дослідження останніх років вказують на те, що хоча тривалість ЦД, гіперглікемія, артеріальна гіпертонія і гіперліпідемія можуть мати значення для визначення ризику ДР, але вони не можуть повністю пояснити вкрай варіабельне прогресування непроліферативної ДР в ПДР [45].

Ряд досліджень дають підтвердження тому факту, що етнічна приналежність не впливала на ризик ПДР [41, 44]. На противагу цьому, W.S. Gange та його колеги (2021) виявили, що пацієнти латиноамериканського походження схильні до підвищеного ризику ПДР у порівнянні з представниками білої національності [46].

Вік постановки діагнозу ЦД менше 12 років є незалежним фактором ризику прогресування ПДР у людей з ЦД 1 типу, при ЦД 2 типу хворі у віці від 65 до 74 років схильні до більш високого ризику ПДР в порівнянні з особами середнього і молодшого віку [46].

ВИСНОВОК

Таким чином, прогресія ДР на початкових стадіях є послідовним, значущим і незалежним предиктором ПДР, причому більш висока тяжкість непроліферативної ДР збільшує ризик ПДР. При включенні показника тяжкості ДР з багатоваріантних регресійних моделей, вплив інших факторів ризику, спочатку пов'язаних з ПДР, більше не спостерігався, що свідчило про те, що сітківка відображає вплив системного середовища і, як наслідок, зміни у сітківці мають більший прогностичне значення, ніж самі

фактори ризику. Більшість нових біомаркерів ще потрібно випробувати у клінічній практиці, що також потребує додаткових досліджень для прогнозування ДР та клінічних результатів її лікування.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation Diabetes Facts and Figures. [(accessed on 9 July 2023)]. Available on: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
3. Stuart RM, Khan O, Abeysuriya R, Kryvchun T, Lysak V, Bredikhina A, Durdykulyieva N, Mykhailets V, et al. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv Res.* 2020 May 11;20(1):409. DOI: 10.1186/s12913-020-05261-y.
4. Naserrudin NA, Jeffree MS, Kaur N, Syed Abdul Rahim SS, Ibrahim MY. Diabetic retinopathy among type 2 diabetes mellitus patients in Sabah primary health clinics-Addressing the underlying factors. *PLoS One.* 2022 Jan 28;17(1):e0261249. DOI: 10.1371/journal.pone.0261249.
5. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. *Ophthalmologica.* 2020;243(1):9-20. DOI: 10.1159/000502387.
6. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021 Nov;128(11):1580-1591. DOI: 10.1016/j.optha.2021.04.027.
7. Schiborn C, Schulze MB. Precision prognostics

- for the development of complications in diabetes. *Diabetologia*. 2022 Nov;65(11):1867-1882. DOI: 10.1007/s00125-022-05731-4.
8. Dai L, Wu L, Li H, Cai C, Wu Q, Kong H, Liu R, Wang X, Hou X, Liu Y, Long X, Wen Y, Lu L, Shen Y, Chen Y, Shen D, Yang X, Zou H, Sheng B, Jia W. A deep learning system for detecting diabetic retinopathy across the disease spectrum. *Nat Commun*. 2021 May 28;12(1):3242. DOI: 10.1038/s41467-021-23458-5.
 9. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, McCarthy MI, Nolan JJ, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020 Sep;63(9):1671-1693. DOI: 10.1007/s00125-020-05181-w.
 10. Griffin S. Diabetes precision medicine: plenty of potential, pitfalls and perils but not yet ready for prime time. *Diabetologia*. 2022 Nov;65(11):1913-1921. DOI: 10.1007/s00125-022-05782-7.
 11. Drinkwater JJ, Davis TME, Davis WA. The relationship between carotid disease and retinopathy in diabetes: a systematic review. *Cardiovasc Diabetol*. 2020a May 6;19(1):54. DOI: 10.1186/s12933-020-01023-6.
 12. Vergouwe Y, Moons KG, Steyerberg EW. External validity of risk models: Use of benchmark values to disentangle a case-mix effect from incorrect coefficients. *Am J Epidemiol*. 2010 Oct 15;172(8):971-80. DOI: 10.1093/aje/kwq223.
 13. Seid MA, Akalu Y, Gela YY, Belsti Y, Diress M, Fekadu SA, Dagnew B, Getnet M. Microvascular complications and its predictors among type 2 diabetes mellitus patients at Dessie town hospitals, Ethiopia. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Aug 17;13(1):86. DOI: 10.1186/s13098-021-00704-w.
 14. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, Wong DT, Evans M. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):467-478. DOI: 10.1111/dom.13550.
 15. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):431-455. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.05.005.
 16. Munjral S, Maindarkar M, Ahluwalia P, Puvvula A, Jamthikar A, Jujaray T, Suri N, Paul S, et al. Cardiovascular Risk Stratification in Diabetic Retinopathy via Atherosclerotic Pathway in COVID-19/Non-COVID-19 Frameworks Using Artificial Intelligence Paradigm: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022 May 14;12(5):1234. DOI: 10.3390/diagnostics12051234.
 17. Liu Y, Li J, Ma J, Tong N. The Threshold of the Severity of Diabetic Retinopathy below Which Intensive Glycemic Control Is Beneficial in Diabetic Patients: Estimation Using Data from Large Randomized Clinical Trials. *J Diabetes Res*. 2020 Jan 17;2020:8765139. DOI: 10.1155/2020/8765139.
 18. Alonso N, Traveset A, Rubinat E, Ortega E, Alcubierre N, Sanahuja J, Hernández M, Betriu A, Jurjo C, Fernández E, Mauricio D. Type 2 diabetes-associated carotid plaque burden is increased in patients with retinopathy compared to those without retinopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Mar 18;14:33. DOI: 10.1186/s12933-015-0196-1.
 19. Ambrish Avate D.S.S., Dr. Relation of CIMT to various Micro & Macro-vascular complications of Diabetes. *Int. J. Med. Res*. 2018. 2018;3:11–14.
 20. MacGillivray TJ, Trucco E, Cameron JR, Dhillon B, Houston JG, van Beek EJ. Retinal imaging as a source of biomarkers for diagnosis, characterization and prognosis of chronic illness or long-term conditions. *Br J Radiol*. 2014 Aug;87(1040):20130832. DOI: 10.1259/bjr.20130832.
 21. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D, Hogg RE, Lawrenson JG, Takwoingi Y, Lois N. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 22;2(2):CD013775. DOI: 10.1002/14651858.CD013775.pub2.
 22. Cardoso CRL, Leite NC, Dib E, Salles GF. Predictors of Development and Progression of

- Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes: Importance of Blood Pressure Parameters. *Sci Rep.* 2017 Jul 7;7(1):4867. DOI: 10.1038/s41598-017-05159-6.
23. Soni D, Sagar P, Takkar B. Diabetic retinal neurodegeneration as a form of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol.* 2021 Sep;41(9):3223-3248. DOI: 10.1007/s10792-021-01864-4.
24. Li Z, Tong J, Liu C, Zhu M, Tan J, Kuang G. Analysis of independent risk factors for progression of different degrees of diabetic retinopathy as well as non-diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients. *Front Neurosci.* 2023 Apr 6;17:1143476. DOI: 10.3389/fnins.2023.1143476.
25. Van der Heijden AA, Nijpels G, Badloe F, Lovejoy HL, Peelen LM, Feenstra TL, Moons KGM, Sliker RC, Herings RMC, Elders PJM, Beulens JW. Prediction models for development of retinopathy in people with type 2 diabetes: systematic review and external validation in a Dutch primary care setting. *Diabetologia.* 2020 Jun;63(6):1110-1119. DOI: 10.1007/s00125-020-05134-3.
26. Dagliati A, Marini S, Sacchi L, Cogni G, Teliti M, Tibollo V, De Cata P, Chiovato L, Bellazzi R. Machine Learning Methods to Predict Diabetes Complications. *J Diabetes Sci Technol.* 2018 Mar;12(2):295-302. DOI: 10.1177/1932296817706375.
27. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernandez R, Oke J, Sivaprasad S, Gazis A, Stratton IM. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess.* 2015 Sep;19(74):1-116. DOI: 10.3310/hta19740.
28. Elsharkawy M, Sharafeldeen A, Soliman A, Khalifa F, Ghazal M, El-Daydamony E, Atwan A, Sandhu HS, El-Baz A. A Novel Computer-Aided Diagnostic System for Early Detection of Diabetic Retinopathy Using 3D-OCT Higher-Order Spatial Appearance Model. *Diagnostics (Basel).* 2022 Feb 11;12(2):461. DOI: 10.3390/diagnostics12020461.
29. Yasashvini R, Raja Sarobin MV, Panjanathan R, Jasmine SG, Anbarasi LJ "Diabetic Retinopathy Classification Using CNN and Hybrid Deep Convolutional Neural Networks" *Symmetry* 2022 Sep;14(9):1932. DOI: 10.3390/sym14091932.
30. Aspelund T, Thornórisdóttir O, Olafsdóttir E, Gudmundsdóttir A, Einarssdóttir AB, Mehlsen J, Einarsson S, Pálsson O, Einarsson G, Bek T, Stefánsson E. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2011 Oct;54(10):2525-32. DOI: 10.1007/s00125-011-2257-7.
31. Semeraro F, Parrinello G, Cancarini A, Pasquini L, Zarra E, Cimino A, Cancarini G, Valentini U, Costagliola C. Predicting the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2011 Sep-Oct;25(5):292-7. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2010.12.002.
32. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H, Ohashi Y. Japan Diabetes Complications Study Group; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care.* 2013 May;36(5):1193-9. DOI: 10.2337/dc12-0958.
33. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction equations to estimate future risk of blindness and lower limb amputation in patients with diabetes: cohort study. *BMJ.* 2015 Nov 11;351:h5441. DOI: 10.1136/bmj.h5441.
34. Saputro SA, Pattanapruteep O, Pattanateepaporn A, Karmacharya S, Thakkinstian A. Prognostic models of diabetic microvascular complications: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2021 Nov 1;10(1):288. DOI: 10.1186/s13643-021-01841-z.
35. Ghamdi AHA. Clinical Predictors of Diabetic Retinopathy Progression; A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(3):242-247. DOI: 10.2174/1573399815666190215120435.
36. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and Care of Patients with Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1629-1637. DOI: 10.1056/NEJMra1909637.

37. Tamhane M, Cabrera-Ghayouri S, Abelian G, Viswanath V. Review of Biomarkers in Ocular Matrices: Challenges and Opportunities. *Pharm Res.* 2019 Jan 23;36(3):40. DOI: 10.1007/s11095-019-2569-8.
38. Ren J, Zhang S, Pan Y, Jin M, Li J, Luo Y, Sun X, Li G. Diabetic retinopathy: Involved cells, biomarkers, and treatments. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 9;13:953691. DOI: 10.3389/fphar.2022.953691.
39. Xie Z, Xiao X. Novel biomarkers and therapeutic approaches for diabetic retinopathy and nephropathy: Recent progress and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Nov 25;13:1065856. DOI: 10.3389/fendo.2022.1065856.
40. Cho A, Park HC, Lee YK, Shin YJ, Bae SH, Kim H. Progression of Diabetic Retinopathy and Declining Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2020 Jul 26;2020:8784139. DOI: 10.1155/2020/8784139.
41. Lee CC, Hsing SC, Lin YT, Lin C, Chen JT, Chen YH, Fang WH. The Importance of Close Follow-Up in Patients with Early-Grade Diabetic Retinopathy: A Taiwan Population-Based Study Grading via Deep Learning Model. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 16;18(18):9768. DOI: 10.3390/ijerph18189768.
42. Nordwall M, Abrahamsson M, Dhir M, Fredrikson M, Ludvigsson J, Arnqvist HJ. Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care.* 2015 Feb;38(2):308-15. DOI: 10.2337/dc14-1203.
43. Gui YM, Guo J. The clinical significance of C-peptide for assessing the prognosis of non-proliferative diabetic retinopathy. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology.* 2013;31(8):775-8.
44. Kim YJ, Kim JG, Lee JY, Lee KS, Joe SG, Park JY, Kim MS, Yoon YH. Development and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in Korean patients with type 2 diabetes: the experience of a tertiary center. *J Korean Med Sci.* 2014 Dec;29(12):1699-705. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.12.1699.
45. Sivaprasad S, Pearce E. The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2019 Apr;36(4):424-433. DOI: 10.1111/dme.13868.
46. Gange WS, Lopez J, Xu BY, Lung K, Seabury SA, Toy BC. Incidence of Proliferative Diabetic Retinopathy and Other Neovascular Sequelae at 5 Years Following Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Nov;44(11):2518-2526. DOI: 10.2337/dc21-0228.

Article history:**Received: 02.02.2024****Revision requested: 07.02.2024****Revision received: 01.03.2024****Accepted: 25.06.2024****Published: 30.06.2024**

**RISK FACTORS AND PROGNOSTIC MODELS OF DIABETIC RETINOPATHY AND OPPORTUNITIES OF
PRECISION MEDICINE
(analytical review)**

Serdyuk A. V.

Dnipro State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Background. One of the priority directions of modern medicine development is prognostication, the purpose of which is to increase the accuracy and reliability of forecasts of outcomes related to diseases. In diabetes mellitus (DM), the task of precision medicine is to adapt diagnostic and treatment methods to subgroups of the population with similar characteristics in order to achieve maximum effectiveness. Currently, most forecasting methods are too narrowly focused on the blood glucose level, which makes the wide implementation of precision medicine approaches promising.

Aim: to determine risk factors, existing prognostic models and possibilities of precision medicine to improve the effectiveness of diagnosis and treatment of diabetic retinopathy (DR).

Materials and methods. The search for sources of Ukrainian and foreign literature for the analytical review was conducted keywords using the open medical scientific database PubMed (USA). At the first stage, 470 sources were selected, of which 46 were selected for this article.

Results. It was established that the progression of DR in the initial stages is a consistent, significant and independent predictor of proliferative DR. The condition of the retina reflects the influence of the systemic environment and, in turn, has prognostic value for cardiovascular, renal and other complications. Most of the new biomarkers have yet to be tested in clinical practice, which requires additional studies to predict DR and clinical outcomes of its treatment. Most models include age, sex, ethnicity, and lifestyle variables as predictors: smoking, medical history, glycated hemoglobin, and DM duration. Increasing age of patients, DM duration and concomitant arterial hypertension are independent predictors of microvascular complications. We collected a database including 359 patients (359 eyes) with type 2 diabetes with DR of varying severity, the results of clinical, ophthalmological and laboratory examinations. Models for predicting progression and effectiveness of individualized treatment are being developed.

Key words: diabetes, diabetic retinopathy, risk factors, prognostic models, precision medicine.

IMPACT OF STRESS ON EMOTIONAL HEALTH AND COGNITIVE FUNCTION

Marakushyn D.I. <https://orcid.org/0000-0002-0956-9776>

Bulynina O.D. <https://orcid.org/0009-0007-5792-086X>

Isaieva I.M. <https://orcid.org/0000-0003-2941-5587>

Karmazina I.S. <https://orcid.org/0000-0002-7985-8602>

Maslova N.M. <https://orcid.org/0000-0002-3828-9466>

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

im.isaieva@knmu.edu.ua

Background. Emotional stress can have both a positive effect, which is aimed at adaptation, and a negative one, which affects the higher integrative functions of the brain, and also leads to the development of numerous diseases. In this regard, the problem of establishing the influence of stress factors on the emotional state and cognitive function becomes relevant, which creates the prerequisites for a detailed analysis of the scientific data.

Aim: to investigate the impact of chronic stress on emotional health and to determine the impact of stressful factors on human cognitive functions.

Material and methods. The review included 63 articles, which have been selected using the following keywords: «chronic stress», «cortisol», «cognitive functions», «emotions», «memory», in the databases of scientific medical data PubMed, Scopus and Web of Science. An analysis of the existing research results on the impact of stress on emotional health and cognitive functions was carried out.

Results. Stress causes a multiple effect on the human nervous system, leading to structural changes in different parts of the brain such as atrophy and reduction of brain volume and mass with long-term consequences for the nervous system resulting in impaired cognitive abilities and memory. Alteration of neuronal plasticity, caused by chronic stress, due to dendrite atrophy and decreased spinal density may underlie the depressive disorders. Additionally, chronic inflammation, which also results from prolonged stress, can develop depression and disturb cognitive functions. The hippocampus contains the high density of glucocorticoids receptors, thus increased basal concentration of cortisol may result in functional and structural changes in the hippocampus with atrophy and impaired neurogenesis. Chronic stress can affect cognitive function both acutely and chronically. The acute effect is caused by beta-adrenergic effects, while the chronic effect is caused by long-term changes in gene expression mediated by steroid hormones.

Conclusion. Chronic stress with an increased basal concentration of glucocorticoids affects the hippocampus leading to impaired memory, cognition, and thinking, also increases risk of depression, anxiety disorders.

Key words: chronic stress, cortisol, cognitive functions, emotions, memory.

Background. Stress is a disease of the modern lifestyle. A moderate and controlled eustress has a positive effect on physical and mental health [1], while uncontrollable severe stress – distress – usually results in significant damage of individual's health and increases a risk of cardiovascular diseases [2, 3], mental disorders such as depression and anxiety [4, 5, 6], autoimmune diseases [7], tumors [8].

Studies show that stress causes a multiple negative effect on the human nervous system, resulting in structural changes in some areas of the brain [9]. In conditions of chronic stress, atrophy of brain and reduction of brain volume and mass

[10] as well as structural changes in the brain with long-term consequences for the nervous system [11] and impaired cognitive abilities and memory [12] were found out.

The acute affection of cognitive functions by stress-factors was proved to be associated with catecholamines influence on the central nervous system, whereas chronic alterations were more probably caused by glucocorticoids [13]. It was demonstrated that an impact of chronic stress on memory and learning is related to the hippocampus [14, 15, 16].

Over the past few decades, the role of limbic system, particularly the hippocampus, and

prefrontal cortex in adaptation to stress have been actively investigated and discussed. The findings proved the involvement of mentioned brain structures in development of cognitive dysfunction in stress-conditions [17, 18, 19].

Thus, the large number of investigations devoted to chronic stress influence on mental and physical health resulted in the modern concept of stress-associated development of illness. However, the mechanisms by which the stress chemicals can cause depression are largely undefined.

Aim: to investigate the impact of chronic stress on emotional health and to determine the impact of stressful factors on human cognitive functions.

MATERIAL AND METHODS

The review included 63 articles, which have been selected using the following keywords: «chronic stress», «cortisol», «cognitive functions», «emotions», «memory», in the databases of scientific medical data PubMed, Scopus and Web of Science. An analysis of the existing research results on the impact of stress on emotional health and cognitive functions was carried out.

RESULTS AND DISCUSSION

Stress is a negative life experience followed by physiological, cognitive, emotional and behavioral remodeling aimed at changing the event or adapting to its consequences. Any situation or event that requires adaptation can be experienced as stress [20]. Thus, stress is not defined by negative events only, but also may be driven by positive ones (for example, marriage, school attendance, etc.). If stress lasts a long time or recurs frequently, it becomes chronic [21], that causes a variety of dysfunctions [22]. Currently, it has been stated that stress is one of the causes for most of diseases [23].

In science, there is an idea that emotional stress, as a psycho-emotional state of the subject, is characterized by a complex of psychophysiological, autonomic and hormonal manifestations. Symptoms of emotional stress can be both physical and psychological. Physical symptoms include: heart palpitations or chest pain,

general body aches, headaches, teeth grinding or clenching of the jaws, shortness of breath, dizziness, feeling tired, anxiety, depression, weight loss or gain, gastrointestinal problems, drowsiness or insomnia. Psychological symptoms include: feeling overwhelmed, increased emotionality, trouble remembering, trouble making decisions, impaired concentration, alcohol or drug use [5].

The effectiveness and velocity of adaptation to stressful factors in high extend depend upon the person's capability to anticipate and control a particular stressor as well as upon the rate of functions normalization once equilibrium is restored.

Thus, the stress response, characterized by neuroendocrine and behavioral indices, shows whether a given stressor is manageable or, on the contrary, cannot be managed and, therefore, becomes harmful to the body. This means that not all stimuli that trigger strong neuroendocrine responses are true stressors, but only those that exceed a person's ability to change and adapt. The stress response is formed due to the activation of pituitary-adrenal mechanisms, including the activation of ACTH and adrenocorticoid function of the adrenal glands [24].

With emotional stress, selective disorders of various physiological functions can occur: cardiovascular, gastrointestinal and others. On the background of relative stability of some physiological functions, disorders of others may occur. Thus, emotional stress is a systemic multi-level reaction of the body to a conflict situation. Currently, there is a lot of scientific data on the effects of chronic stress on brain structures [25]. Chronic stress has been shown to be associated with changes in certain areas of the brain. For example, animal studies have described stress-related effects in the prefrontal cortex and limbic system, characterized by a decrease in the volume of some structures and an alteration in neuronal plasticity due to dendrite atrophy and decreased spinal density [26]. These morphological changes are similar to those found in the brains of depressed patients examined posthumously, suggesting that they may underlie the depressive disorders that are often associated with chronic stress in humans.

Thus, Blix E. and colleagues observed atrophy of the basal ganglia and a significant decrease in gray matter in certain areas of the prefrontal cortex in subjects suffering from long-term occupational stress [27].

It should be noted that the mechanisms by which stress chemicals can cause depression are largely undefined, but active research is underway. Thus, Ota K.T. and colleagues (2014) identified a molecular mechanism triggered by chronic stress that promotes neuronal atrophy in prefrontal cortex and limbic system commonly seen in depressed patients, regardless of the cause of the depression [28]. Authors reported the depression of genes which regulate protein synthesis-dependent synaptic plasticity in neurons of prefrontal cortex in chronic stress conditions in experimental rats.

Stress-induced cytokines have also been found to be involved in the development of chronic depression. Chronic inflammation resulting from prolonged stress can contribute in depression development and cognitive functions violation. It should be noted that the biochemical mechanisms underlying cytokine-induced depression are not well defined, but may include alterations in serotonin and glutamatergic transmission [29].

There are multiple data revealed that physical exercises can support brain health by regulating the production of neurotrophic factors – neurotransmitters, which can lead to improved cognitive abilities, reduced risk of neurodegenerative diseases, and mitigation of depression [30].

In stressful situations the pituitary gland and adrenal cortex secrete hormones which are critical for capability to withstand the stress-conditions and yet play an important role in behavior, memory, and cognition [31]. The hippocampus is the most important link between different brain structures in converting short-term memory into long-term memory. It was found out that the hippocampus contains the highest density of glucocorticosteroid receptors [17]. The results of Mak'yun B.S. research have shown that stress can introduce functional and structural changes in the hippocampus that lead to atrophy and impaired neurogenesis [32]. In addition, chronic stress causes an increase in plasma cortisol concentration that may result

in the destruction of the dendrites and synaptic endings of neurons [33].

It has been found that high concentrations of glucocorticosteroids in plasma for a long time can cause atrophy of the hippocampus, which leads to memory impairment [34]. In addition, people with Cushing's syndrome (increased secretion of glucocorticosteroids) or people receiving high doses of exogenous synthetic anti-inflammatory drugs have hippocampal atrophy and associated memory impairment [35]. Studies have shown that even routine therapeutic doses of glucocorticosteroids and dexamethasone can cause memory problems [36].

Two factors are involved in the memory process during times of stress: norepinephrine, which creates the emotional aspects of memories in the basolateral area of the amygdala, and corticosteroids. There is a reciprocal balance between these two hormones to the creation of a response in the memory process. An important condition for adaptation to emotional stress is the body's ability to restore normal levels of norepinephrine in the hypothalamus, increase its content in the midbrain, and also increase the level of dopamine in the hypothalamus, midbrain and medulla oblongata. [37].

It should be noted that stress does not always have a negative effect on memory, in some situations stress can sharpen memory [38]. For example, in Vedhara K. research, it was described that when taking a written exam, participants can improve their memory for a short time, which is associated with a decrease in the concentration of cortisol in saliva [39]. Other studies have shown that stress, before starting to study, can also increase memory or decreases it [40, 41].

Chronic stress can affect cognitive function both acutely and chronically. The acute effect is caused by beta-adrenergic effects, while the chronic effect is caused by long-term changes in gene expression mediated by steroid hormones [42].

CONCLUSION

Review of scientific data allowed to conclude that chronic stress activates the autonomic nervous system, the central neurotransmitter link, the

neuropeptide link, as well as the hypothalamic-pituitary system, which leads to the increase in the basal concentration of glucocorticoids. High concentrations of glucocorticoids can affect the hippocampus, the main link in the brain responsible for memory, cognition, and learning. In chronic stress, the state of depression and anxiety may be associated with neural degeneration and lowering of protein synthesis-dependent synaptic plasticity in prefrontal cortex and limbic system. Coping techniques are important for both mental and physical health (proper stimulation of peripheral tissues, such as skeletal muscle, can alleviate symptoms of stress), constructive problem solving in crisis situations, relaxation techniques, and adaptation to unexpected life changes. Since stressful situations are often impossible to avoid completely, you need to look at them as a source of new experiences, new opportunities and perspectives.

No conflict of interests.

This manuscript was written without external funding.

REFERENCE

- Hostinar CE, Gunnar MR. Social Support Can Buffer against Stress and Shape Brain Activity. *AJOB Neurosci.* 2015 Jul 1;6(3):34-42. DOI: 10.1080/21507740.2015.1047054.
- Aggarwal NT, Clark CJ, Beck TL, Mendes de Leon CF, DeCarli C, Evans DA, Everson Rose SA. Perceived stress is associated with subclinical cerebrovascular disease in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014 Jan;22(1):53-62. DOI: 10.1016/j.jagp.2012.06.001.
- Tsutsumi A, Kayaba K, Kario K, Ishikawa S. Prospective study on occupational stress and risk of stroke. *Arch Intern Med.* 2009 Jan 12;169(1):56-61. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.503.
- Catabay CJ, Stockman JK, Campbell JC, Tsuyuki K. Perceived stress and mental health: The mediating roles of social support and resilience among black women exposed to sexual violence. *J Affect Disord.* 2019 Dec 1;259:143-149. DOI: 10.1016/j.jad.2019.08.037.
- Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer SF, Flügge G, Korte SM, Meerlo P, Murison R, Olivier B, Palanza P, Richter-Levin G, Sgoifo A, Steimer T, Stiedl O, van Dijk G, Wöhr M, Fuchs E. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011 Apr;35(5):1291-301. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.02.003.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jan;9(1):46-56. DOI: 10.1038/nrn2297.
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol.* 2005 Mar;5(3):243-51. DOI: 10.1038/nri1571.
- Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 2004 Oct;5(10):617-25. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01597-9.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jun;10(6):434-45. DOI: 10.1038/nrn2639.
- Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J.* 2017 Jul 21;16:1057-1072. DOI: 10.17179/excli2017-480.
- Reznikov LR, Grillo CA, Piroli GG, Pasumarthi RK, Reagan LP, Fadel J. Acute stress-mediated increases in extracellular glutamate levels in the rat amygdala: differential effects of antidepressant treatment. *Eur J Neurosci.* 2007 May;25(10):3109-14. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05560.x.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jun;10(6):434-45. DOI: 10.1038/nrn2639.
- McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol.* 1995 Apr;5(2):205-16. DOI: 10.1016/0959-4388(95)80028-x.
- Borcel E, Pérez-Alvarez L, Herrero AI, Brionne T, Varea E, Berezin V, Bock E, Sandi C, Venero C. Chronic stress in adulthood followed by

- intermittent stress impairs spatial memory and the survival of newborn hippocampal cells in aging animals: prevention by FGL, a peptide mimetic of neural cell adhesion molecule. *Behav Pharmacol.* 2008 Feb;19(1):41-9. DOI: 10.1097/FBP.0b013e3282f3fca9.
15. Sandi C, Davies HA, Cordero MI, Rodriguez JJ, Popov VI, Stewart MG. Rapid reversal of stress induced loss of synapses in CA3 of rat hippocampus following water maze training. *Eur J Neurosci.* 2003 Jun;17(11):2447-56. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02675.x.
 16. Joëls M, Fernandez G, Roozendaal B. Stress and emotional memory: a matter of timing. *Trends Cogn Sci.* 2011 Jun;15(6):280-8. DOI: 10.1016/j.tics.2011.04.004.
 17. de Kloet ER, Oitzl MS, Joëls M. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci.* 1999 Oct;22(10):422-6. DOI: 10.1016/s0166-2236(99)01438-1.
 18. Lupien SJ, Lepage M. Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behav Brain Res.* 2001 Dec 14;127(1-2):137-58. DOI: 10.1016/s0166-4328(01)00361-8.
 19. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, Nasca C. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci.* 2015 Oct;18(10):1353-63. DOI: 10.1038/nn.4086.
 20. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res.* 2014 May;58(2-3):193-210. DOI: 10.1007/s12026-014-8517-0. PMID: 24798553.
 21. Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1261:55-63. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x.
 22. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J.* 2017 Jul 21;16:1057-1072. DOI: 10.17179/excli2017-480.
 23. Gawlik KS, Melnyk BM, Tan A. Associations Between Stress and Cardiovascular Disease Risk Factors Among Million Hearts Priority Populations. *Am J Health Promot.* 2019 Sep;33(7):1063-1066. DOI: 10.1177/0890117119847619.
 24. Black PH. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun.* 2002 Dec;16(6):622-53. DOI: 10.1016/s0889-1591(02)00021-1.
 25. Mariotti A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. *Future Sci OA.* 2015 Nov 1;1(3):FSO23. DOI: 10.4155/fso.15.21.
 26. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OF, Van Dam AM, Rajkowska G, Swaab DF, Czéh B. Neuropathology of stress. *Acta Neuropathol.* 2014 Jan;127(1):109-35. DOI: 10.1007/s00401-013-1223-5.
 27. Blix E, Perski A, Berglund H, Savic I. Long-term occupational stress is associated with regional reductions in brain tissue volumes. *PLoS One.* 2013 Jun 11;8(6):e64065. DOI: 10.1371/journal.pone.0064065.
 28. Ota KT, Liu RJ, Voleti B, Maldonado-Aviles JG, Duric V, Iwata M, Duthiel S, Duman C, Boikess S, Lewis DA, Stockmeier CA, DiLeone RJ, Rex C, Aghajanian GK, Duman RS. REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior. *Nat Med.* 2014 May;20(5):531-5. DOI: 10.1038/nm.3513.
 29. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jan;9(1):46-56. DOI: 10.1038/nrn2297.
 30. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.* 2007 Sep;30(9):464-72. DOI: 10.1016/j.tins.2007.06.011.
 31. de Kloet ER. Stress in the brain. *Eur J Pharmacol.* 2000 Sep 29;405(1-3):187-98. DOI: 10.1016/s0014-2999(00)00552-5.
 32. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:105-22. DOI: 10.1146/annurev.neuro.22.1.105.
 33. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci.* 1990 Sep;10(9):2897-902. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.10-09-02897.1990.

34. Issa AM, Rowe W, Gauthier S, Meaney MJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. *J Neurosci*. 1990 Oct;10(10):3247-54. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.10-10-03247.1990. PID: 2170594; PMCID: PMC6570181.
35. Ling MH, Perry PJ, Tsuang MT. Side effects of corticosteroid therapy. *Psychiatric aspects. Arch Gen Psychiatry*. 1981 Apr;38(4):471-7. DOI: 10.1001/archpsyc.1981.01780290105011.
36. Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH. Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci*. 1996;58(17):1475-83. DOI: 10.1016/0024-3205(96)00118-x.
37. Joëls M, Fernandez G, Roozendaal B. Stress and emotional memory: a matter of timing. *Trends Cogn Sci*. 2011 Jun;15(6):280-8. DOI: 10.1016/j.tics.2011.04.004.
38. Schwabe L, Wolf OT, Oitzl MS. Memory formation under stress: quantity and quality. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Mar;34(4):584-91. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.11.015.
39. Vedhara K, Hyde J, Gilchrist ID, Tytherleigh M, Plummer S. Acute stress, memory, attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*. 2000 Aug;25(6):535-49. DOI: 10.1016/s0306-4530(00)00008-1. PMID: 10840167.
40. Schwabe L, Bohringer A, Chatterjee M, Schachinger H. Effects of pre-learning stress on memory for neutral, positive and negative words: Different roles of cortisol and autonomic arousal. *Neurobiol Learn Mem*. 2008 Jul;90(1):44-53. DOI: 10.1016/j.nlm.2008.02.002.
41. Diamond DM, Campbell AM, Park CR, Woodson JC, Conrad CD, Bachstetter AD, Mervis RF. Influence of predator stress on the consolidation versus retrieval of long-term spatial memory and hippocampal spinogenesis. *Hippocampus*. 2006;16(7):571-6. DOI: 10.1002/hipo.20188.
42. Diamond DM, Campbell AM, Park CR, Woodson JC, Conrad CD, Bachstetter AD, Mervis RF. Influence of predator stress on the consolidation versus retrieval of long-term spatial memory and hippocampal spinogenesis. *Hippocampus*. 2006;16(7):571-6. DOI: 10.1002/hipo.20188.

Article history:**Received: 05.05.2024****Revision requested: 10.05.2024****Revision received: 03.06.2024****Accepted: 25.06.2024****Published: 30.06.2024**

ВПЛИВ СТРЕСУ НА ЕМОЦІЙНЕ ЗДОРОВ'Я ТА КОГНІТИВНІ ФУНКЦІЇ

Маракушин Д.І., Булиніна О.Д., Ісаєва І.М., Кармазіна І.С., Маслова Н.М.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

im.isaieva@kntmu.edu.ua

Актуальність. Емоційний стрес може мати як позитивний вплив, який спрямований на адаптацію, так і негативний, який впливає на вищі інтегративні функції головного мозку, а також призводить до розвитку численних захворювань. У зв'язку з цим є актуальним встановлення впливу стресових факторів на емоційний стан та когнітивні функції, що створює передумови для детального аналізу існуючих наукових даних.

Ціль: дослідити вплив хронічного стресу на емоційне здоров'я та визначити вплив стресових чинників на когнітивні функції людини.

Матеріали та методи. Проведено огляд 63 статті, які були відібрані за такими ключовими словами: «хронічний стрес», «кортизол», «когнітивні функції», «емоції», «пам'ять», у базах наукових медичних даних PubMed, Scopus та Web of Science. Проведено аналіз існуючих результатів досліджень про вплив стресу на емоційне здоров'я та когнітивні функції.

Результати. Стрес спричиняє численний вплив на нервову систему, що призводить до структурних і функціональних змін у різних ділянках мозку, таких як атрофія, зменшення об'єму та маси мозку з довгостроковими наслідками для нервової системи, в результаті чого відбувається порушення когнітивних здібностей та пам'яті. В основі депресивних розладів може лежати зміна пластичності нейронів, викликана хронічним стресом. Крім того, хронічне запалення, яке також може бути результатом тривалого стресу, може бути чинником розвитку депресії та порушувати когнітивні функції. Гіпокамп містить високу щільність глюкокортикоїдних рецепторів, тому підвищена базальна концентрація кортизолу може призводити до функціональних і структурних змін гіпокампу з атрофією і порушенням нейрогенезу. Хронічний стрес може впливати на когнітивні функції як гостро, так і хронічно. Гострий ефект викликається адренергічними ефектами, тоді як хронічний ефект викликаний тривалими змінами експресії генів, опосередкованими стероїдними гормонами.

Висновок. Хронічний стрес з підвищеною базальною концентрацією глюкокортикоїдів впливає на структуру та функціональну активність гіпокампу, приводячи до порушення пам'яті, когнітивних функцій і мислення, також підвищує ризик розвитку депресії та тривожних станів.

Ключові слова: хронічний стрес, кортизол, когнітивні функції, емоції, пам'ять.

ЦЕЛІАКІЯ: НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА МЕНЕДЖМЕНТУ

Романуха В. В. <https://orcid.org/0009-0006-0036-0729>

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

vromanuha@gmail.com

Актуальність. Целиакія – це аутоімунне захворювання, що виникає у генетично схильних осіб та характеризується ураженням слизової оболонки тонкої кишки на тлі впливу глютену. Зацікавлення дослідників до глютен-асоційованих захворювань зростає рік у рік. Справжня поширеність целиакії недостатньо вивчена у зв'язку з рідкістю «класичних» випадків та більшою частотою атипових різноманітних клінічних проявів цього захворювання. Маніфестація целиакії можлива у будь-якому віці, частіше захворювання діагностується у дорослих. Все це диктує необхідність розробки нових алгоритмів обстеження пацієнтів для своєчасного виявлення та лікування целиакії.

Ціль: провести огляд оновлених ключових консенсусних документів по діагностиці та лікуванню целиакії.

Методи дослідження. Проведено пошук результатів наукових досліджень, пов'язаних із целиакією. Дослідження, які включені, були відібрані на основі пошуку в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar та інших і стосуються основних методів діагностики та менеджменту целиакії. Для аналізу було відібрано 110 джерел, з них використано 48, які відповідали критеріям пошуку.

Результати. На підставі аналізу експериментальних і клінічних досліджень виявлено труднощі щодо діагностики целиакії, пов'язаних з більшою поширеністю позакишкових проявів та рідкістю «класичних» випадків. Розроблені методи підходу до діагностики целиакії у дітей та дорослих, враховуючи інвазивність та доступність. Основним підходом у лікуванні целиакії є дотримання безглютенової дієти. Щодо підбору продуктів враховуються індивідуальні особливості кожного пацієнта.

Висновки. Для верифікації діагнозу дорослим та дітям з підозрою на целиакію рекомендовано проводити езофагогастродуоденоскопію з біопсією слизової дванадцятипалої кишки в декількох точках. Альтернативним методом діагностики може слугувати поєднання дуже високого рівня антитіл класу імоноглобуліну (Ig) А до тканинної трансглютамінази (TGAs) і позитивних антитіл до ендомізію (anti EMA) у двох зразках крові, проте жоден одиничний аналіз не є 100% специфічним для целиакії, а точність діагностики суттєво варіює між різними лабораторіями. Єдиним доведеним ефективним методом лікування целиакії є дотримання пожиттєвої безглютенової дієти. У разі відсутності повної клінічної і серологічної відповіді на дієту цілі лікування визначаються індивідуально для кожного пацієнта. Продовжуються розробки нових методів лікування целиакії.

Ключові слова: целиакія, трансглютаміназа, ендомізія, діагностика, безглютенова дієта.

Актуальність. Целиакія – це аутоімунне захворювання, що виникає у генетично схильних осіб та характеризується ураженням слизової оболонки тонкої кишки (Т-клітинноопосередкована ентеропатія) на тлі впливу глютену і лікується за допомогою пожиттєвої безглютенової дієти [1,2]. Зацікавлення дослідників до целиакії та глютен-асоційованих захворювань зростає рік у рік. Поширеність їх збільшується у всьому світі, що, ймовірно, пов'язано з кількома факторами: накопиченням у популяції осіб з гаплотипом HLA DQ2/DQ8, збільшенням споживання та селекцією сортів пшениці, багатих на гліадин, зміною технології випікання хліба. Безумовно, певний внесок має й покращення

діагностичних можливостей та поінформованості пацієнтів. Споживання безглютенової їжі явно зростає експонентно [3]. Справжня поширеність целиакії недостатньо вивчена у зв'язку з рідкістю «класичних» випадків та більшою частотою атипових різноманітних клінічних проявів цього захворювання. Маніфестація целиакії можлива у будь-якому віці, частіше захворювання діагностується у дорослих. Все це диктує необхідність розробки нових алгоритмів обстеження пацієнтів для своєчасного виявлення та лікування целиакії [4].

Ціль: провести огляд оновлених ключових консенсусних документів щодо діагностики та лікування целиакії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено пошук результатів наукових досліджень, пов'язаних із целиакією. Дослідження, які включені, були відібрані на основі пошуку в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar та інших і стосуються основних методів діагностики та менеджменту целиації. Для аналізу було відібрано 110 джерел, з них використано 48, які відповідали критеріям пошуку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Целиація є генетично детерміноване аутоімунне захворювання з переважним ураженням слизової оболонки тонкої кишки, при якому відбувається порушення процесів мембранного травлення і всмоктування нутрієнтів у відповідь на споживання пептидів деяких злакових культур (пшениці, жита, вівса, ячменю)[5].

Клінічні форми целиації мають широкий спектр симптомів. Виділяють типову, атипову, приховану та потенційну форми. Типова форма характеризується наявністю гастроінтестинальних симптомів, таких як блювання, діарея, здуття живота, біль у животі і втрата маси тіла, що виникають у відповідь на прийом продуктів, що містять глютен. Навпаки, атипова форма характеризується позакишковими проявами: підвищеною втомою, гіпертрансаміназемією, анемією, герпетиформним дерматитом, множинними дефектами емалі, афтозним стоматитом, остеопорозом, безпліддям (у жінок), відчуттям оніміння, нейропатією, ідіопатичними судомою, психічними порушеннями. Прихована форма целиації описана у безсимптомних пацієнтів із позитивними результатами серологічних досліджень та ознаками запалення тонкої кишки за даними біопсії. Потенційна форма целиації спостерігається у пацієнтів з позитивними результатами серологічних досліджень за відсутності клінічних проявів та явних ознак запалення за результатами біопсії [6,7].

Поряд із класичною діареєю тонкокишкового типу у хворих на целиацію часто зустріча-

ється констипаційний синдром, який помилково верифікується як синдром подразненого кишечника [8].

Особливу тяжкість при діагностиці целиації становлять хворі з позакишковими проявами (бронхіальна астма, аутоімунний тиреоїдит, анемія, дерматит, остеопороз, харчова алергія, алопеція, аутоімунний гепатит) та безсимптомним перебігом захворювання. Звичайно, такі пацієнти часто спостерігаються у різних фахівців і діагноз целиації встановлюється несвоєчасно. До основних патогенетичних механізмів розвитку позакишкових проявів целиації відносяться порушення процесів мембранного травлення та всмоктування нутрієнтів та системна аутоімунна реакція організму на глютен. Позакишкові клінічні прояви різноманітні та зачіпають усі системи органів: гепатобіліарну систему, центральну та периферичну нервові системи, органи кровотворення, кістково-м'язовий апарат, бронхолегеневу систему, шкіру, ендокринні органи [9].

Майже у всіх хворих на целиацію відзначаються ознаки астеновегетативного синдрому, що виявляється пригніченістю, зниженням розумової та фізичної працездатності, нестабільністю настрою. Неврологічні симптоми включають м'язову слабкість, парестезію, нейропатію [10].

У більшості хворих на целиацію розвивається залізодефіцитна анемія. Вперше у частини пацієнтів вона виникає в дитячому віці, в інших – у різному віці, часто - під час вагітності. У ряді випадків анемія виникає раніше за інші прояви мальабсорбції або навіть є єдиним синдромом, рефрактерним до терапії препаратами заліза [11].

Позакишковими проявами целиації з боку шкіри є герпетиформний дерматит Дюрінга, псоріаз, атопічний дерматит, алопеція, вугрова хвороба, рецидивуючий виразковий стоматит [12,13].

Репродуктивні розлади у хворих на целиацію характеризуються затримкою статевого розвитку, нерегулярністю менструального циклу, пізнім початком менструацій, безпліддям, аменореєю, передчасною менопаузою, спонтанни-

ми абортами, звичним невиношуванням вагітності, низькою вагою новонароджених [14].

Встановлено взаємозв'язок целіакії та хронічних аутоімунних захворювань печінки – первинного біліарного цирозу та аутоімунного гепатиту. До асоційованих з целіакією захворювань відносять аутоімунні ендокринні захворювання: цукровий діабет 1 типу, аутоімунний тиреоїдит, аутоімунний гіперпаратиреоз; дифузні захворювання сполучної тканини синдром Шегрена, ревматоїдний артрит, васкуліти, системний червоний вовчак; рецидивний перикардит; аутоімунний міокардит; фіброзуючий альвеоліт; поліміозит; церебральну атаксію [15]. Асоційованими з целіакією є такі алергічні захворювання, як справжня харчова алергія, респіраторна алергія, бронхіальна астма [16].

В основі клінічних проявів целіакії лежать процеси первинного порушення мембранного травлення та всмоктування, формування імунopatологічних реакцій організму, пов'язаних з дефектом HLA-системи та утворенням комплексів антиген-антитіло за рахунок їх специфічного зв'язування. Діагностика заснована на сукупності даних клінічної картини та лабораторно-інструментальних критеріїв [17,18].

Імуносерологічні тести є чудовими інструментами діагностики та моніторингу целіакії; вони дозволяють ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком розвитку захворювання, проводити моніторинг пацієнтів, які потребують кишкової біопсії, та контролювати дотримання. Ці тести спрямовані на виявлення аутоантитіл, що розпізнають два основні антигени:

- трансглютаміназа 2: мішенню є антитканинна трансглютаміназа 2 (TGAs) та анти-ендомізіальні антитіла (antiEMA), які є дуже чутливими та специфічними для целіакії [19,20];
- гліадин, що є мішенню для традиційних антигліадинових (AGA) антитіл, які зараз рідко використовуються через їх низьку чутливість і специфічність. Однак, антитіла до дезамінованих пептидів гліадину (DGPAs) застосовуються так само добре, як і TGAs [21].

У повсякденній практиці при підозрі на це-

ліакію, незалежно від наявності симптомів, або в осіб з високим ризиком, перша лінія скринінгу базується на виявленні TGAs, за яким, у разі позитивного результату, слідує визначення anti EMA, високоспецифічного маркера, що підвищує позитивну прогностичну цінність серологічних тестів. Дійсно, одночасна позитивність декількох тестів робить діагноз целіакії дуже ймовірним [22]. Крім того, прогностична цінність цих тестів у групах населення з низьким ризиком целіакії залежить від титрів антитіл. Наявність низьких титрів (менше ніж втричі) у безсимптомних пацієнтів свідчить про необхідність повторного тестування через певний проміжок часу. Проте застосування серологічних методів мають свої недоліки. Внормування титрів антитіл займає чимало часу. Серологічні тести не можуть виявити випадки ненавмисного вживання глютену тут і зараз. Тому їх використання обмежується тільки засвідченням порушення прихильності до БГД без конкретної прив'язки до часових рамок. Більше того, до 10% пацієнтів з целіакією є серонегативними, незважаючи на присутню атрофію слизової оболонки тонкої кишки [23].

Наявність TGAs у внутрішньоклітинному просторі еритроцитів дозволила розробити експрес-тести на основі хроматографічного методу з використанням ендogenous трансглютаміну, отриманого з еритроцитів пацієнтів. Однак ефективність експрес-тестів залишається дещо нижчою, ніж у серологічних тестів. Кілька досліджень продемонстрували інтерес до експрес-тестів, які демонструють відносно добру кореляцію з аналізами цільної крові, а також хороші позитивні і негативні прогностичні значення для амбулаторного скринінгу целіакії, особливо в педіатричній популяції. Отже, вони можуть бути використані з діагностичною метою лікарем навіть в офісних умовах [24].

Відповідно до генетичної класифікації, целіакія відноситься до хвороб зі спадковою схильністю, є хронічним мультифакторіальним захворюванням, при якому реалізація генетичної конституції індивіда відбувається під впливом комплексу факторів середовища, що запускають формування мутантного фе-

нотипу хвороби [25]. Генетичною схильність, головним чином представлена системами HLA-DQ2 і DQ8, які мають високу негативну прогностичну цінність. Насправді, менше 1% пацієнтів з целиакією є негативними як за HLA-DQ2, так і за DQ8, оскільки вони присутні приблизно у 95% та 5% випадків відповідно, а іноді у пацієнтів виявляються обидві молекули. HLA-типівання не може бути інструментом діагностики целиації, оскільки приблизно 30-40% загальної популяції є носіями молекул HLA-DQ2 та/або DQ8, і лише близько 4% з них розвинеється целиакія. З іншого боку, HLA-DQ2 та DQ8 типівання може бути корисним, коли результати біопсії неінформативні, або у пацієнтів, які самостійно розпочали безглютенову дієту до серологічного тестування. Целиакію також можна виключити у пацієнтів з симптоматикою і негативними серологічними тестами, а також у пацієнтів, які належать до групи високого ризику, наприклад, у родичів першого ступеня споріднено [26, 27].

Одним із основних методів діагностики целиації є езофагогастродуоденоскопія (ЕФГДС) із біопсією. Патологічний діагноз встановлюється або підтверджується відповідно до модифікованих класифікацій Marsh-Oberhuber та Corazza-Villanacci з різними шкалами, що базуються на кількості інтраепітеліальних лімфоцитів, гіперплазії крипт та атрофії ворсин [28]. Оцінка за шкалою Corazza має меншу варіабельність і є більш узгодженою між патологоанатомами. Для того, щоб належним чином оцінити гістологічну патологію целиації відповідно до загальноприйнятих критеріїв, рекомендується правильно орієнтувати ендоскопічний забір матеріалу (чотири-шість поетапних біопсій цибулини та/або другої дванадцятипалої кишки) і повторювати рівні біопсійних зрізів. Насправді, неправильно орієнтований зразок може дати хибну картину ворсинчастої атрофії [29]. Основними гістологічними критеріями целиації є ворсинчаста атрофія різного ступеня зі збільшеною кількістю інтраепітеліальних лімфоцитів. Ці дві ознаки, хоча і неспецифічні, але переконливо вказують на целиакію і асоціюються з гіперплазією крипт і підвищеною щільністю клітин хо-

ріона. Однак, ворсинчаста атрофія і збільшення кількості інтраепітеліальних лімфоцитів можуть бути пов'язані з різними патологіями [31]. Крім того, пацієнтки з ізольованим збільшенням кількості інтраепітеліальних лімфоцитів з позитивними серологічними тестами розглядаються як потенційні кандидати безсимптомної латентної форми целиації, в той час як у більшості випадків наявність поодинокого інтраепітеліального лімфоцитозу не відповідає целиації. З іншого боку, майже всі ворсинчасті атрофії, пов'язані з наявністю збільшеної кількості інтраепітеліальних лімфоцитів, компенсаторною гіперплазією крипт, гіперцелюлярністю хоріона (підвищеною щільністю запальних клітин і плазматичних клітин IgA) і позитивними серологічними тестами, відповідають латентним формам целиації [32].

Згідно з останніми рекомендаціями Американської колегії гастроентерологів 2023р. для верифікації діагнозу дорослим та дітям з підозрою на целиакію рекомендовано проводити ЕФГДС з біопсією слизової дванадцятипалої кишки в декількох точках. У дітей альтернативним методом діагностики може слугувати поєднання дуже високого рівня антитіл класу імоноглобуліну (Ig) А до тканинної трансглютамінази (TGAS2) і позитивних антитіл до ендомізію (anti EMA) у двох зразках крові. Ті ж критерії можуть бути використані для встановлення ймовірного діагнозу целиації у дорослих, які відмовляються від проведення ендоскопічного дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або за наявності протипоказань до процедури [33].

Позитивний серологічний тест може свідчити на користь діагнозу целиації, проте жоден одиничний аналіз не є 100% специфічним для целиації, а точність діагностики суттєво варіює між різними лабораторіями. Тому для верифікації діагнозу обов'язковим є морфологічне дослідження біоптатів слизової тонкої кишки. ЕФГДС та біопсія дванадцятипалої кишки також можуть бути корисними для проведення диференційної діагностики з мальабсорбцією або ентеропатіями [34].

Показанням для обстеження є характерні

для целіакії симптоми і відхилення лабораторних показників [35].

Єдиним доведеним ефективним методом лікування целіакії є дотримання пожиттєвої безглютенової дієти. Метою дієтотерапії є досягнення клінічної ремісії та відновлення морфологічної структури слизової тонкої кишки. Дотримання безглютенової дієти, як правило, призводить до швидкого зменшення симптомів целіакії [36]. Проте повне загоєння слизової тонкої кишки може відбуватися поступово, протягом тривалого часу. При недостатній клінічній відповіді або рецидиві симптоматики, незважаючи на безглютенову дієту, для оцінки динаміки доцільно провести ендоскопію верхніх відділів ШКТ з біопсією. У дорослих пацієнтів за відсутності симптоматики протягом двох років від початку дотримання безглютенової дієти можливе проведення контрольної біопсії (за згодою пацієнта). Для оцінки загоєння слизової. При суворому дотриманні дієти позитивна динаміка, зазвичай, відзначається вже протягом кількох днів. Загоєння слизової при цьому відбувається не одразу і у деяких пацієнтів може бути неповним або відсутнім, при цьому відзначається підвищений ризик лімфопроліферативної малігнізації, ураження кісткової тканини, особливо стегнової кістки, і діагностування рефрактерної целіакії у пацієнтів із симптоматичним перебігом захворювання при дотриманні дієти [37].

Відповідно до рекомендацій, можливе вживання вівсяних продуктів, але в даному випадку необхідне спостереження за станом пацієнта, оскільки цей злак може бути контамінований глютенном, а також існує невеликий ризик розвитку імунних реакцій на протеїн вівса – авенін [38-40]. Інтервали часу, протягом яких необхідно оцінювати симптоматику і проводити серологічне тестування після введення у раціон безглютенових вівсяних продуктів, не встановлено [41].

Продовжується пошук оптимальної терапії целіакії. Як можливий варіант розглядаються ендопептидази, зокрема латиглутеназа (ALV003), здатна перетравлювати глютен у просвіті кишечника, що, однак, не супроводжується поліпшенням гістологічної карти-

ни за даними досліджень [43]. Було продемонстровано, що деякі пробіотичні штами можуть знижувати імуногенність глютену, сприяти загоєнню слизової оболонки та полегшувати симптоми пацієнта [44], застосування яких обмежене у зв'язку з можливим вмістом глютену при виготовленні цих препаратів. Для зміни імуногенного потенціалу глютенних пептидів досліджують різні методи, які призводять до його зниження за допомогою мікрохвиль, У-випромінювання, гідролізу з лактобацилами та грибовими протеазами або альтерацій генетичного секвенування. Дослідження показують, що монтелукаст, антагоніст лейкотрієнових рецепторів, що використовується для лікування бронхіальної астми, може пригнічувати продукцію інтраепітеліальними лімфоцитами медіаторів запалення та, можливо, прискорювати загоєння слизової оболонки [45].

M.D. Detlef Schuppan у своєму дослідженні описує селективний інгібітор транслутаминази-2 ZED1227. До дослідження було включено 41 пацієнта з добре контрольованою целіакією. Лікування препаратом ZED1227 послаблювало спричинене глютенном ушкодження слизової оболонки дванадцятипалої кишки, що було доведено гістологічно. Проте досягти повної гістологічної ремісії поки що не вдалося. До найпоширеніших небажаних явищ віднесено біль голови, нудота, діарея, блювання і біль у животі [46].

Є припущення, згідно з якими імуномодуляція може відновлювати стійкість до глютену. TIMP-GLIA-терапевтичний засіб, основу якого складають наночастинки. Вони розроблені для зміни чутливості до глютену, що стимулює імунну толерантність, доставляючи інкапсульований гліадин до толерогенних імунних клітин. Продовжуються дослідження фази I [47]. Також було продемонстровано, що IL-15 є ключовим компонентом відновлення внутрішньоепітеліальних лімфоцитів та пошкоджень слизової оболонки. Препарати, дія яких спрямована на блокування IL-15, перебувають у процесі розробки для резистентної до дієтотерапії целіакії. Але поки випробування фази Іа інгібітору IL-15, AMG 714, у пацієнтів з рефрактерною целіакією не показало змін

частки аберантних внутрішньоепітеліальних лімфоцитів у групі лікування порівняно з групою плацебо [48].

ВИСНОВКИ

Для верифікації діагнозу дорослим та дітям з підозрою на целиацію рекомендовано проводити езофагогастродуоденоскопію з біопсією слизової дванадцятипалої кишки в декількох точках. Альтернативним методом діагностики може слугувати поєднання дуже високого рівня антитіл класу імоноглобуліну IgA до тканинної трансглютамінази (TGAs) і позитивних антитіл до ендомізію (anti EMA) у двох зразках крові, проте жоден одиничний аналіз не є 100% специфічним для целиакії, а точність діагностики суттєво варіює між різними лабораторіями. Єдиним доведеним ефективним методом лікування целиакії є дотримання пожиттєвої безглютенової дієти. У разі відсутності повної клінічної і серологічної відповіді на дієту цілі лікування визначаються індивідуально для кожного пацієнта. Продовжуються розробки нових методів лікування целиакії.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Vauquelin B, Rivière P. Celiac disease Rev Med Interne. 2023;44(10):539-45. DOI: 10.1016/j.revmed.2023.07.006.
2. Posner EB, Haseeb M. Coeliac disease. Stat Pearls Publishing; 2023; Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441900/>
3. Singh P, Arora A, Strand TA. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018;16(6):823-36. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
4. Besser HA, Khosla C. Celiac disease: mechanisms and emerging therapeutics Trends Pharmacol. Sci.2023Dec;44(12):949-962. DOI: 10.1016/j.tips.2023.09.006.
5. Uche-Anyia E, Lebowitz B. Celiac disease: clinical update Curr Opin Gastroenterol.2021; 37(6):619-624. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000785.
6. Gandini A, Gedezha MP, De Maayer T, Barrow P, Mayne E. Diagnosing coeliac disease: A literature review. Hum Immunol. 2021;82(12):930-936. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.07.015.
7. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. Lancet. 2022;399(10344):2413-2426. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2.
8. Jiang HY, Zhang X, Zhou YY. Infection, antibiotic exposure, and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol. Hepatol. 2020;35(4):557-66. DOI: 10.1111/jgh.14928.
9. Mandell BF. Celiac disease in the 'nonclassic' patient. Cleve Clin J Med. 2023;90(6):327-328. DOI: 10.3949/ccjm.90b.0602.
10. Besser HA, Khosla C. Celiac disease: mechanisms and emerging therapeutics. Trends Pharmacol. Sci.2023 Dec;44(12):949-962. DOI: 10.1016/j.tips.2023.09.006.
11. Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Cañamares-Orbis P, García-Erce JA Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management. Nutrients. 2021;13(10):3437. DOI: 10.3390/nu13103437.
12. García C, Araya M. Dermatitis herpetiformis and celiac disease. Rev Med Chil. 2021;149(9):1330-1338. DOI: 10.4067/S0034-98872021000901330.
13. Kauppi S, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L. Atopic Dermatitis Is Associated with Dermatitis Herpetiformis and Celiac Disease in Children J Invest. Dermatol. 2021;141(1):191-93. DOI: 10.1016/j.jid.2020.05.091.
14. Schieppatti A, Sprio E, Sanders DS, Lovati E, Biagi F. Coeliac disease and obstetric and gynaecological disorders: where are we now? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31(4):425-433. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001361.
15. Diamanti A, Capriati T, Bizzarri C, Ferretti F, Ancinelli M, Romano F, Perilli A, Laureti F, Locatelli M. Autoimmune diseases and celiac disease which came first: genotype or gluten?

- Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(1):67-77. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1095091
16. Rossi CM, Lenti MV, Merli S, Santacrose G, Di Sabatino A. Allergic manifestations in autoimmune gastrointestinal disorders. *Autoimmun Rev.* 2022;21(1):102958. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102958
17. Iversen R, Sollid LM. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:47-70. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634.
18. Besser HA, Khosla C. Celiac disease: mechanisms and emerging therapeutics *Trends Pharmacol. Sci.* 2023;44(12):949-962. DOI: 10.1016/j.tips.2023.09.006.
19. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2020; 70(1):P. 141–156. DOI: 10.1097/mpg.0000000000002497.
20. Shiha MG, Chetcuti Zammit S, Elli L, Sanders DS, Sidhu R. Updates in the diagnosis and management of coeliac disease *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2023;64-65. DOI: 10.1016/j.bpg.2023.101843.
21. Olives JP, Baudon JJ, Dabadie A, Fontaine JL, Lamireau T. Antigliadin, antireticulin, antiendomysium antibodies: value in the diagnosis and follow-up of celiac disease in children. *Arch Pediatr.* 1994;1(2):181-5. DOI: 10.1016/s0369-8114(00)00010-9.
22. Hubs'ka, OYu. Metodychni rekomendatsii dlia vprovadzhennia v likuval'nykh zakladakh ta viddilenniakh terapevtychnoho, hastroenterolohichnoho profilu (Novovvedennia v sferi okhorony zdorov'ia). Sposoby ta alhorytmy diahnostryky ta likuvannia tseliakii z urakhuvanniam suchasnykh diahnostychnykh mozhlyvostej rehioniv Ukrainy. 2019. Available on: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/852> [In Ukrainian].
23. Hubska OYu, Denesiuk OR. Tseliakiia: fokus na prykhylnist do bezghliutenovoi diety. Analitychnyi ohliad literatury. Suchasni aspekty viiskovoi medytsyny. *Current Aspects of Military Medicine.* 2022; 29:64-69 [In Ukrainian]. DOI: 10.32751/2310-4910-2022-29-5
24. Pasinszki T, Krebsz M. Advances in celiac disease testing. *Adv Clin Chem.* 2019;91:1-29. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.03.001
25. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol. Hepatol.* 2015;12(9):507-15. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.136.
26. Van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):323-39. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.01.001.
27. Espino L, Núñez C. The HLA complex and coeliac disease. *Int Rev Cell Mol. Biol.* 2021;358:47-83. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2020.09.009.
28. Villanacci V, Lorenzi L, Donato F, Auricchio R, Dziechciarz P. Histopathological evaluation of duodenal biopsy in the Prevent CD project. An observational interobserver agreement study. *APMIS.* 2018;126(3):208-214. DOI: 10.1111/apm.12812.
29. Adelman DC, Murray J, Wu TT, Mäki M, Green PH, Kelly CP. Measuring Change In Small Intestinal Histology In Patients With Celiac Disease. *J Gastroenterol.* 2018;113(3):339-347. DOI: 10.1038/ajg.2017.480.
30. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, Martinazzi S, Grassi V, Manenti S. How patchy is patchy villous atrophy? distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. *Am. J Gastroenterol.* 2010;105(9):2103-10. DOI: 10.1038/ajg.2010.153.
31. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):177-85. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40669.x.
32. Özakıncı H, Kırmızı A, Savaş B, Kalkan Ç, Soykan I. Classification chaos in coeliac disease: Does it really matter? *Pathol Res Pract.* 2016;212(12):1174--1178. DOI: 10.1016/j.prp.2016.08.012.
33. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C. American College of Gastroenterology Guidelines Update:

- Diagnosis and Management of Celiac Disease
Am J Gastroenterol. 2023; 118 (1): 59-76. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002075.
34. Abdulbagi A-T, Umberto V, Renata A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019;7(5):583-613. DOI: 10.1177/2050640619844125.
 35. Singh P, Arora A, Strand TA. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(6):823-36. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
 36. Abdi F, Zuberi S, Blom JJ, Armstrong D, Pinto-Sanchez MI. Nutritional Considerations in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten.Wheat Sensitivity Nutrients. 2023;15(6):1475. DOI: 10.3390/nu15061475.
 37. Chetcuti ZS, Sanders DS, Sidhu R. Refractory coeliac disease: what should we be doing different? Curr Opin Gastroenterol. 2020 May;36(3):215-222. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000628.
 38. Watkins RD, Zawahir S. Nutritional Consideration in Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. Pediatr Clin North Am. 2017 J;64(3):563-576. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.01.013.
 39. Simón E, Molero-Luis M, Fueyo-Díaz R, Costas-Batlle C, Crespo-Escobar P. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease: Critical Insights to Better Understand. Clinical Outcomes Nutrients. 2023, Sep16;15(18):4013. DOI: 10.3390/nu15184013.
 40. Jansson-Knodell CL, Celdir MG, Hujoel IA, Lyu R, Gardinier D. Relationship between gluten availability and celiac disease prevalence: A geo-epidemiologic systematic review. J Gastroenterol Hepatol. 2023;38(10):1695-1709. DOI: 10.1111/jgh.16260.
 41. Green PHR, Paski S, Ko CW, Rubio-Tapia A. AGA Clinical Practice Update on Management of Refractory Celiac Disease: Expert Review Gastroenterology. 2022;163(5):1461-1469. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.07.086
 42. Marino M, Casale R, Borghini R. The effects of modified versus unmodified wheat gluten administration in patients with celiac disease. Int Immunopharmacol. 2017; 47:1-8. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.03.012.
 43. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL. Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity. Gastroenterology. 2016;151(4):670-83. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.041.
 44. Marino M, Casale R, Borghini R. The effects of modified versus unmodified wheat gluten administration in patients with celiac disease Int Immunopharmacol. 2017;47:1-8. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.03.012.
 45. Kupfer S, Mayassi T, Setia N. Su1166: a randomized, placebo-controlled pilot study of montelukast in celiac disease. Gastroenterology. 2018;154(6):491.
 46. Schuppan D, Maki M, Lundin KE. CEC-3 Trial Group. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. New England J Med. 2021;385(1):35-45. DOI: 10.1056/NEJMoa2032441.
 47. Clinical Trials.gov. Study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of TIMP-GLIA in subjects with celiac disease. 2020.
 48. Cellier C, Bouma G, van Gils T. RCD-II Study Group Investigators. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(12):960-70. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30265-1.

Article history:**Received: 03.03.2024****Revision requested: 10.03.2024****Revision received: 29.05.2024****Accepted: 25.06.2024****Published: 30.06.2024**

CELIAC DISEASE: NEW POSSIBILITIES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

Romanukha V.V. <https://orcid.org/0009-0006-0036-0729>

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

vromanuha@gmail.com

Background. Celiac disease is an autoimmune disease that occurs in genetically predisposed individuals and is characterized by damage to the mucous membrane of the small intestine due to exposure to gluten. The interest of researchers in gluten-associated diseases is growing every year. The true prevalence of celiac disease is not sufficiently studied due to the rarity of "classic" cases and the higher frequency of atypical and various clinical manifestations of this disease. Manifestation of celiac disease is possible at any age, the disease is more often diagnosed in adults. All this dictates the need to develop new algorithms for examining patients for timely detection and treatment of celiac disease.

Aim: To review updated key consensus documents on the diagnosis and treatment of celiac disease.

Materials and methods. The results of scientific research related to celiac disease were searched. The studies that are included were selected based on searches in the online databases PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar and others and relate to the basic methods of diagnosis and management of celiac disease. 110 sources were selected for analysis, of which were used that met the search criteria.

Results. Based on the analysis of experimental and clinical studies, difficulties were identified in diagnosing celiac disease associated with a greater prevalence of extraintestinal manifestations and a rarity of "classical" cases. Methods of approach to the diagnosis of celiac disease in children and adults have been developed, taking into account invasiveness and accessibility. The basic approach in the treatment of celiac disease is a observed gluten-free diet. Regarding the selection of products, the individual characteristics of each patient are taken into account.

Conclusion. To verify the diagnosis, adults and children with suspected celiac disease are recommended to perform esophagogastroduodenoscopy with biopsy of the duodenal mucosa at several points. An alternative method of diagnosis can be a combination of a very high level of antibodies of the imonoglobulin (Ig) A class to tissue transglutaminase (TGAs) and positive antibodies to endomysium (anti EMA) in two blood samples, however, no single analysis is 100% specific for celiac disease, and the diagnostic accuracy varies significantly between different laboratories. The only proven effective treatment for celiac disease is a lifelong gluten-free diet. In the absence of a complete clinical and serological response to diet, treatment goals are determined individually for each patient. The development of new treatments for celiac disease continues.

Key words: celiac disease, transglutaminase, endomysium, diagnosis, gluten-free diet.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2024.18>
УДК 613+574].008.6:34

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПІДХОДИ ТА РЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНОГО МОНІТОРИНГУ З ПОЗИЦІЙ ПОТЕНЦІЙНОЇ ГАРМОНІЗАЦІЇ ТА ІМПЛЕМЕНТАЦІЇ У ВІТЧИЗНЯНЕ ЗАКОНОДАВСТВО

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

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

²Мельничук Ф.С. <https://orcid.org/0000-0003-2711-5185>

¹Ткаченко І.В. <https://orcid.org/0000-0002-2148-0934>

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

²ТОВ «Зелений дім 2025», Київ, Україна

inna.tkachenkooo@ukr.net

Актуальність. Використання пестицидів проти шкідників супроводжується також потенційним негативним впливом на нецільові організми. Ризик шкодочинної дії на біорізноманіття є досить значним. Впровадження в практику стратегій еколого-гігієнічного моніторингу, який досить ефективно застосовується в країнах Європейського Союзу, дозволить зменшити потенційні загрози, фінансові витрати та непередбачувані наслідки на корисні комахи, птахів, водні організми тощо.

Ціль: аналіз європейських підходів та регуляторних механізмів еколого-гігієнічного моніторингу з позицій потенційної гармонізації та імплементації у вітчизняне законодавство.

Матеріали та методи. Для аналізу використано дані літератури та нормативні документи Європейського Союзу в галузі екологічної оцінки та еколого-гігієнічного моніторингу. Проаналізовано масив літературних джерел, що включав найбільш актуальні, сучасні за останні 5 років статті та дійсні нормативні документи, що мають найбільший потенціал до імплементації у вітчизняну нормативну базу.

Результати. В ЄС та США запроваджено суворий процес оцінки ризику для отримання дозволу на використання пестицидів, враховуючи потенційний вплив на нецільові організми. Оцінка ризиків застосування хімічного захисту рослин на екосистему та моніторинг стану нецільових видів на територіях інтенсивного ведення сільськогосподарства проводиться ще на стадії передестраційних випробувань. Державні органи регулювання вимагають насамперед дані про середньолетальні дози та концентрації для деяких видів птахів (*Colinus virginianus*, *Anas platyrhynchos*, *Perdix perdix*, *Coturnix japonica*). Проте, існують дослідження, в яких описані впливи і на більш чутливих до гострого отруєння менших співочих птахів, тому, вважати встановлені нормативи лише для великих птахів є досить не досконалими та потребують доопрацювання у вітчизняній практиці в майбутньому. Європейські правила оцінки екологічних ризиків (ERA) за останні десятиріччя зазнали значних змін, які викликали у багатьох вчених стурбованість щодо недостатнього захисту рослин, повільності впровадження наукових розробок, спрощеності екологічної актуальності та пріоритетності. Також, в багатьох нормативних документах по пестицидах, прослідковується політичний слід, який важко піддається іноді визначенню та виміру.

Висновок. Прийняття та впровадження нових законів в сфері хімічного захисту рослин в країнах ЄС є підґрунтям для вдосконалення законодавства України в цій сфері та забезпечення державного регулювання при поводженні з пестицидами та агрохімікатами.

Ключові слова: моніторинг, пестициди, нецільові види, державне регулювання.

Актуальність. Еколого-гігієнічний моніторинг пестицидів є вирішальним компонентом сталої сільськогосподарської практики та захисту навколишнього середовища (Antonenko et al., 2019). Він допомагає оцінити вплив пестицидів на різноманітну флору і фауну. Багато пестицидів призначені для боротьби з конкретними шкідниками, але непередбачені наслідки для нецільових видів, включаючи

корисних комах, птахів і водні організми, можуть бути значними (Freedman B, 2024). Еколого-біологічний моніторинг спрямований на розуміння цих екологічних взаємодій і пом'якшення потенційних загроз для біорізноманіття (B Zhou, X Li, 2024; M Besson, et al., 2022).

Європейський Союз (ЄС) впроваджує низку заходів, спрямованих на зменшення ризиків для навколишнього середовища та здоров'я

населення, пов'язаних із використанням пестицидів, і, в більш загальному плані, на досягнення більш сталого використання пестицидів і загального значного зниження ризиків і без фінансових втрат для професійних споживачів. Запропоновані заходи стосуються головним чином нагляду та дослідження пестицидів, навчання та інформації від користувачів, а також конкретних заходів щодо їх конкретного використання (EUR-Lex, 2024). Різні країни та регіони, включаючи Європейський Союз, використовують різноманітні стратегії моніторингу для оцінки та пом'якшення впливу пестицидів на нецільові організми (V Chaudhary et al., 2024; A Rico et al., 2020).

Ціль: аналіз європейських підходів та регуляторних механізмів еколого-гігієнічного моніторингу з позицій потенційної гармонізації та імплементації у вітчизняне законодавство.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для аналізу використано дані літератури та нормативні документи Європейського Союзу в галузі екологічної оцінки та еколого-гігієнічного моніторингу. Стратегія пошуку та відбору літератури мала два ключових моменти: по-перше, на офіційних сайтах Єврокомісії, FAO та EFSA були відібрані нормативні документи, що регламентують проведення еколого-гігієнічного моніторингу в країнах ЄС; по-друге проведено пошук наукових статей за ключовими словами переважно на таких агрегаторах наукових статей як PubMed, Research Gate, Google академія та ін. З отриманого масиву літературних джерел відібрано найбільш актуальні, сучасні за останні 5 років статті та дійсні нормативні документи, що мають найбільший потенціал до імплементації у вітчизняну нормативну базу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В ЄС запроваджено суворий процес оцінки ризику для отримання дозволу на використання пестицидів, враховуючи потенційний вплив на нецільові організми. Це передбачає оцінку токсичності, стійкості та ризиків їх впливу,

що базується на EFSA (2009) Guidance of EFSA - Risk assessment for birds and mammals. EFSA Journal 2009; 7(12):1438; EU Guidance Document on Aquatic Ecotoxicology (SANCO/3268/2001 rev.4); EU Guidance Document on Terrestrial Ecotoxicology (SANCO/ 10329/2002 rev 2). Цими документами передбачено можливість екстраполяції еколого-токсикологічних даних з діючої речовини на препаративну форму у відповідності до її кількісного вмісту.

Підходи до оцінки небезпечності пестицидів і агрохімікатів та оцінки ризиків від їх застосування в цілому подібні та передбачають еколого-токсикологічну оцінку їх впливу на водну, ґрунтову та наземну біоти, але потребують розробки уніфікованої класифікації, що надасть можливість проводити їх оцінку у відповідності до європейських підходів.

Крім того, в країнах ЄС, США та інших існують підходи по постреєстраційних досліджень: вивчення динаміки концентрації діючих речовин пестицидів у воді, ґрунті, повітрі, рослинах; вивчення залишків в комах, ґрунтових організмах; спостереження за поведінкою та станом здоров'я птахів, риб, водних безхребетних, нецільових комах та ін., які мешкають в районах активного сільськогосподарського виробництва з використання хімічних технологій захисту рослин (A Rico et al., 2020; H Mu et al., 2023).

Європейська тематична стратегія сталого використання пестицидів пропонує заходи щодо зменшення впливу пестицидів на здоров'я людини та навколишнє середовище, що відповідає необхідному захисту сільськогосподарських культур (EUR-Lex6, 2024; P Mombert et al., 2022). На цьому етапі стратегія стосується лише засобів захисту рослин. Він може бути розширений для включення біоцидних продуктів пізніше, коли буде набуте достатніх знань і досвіду в цих областях, і якщо результати покажуть необхідність таких заходів.

Стратегія спрямована на виконання наступних завдань (EUR-Lex6, 2024)

- мінімізація небезпек і ризиків для здоров'я та навколишнього середовища від використання пестицидів;

- вдосконалення контролю за використанням і розповсюдженням пестицидів;
- зниження рівня шкідливих діючих речовин, у тому числі шляхом заміни найнебезпечніших альтернатив більш безпечними;
- заохочення переходу до вирощування з низьким рівнем використання або без пестицидів;
- створення прозорої системи звітності та моніторингу прогресу.

Стратегія включає заходи, які будуть реалізовані через існуючі законодавчі інструменти та політики, які вже діють, а також заходи, які не можуть бути інтегровані в існуючі інструменти і які складають більшу частину предмета цієї пропозиції щодо Директиви.

Державні органи влади встановили критерії захисту водної екосистеми від пестицидного стресу (Report on strategic ..., 2023). Ці критерії, однак, часто обговорюються через значні економічні наслідки надто суворих процедур оцінки ризику для навколишнього середовища – і значні екологічні наслідки надто слабких. Отже, екологічна значущість оцінених рівнів ризику є важливим пунктом у останніх екотоксикологічних дослідженнях засобів захисту рослин.

Жодний дозвіл не надається, якщо науково не доведено, що в польових умовах не відбувається неприйняттого впливу на навколишнє середовище (тобто пропонується науково обґрунтована оцінка ризику з багаторівневим підходом).

Дослідженню на нецільових видах, зокрема на птахів, в ЄС, США та інших країнах надається велике значення, оскільки негативний вплив на екосистему від застосування пестицидів досить високий, його треба контролювати та регулювати. Дослідження, в першу чергу, проводяться на етапі передреєстраційних випробувань, але також проводиться і моніторинг стану нецільових видів на територіях інтенсивного ведення сільського господарства.

Наприклад, вартість втрати птахів, риби та інших диких тварин через використання пестицидів у Сполучених Штатах становить приблизно 2,2 мільярда доларів на рік (S Warner, W Mueller, 2024).

З цією метою компетентний орган реєстрації спочатку вимагає даних про гостру пероральну (середня летальна доза, ЛД₅₀ у мг/кг (COUNCIL DIRECTIVE 97/57/EC, 1997)) та додаткову пероральну (середня летальна концентрація, ЛК₅₀ у ppm (COUNCIL DIRECTIVE 97/57/EC, 1997)) токсичність пестициду для таких видів птахів як перепілка (*Colinus virginianus*), гірська дичина та качка-крижень (*Anas platyrhynchos*) як водоплавний птах. Як правило, важко екстраполювати токсичність, що спостерігається у цих видів, на токсичність інших диких видів через відмінності в розмірах тіла, звичках годування та фізіології. Передбачається, що ці відмінності впливають на метаболічну активність, яка в кінцевому підсумку визначає локальну концентрацію пестициду в місці токсичної дії.

Оцінка ризику впливу пестицидів на птахів значною мірою базується на дослідженнях чотирьох великих видів птахів: крижня (*Anas platyrhynchos*); куріпки сірої (*Perdix perdix*); японського перепелу (*Coturnix japonica*) і північного перепелу (*Colinus virginianus*) (Moreau J et al., 2022). Однак, існують дослідження, які показують, що менші птахи схильні бути більш чутливими до гострого отруєння пестицидами, ніж великі, і тому шкоду для співочих птахів, ймовірно, недооцінюють (Moreau J et al., 2022).

До речі, при виявленні залишків пестицидів у продуктах годування птиці слід перевірити дані щодо переходу залишків у м'язи, жир, печінку та яйця, щоб встановити відповідні порогові величини. Реєстрант проводить дослідження метаболізму та залишків пестициду у курей-несушок (*Gallus gallus domesticus*) (OECD, 2010; USEPA, 2012), щоб визначити кінцеві залишки пестициду та його основні метаболіти.

Звісно в Європі також існують певні проблеми із проведенням еколого-гігієнічного моніторингу, які треба врахувати і у вітчизняній практиці на майбутнє.

За останні кілька років європейські правила оцінки екологічних ризиків (ERA) зазнали значних змін. Нова директива 1107/2009, яка набула чинності в 2011 році, викликала три-

ваочі дебати щодо визначення конкретних цілей захисту для ERA. У цей період дослідниками (C de Montaigne, D Goulson, 2020) провели дослідження щодо зміни політики серед найвпливовіших стейкхолдерів ERA з Європи. Було опитано 43 учасники із європейських органів безпеки, індустрії засобів захисту рослин та наукових кіл. Транскрибовані інтерв'ю пройшли тематичний аналіз, проведений окремо двома кодувальниками. Дотримуючись структури адвокаційної коаліції, було зроблені висновки, що зосереджені на процесах, взаємозв'язках і цінностях зацікавлених сторін, які стоять за зміною політики ERA. Основними проблемами, які випливають з даного аналізу (C de Montaigne, D Goulson, 2020), виявилися повільне впровадження наукових розробок у ERA та дуже широко визначені цілі захисту. Використання коефіцієнтів безпеки та критеріїв відсікання залишило оцінювачу ризику багато невизначеностей. З ERA в його поточній формі виявилось неможливим визначити, чи є актуальна схема надмірним або недостатнім захистом. Проте дослідження (OECD, 2007; USEPA, 1996), показує, що проблема надмірного або недостатнього захисту лежить глибоко в уявленні зацікавлених сторін і значною мірою залежить від їхніх пріоритетів. Вчені прагнуть кращої екологічної актуальності як пріоритету. Вони стурбовані тим, що ERA занадто спрощено. Регулятори стурбовані тим, що ERA надто покладається на зменшення ризиків і, можливо, недостатньо захищає, але в той же час більшість вважає, що оцінка є добре розробленою та простою для виконання. Представники промисловості хотіли б, щоб ERA більше базувалась на імовірнісній оцінці ризику. Нещодавні зміни, згідно з оцінкою ризиків і практиками управління, призвели до неминучого збільшення складності, що не сприймається як позитивний момент і не обов'язково означає кращу оцінку ризиків.

Більшість нормативних документів, які стосуються засобів захисту рослин, ґрунтуються на політичних цілях, які є неоднозначними або важко визначити чи виміряти. В Єдиних принципах Європейського Союзу (ЄС) (UP; Додаток VI до Директиви 91/414/EEC; EU

1997) (OECD, 2007; USEPA, 1996), наприклад, зазначено, що вплив пестицидів на навколишнє середовище не повинен бути неприйнятним (тобто залишати простір для тлумачення ступеня прийнятного впливу). Держави-члени гарантують, що використання пестицидів не матиме жодних довгострокових наслідків для чисельності та різноманітності нецільових видів (тобто, не виключаючи, що короткострокові впливи з подальшим відновленням можуть бути прийнятними).

ВИСНОВОК

Отже, прийняття нових законів у сфері захисту рослин та розміщення ринку засобів захисту рослин і агрохімікатів сприяє комплексному вдосконаленню законодавства України у сфері захисту рослин на основі вимог законодавства ЄС; вдосконаленню державного регулювання у сфері поводження з пестицидами та агрохімікатами.

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. Antonenko A, Vavrinevich O, Omelchuk S, Bardov V, Borisenko A. Hygienic grounds for selection criteria for pesticide detection in agricultural commodities, food products and soil (example for fungicides). [Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy]. 2019;19(3):104-108. [in Ukrainian]. DOI: 10.31718/2077-1096.19.3.104.
2. A Rico, R Dafouz, M Vighi, J Rodríguez-Gil, M Daam. Use of Postregistration Monitoring Data to Evaluate the Ecotoxicological Risks of Pesticides to Surface Waters: A Case Study with Chlorpyrifos in the Iberian Peninsula. Environmental Toxicology and Chemistry.

- 2020; 40(2):500-512. DOI: 10.1002/etc.4927.
3. B Zhou, X Li. The monitoring of chemical pesticides pollution on ecological environment by GIS. *Environmental Technology & Innovation*. 2021;23. Available on: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352186421001541>. (date of access 08.03.2024 p.).
4. C de Montaigu, D Goulson. Identifying agricultural pesticides that may pose a risk for birds. *Peer J*. 2020 Aug; (8):e9526. DOI: 10.7717/peerj.9526.
5. COUNCIL DIRECTIVE 97/57/EC of 22 September 1997. Available on: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=C_ELEX:31997L0057&from=LT
6. Freedman B. 22: Pesticides. Available on: <https://ukrayinska.libretexts.org>
7. H Mu, X Yang, K Wang, D Tang, W Xu, X Liu, C Ritsema, V Geissen. Ecological risk assessment of pesticides on soil biota: An integrated field-modelling approach. *Chemosphere*. 2023;326:138428. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2023.138428.
8. M Besson, J Alison, K Bjerger, T Gorochowski, T Høye, T Jucker, H Mann, C Clements. Towards the fully automated monitoring of ecological communities *Ecology Letters*. 2022;25(12):2753-2775. DOI: 10.1111/ele.14123.
9. Moreau J, Rabreau J, Badenhausser I, Giraudeau M, Sepp T, Crépin M, Gaffard A, Bretagnolle V, Monceau K. Pesticide impacts on avian species with special reference to farmland birds: a review. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2022;194:790. DOI: 10.1007/s10661-022-10394-0.
10. OECD Guideline for the testing of chemicals 223, Avian acute oral toxicity test (2010). USEPA Ecological effects test guidelines OCSP 850.2100, Avian acute oral toxicity test (2012). Available on: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P100IRI8.PDF?Dockey=P100IRI8.PDF>
11. OECD Guideline for the testing of chemicals 503, Metabolism in livestock (2007). USEPA Residue chemistry test guidelines OPPTS 860.1480, Meat/milk/poultry/eggs (1996). Available on: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P100ICXC.PDF?Dockey=P100ICXC.PDF>
12. P Mombert, B Díaz-Otero, J Alonso-Prados. Study of the different evaluation areas in the pesticide risk assessment process: Focus on pesticides based on microorganisms. *EFSA Journal*. 2022;20(S1):e200412. DOI: 10.2903/j.efsa.2022.e200412.
13. Report on strategic environmental assessment State strategy of regional development for 2021-2027. Kyiv, 2023:92. Available on: [https://mtu.gov.ua/files/___Report%20SEA%20SSRD-2027%20v.2%20\(4\).pdf](https://mtu.gov.ua/files/___Report%20SEA%20SSRD-2027%20v.2%20(4).pdf)
14. S Warner, W Mueller. The Effects of Pesticides on Birds. Wisconsin Bird Conservation Partnership. Available on: <http://www.wisconsinbirds.org/wp-content/uploads/2017/04/effectspesticides-1.pdf>
15. Thematic strategy on the sustainable use of pesticides. EUR-Lex. Available on: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=LEGISSUM%3A128178>
16. V Chaudhary, M Kumar, Ch Chauhan, U Sirohi, A Srivastav, L Rani. Strategies for mitigation of pesticides from the environment through alternative approaches: A review of recent developments and future prospects. *Journal of Environmental Management*. 2024;354:120326. DOI: 10.1016/j.jenvman.2024.120326.

Article history:

Received: 17.03.2024

Revision requested: 23.03.2024

Revision received: 04.04.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

EUROPEAN APPROACHES AND REGULATORY MECHANISMS OF ECOLOGICAL AND HYGIENIC MONITORING FROM THE PERSPECTIVE OF POTENTIAL HARMONIZATION AND IMPLEMENTATION INTO DOMESTIC LEGISLATION

¹Antonenko A.M., ¹Borysenko A.A., ²Melnichuk F.S., ¹Tkachenko I.V.

¹Hygiene and Ecology Department of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²LCC «Green House 2025», Kyiv, Ukraine

inna.tkachenkooo@ukr.net

Background. The usage of pesticides against pests is also accompanied by potential negative effects on non-target organisms. The risk of harm to biodiversity is quite significant. Implementation of ecological and hygienic monitoring strategies, which is quite effectively applied in the countries of the European Union, will allow to reduce potential threats, financial costs and unforeseen consequences for beneficial insects, birds, aquatic organisms, etc.

Aim: analysis of European approaches and regulatory mechanisms of ecological and hygienic monitoring from the standpoint of potential harmonization and implementation in Ukrainian legislation field.

Materials and methods. Data from the literature and regulatory documents of the European Union in the field of environmental assessment and ecological and hygienic monitoring were used for the analysis. An array of literary sources was analyzed, which included the most relevant, up-to-date articles over the past 5 years and valid regulatory documents that have the greatest potential for implementation into the national regulatory framework.

Results. In the EU and the US, a strict risk assessment process is in place to obtain permission to use pesticides, taking into account the potential impact on non-target organisms. Risk assessment of the use of chemical plant protection on the ecosystem and monitoring of the condition of non-target kinds of objects in the territories of intensive agricultural management is carried out at the stage of pre-registration tests. State regulatory agencies primarily require data on average lethal doses and concentrations for some bird kinds (*Colinus virginianus*, *Anas platyrhynchos*, *Perdix perdix*, *Coturnix japonica*). However, there are studies that describe the effects on smaller songbirds that are more sensitive to acute poisoning, therefore, to consider the established standards only for large birds is rather imperfect and needs to be refined in Ukrainian practice in the future. The European rules of environmental risk assessment (ERA) have undergone significant changes in recent decades, which have caused many scientists to worry about insufficient plant protection, slow implementation of scientific developments, simplification of environmental relevance and priority. Also, in many normative documents on pesticides, a political trail is traced, which is sometimes difficult to define and measure.

Conclusion. The adoption and implementation of new laws in the field of chemical plant protection in the EU countries are the basis for improving the legislation of Ukraine in this field and ensuring state regulation in the handling of pesticides and agrochemicals.

Key words: monitoring, pesticides, non-target species, state regulation.